ブレンソカチブ水和物（INS1007）

第 2 部（モジュール 2）
2.7.6 個々の試験のまとめ

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 12
臨床試験一覧 17
1. D6190C00001 試験（評価資料） 23
1.1. 試験の概要 23
1.2. 試験の結果 32
1.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団 32
1.2.2. 人口統計学的特性 32
1.2.3. 薬物動態 36
1.2.4. 薬力学的特性 43
1.2.5. 有効性 46
1.2.6. 安全性 46
1.2.6.1. 治験薬の曝露状況 46
1.2.6.2. 有害事象 46
1.2.6.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象 59
1.2.6.4. その他の重要な有害事象 59
1.2.6.5. 臨床検査値 59
1.2.6.6. バイタルサイン 59
1.2.6.7. 心電図 59
1.2.6.8. その他の安全性評価項目 59
1.3. 結論 60
1.4. 付録 60
2. D6190C00003 試験（参考資料） 61
2.1. 試験の概要 61
3. INS1007-101 試験（評価資料） 69
3.1. 試験の概要 69
3.2. 試験の結果 77
3.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団 77
3.2.2. 人口統計学的特性 77
3.2.3. 薬物動態 78
3.2.4. 薬力学的特性 81
3.2.5. 有効性 81
3.2.6. 安全性 81
3.2.6.1. 治験薬の曝露状況 81
3.2.6.2. 有害事象 82
3.2.6.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象 92
3.2.6.4. その他の重要な有害事象 92
3.2.6.5. 臨床検査値 92
3.2.6.6. バイタルサイン 92
3.2.6.7. 心電図 92
3.2.6.8. その他の安全性評価項目 92

3.3. 結論 92
3.4. 付録 93
4. INS1007-102 試験（参考資料） 94
4.1. 試験の概要 94
5. INS1007-103 試験（評価資料） 101
5.1. 試験の概要 101
5.2. 試験の結果 105
5.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団 105
5.2.2. 人口統計学的特性 105
5.2.3. 薬物動態 107
5.2.4. 薬力学的特性 112
5.2.5. 有効性 112
5.2.6. 安全性 112
5.2.6.1. 治験薬の曝露状況 112
5.2.6.2. 有害事象 112
5.2.6.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象 114
5.2.6.4. その他の重要な有害事象 114
5.2.6.5. 臨床検査値 114
5.2.6.6. バイタルサイン 114
5.2.6.7. 心電図 115
5.2.6.8. その他の安全性評価項目 115
5.3. 結論 115
5.4. 付録 116
6. INS1007-104 試験（評価資料） 117
6.1. 試験の概要 117
6.2. 試験の結果 126
6.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団 126
6.2.2. 人口統計学的特性 127
6.2.3. 薬物動態 129
6.2.4. 心力学的特性 132
6.2.5. 有効性 136
6.2.6. 安全性 136
6.2.6.1. 治験薬の曝露状況 136
6.2.6.2. 有害事象 136
6.2.6.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象 140
6.2.6.4. その他の重要な有害事象 140
6.2.6.5. 臨床検査値 140
6.2.6.6. バイタルサイン 140
6.2.6.7. 心電図 140
6.2.6.8. その他の安全性評価項目 145
6.3. 結論 145
6.4. 付録 145

7. INS1007-105 試験（参考資料） 146
7.1. 試験の概要 146
8. INS1007-106 試験（評価資料） 153
8.1. 試験の概要 153
8.2. 試験の結果 157
8.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団 157
8.2.2. 人口統計学的特性 158
8.2.3. 薬物動態 159
8.2.3.1. ブレンソカチブの薬物動態に対するリファンピシンの影響（パート 1） 160
8.2.3.2. ブレンソカチブの薬物動態に対するエソメプラゾールの影響（パート 2） 164
8.2.4. 薬力学的特性 167
8.2.5. 有効性 168
8.2.6. 安全性 168
8.2.6.1. 治験薬の曝露状況 168
8.2.6.2. 有害事象 168
8.2.6.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象 173
8.2.6.4. 臨床検査値 173
8.2.6.5. バイタルサイン 173
8.2.6.6. 心電図 173
8.2.6.7. その他の安全性評価項目 173
8.3. 結論 173
8.4. 付録 174
9. INS1007-109 試験（評価資料） 175
9.1. 試験の概要 175
9.2. 試験の結果 178
9.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団 178
9.2.2. 人口統計学的特性 178
9.2.3. 薬物動態 179
9.2.4. 薬力学的特性 183
9.2.5. 有効性 183
9.2.6. 安全性 183
9.2.6.1. 治験薬の曝露状況 183
9.2.6.2. 有害事象 184
9.2.6.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象 187
9.2.6.4. 臨床検査値 187
9.2.6.5. バイタルサイン 187
9.2.6.6. 心電図 187
9.2.6.7. その他の安全性評価項目 187
9.3. 結論 188
9.4. 付録 188
10. INS1007-110 試験（参考資料） 189
10.1. 試験の概要 189

11. INS1007-201 試験（評価資料） 196
11.1. 試験の概要 196
11.2. 試験の結果 202
11.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団 202
11.2.2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 203
11.2.3. 有効性 206
11.2.4. 安全性 209
11.2.4.1. 治験薬の曝露状況 209
11.2.4.2. 有害事象 210
11.2.4.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象 210
11.2.4.3.1. 死亡 210
11.2.4.3.2. その他の重篤な有害事象 210
11.2.4.4. その他の重要な有害事象 212
11.2.4.4.1. 投与中止に至った有害事象 212
11.2.4.4.2. 試験中止に至った有害事象 213
11.2.4.4.3. 特に注目すべき有害事象 214
11.2.4.5. 臨床検査値 218
11.2.4.6. バイタルサイン 218
11.2.4.7. 心電図 218
11.2.4.8. その他の安全性評価項目 218
11.2.5. 薬物動態 218
11.2.6. 薬力学的特性 219
11.3. 結論 223
11.4. 付録 223
12. INS1007-211 試験（参考資料） 240
12.1. 試験の概要 240
13. INS1007-301 試験（評価資料） 248
13.1. 試験の概要 248
13.2. 試験の結果 254
13.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団 254
13.2.2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 258
13.2.2.1. 人口統計学的特性 258
13.2.2.2. ベースラインの疾患特性 260
13.2.3. 有効性 263
13.2.3.1. 主要評価項目 266
13.2.3.2. 副次評価項目 270
13.2.3.2.1. 最初の呼吸器疾患増悪までの時間 270
13.2.3.2.2. レスポンダーステータス 272
13.2.3.2.3. Week 52 における気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量 273
13.2.3.2.4. 重度の呼吸器疾患増悪の年間発生率 275
13.2.3.2.5. Week 52 における QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量（成人被験者） 277

13.2.4. 安全性 279
13.2.4.1. 治験薬の曝露状況 279
13.2.4.2. 有害事象 279
13.2.4.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象 280
13.2.4.3.1. 死亡 280
13.2.4.3.2. その他の重篤な有害事象 281
13.2.4.4. その他の重要な有害事象 282
13.2.4.4.1. 投与中止に至った有害事象 282
13.2.4.4.2. 試験中止に至った有害事象 282
13.2.4.4.3. 特に注目すべき有害事象 282
13.2.4.5. 臨床検査値 283
13.2.4.6. バイタルサイン 283
13.2.4.7. 心電図 283
13.2.4.8. その他の安全性評価項目 283
13.2.5. 薬物動態 283
13.2.6. 薬力学的特性 288
13.3. 結論 288
13.4. INS1007-301 試験：補遺 290
13.4.1. 補遺の概要 290
13.4.2. 有効性（青少年被験者） 291
13.4.2.1. 主要評価項目 291
13.4.2.2. 副次評価項目 292
13.4.3. 安全性 293
13.4.3.1. 治験薬の曝露状況 293
13.4.3.2. 有害事象 293
13.4.3.3. その他の安全性評価項目 294
13.4.4. 薬物動態 294
13.4.5. 薬力学的特性 294
13.4.6. 結論 295
13.5. 付録 296

表目次

表 1: 人口統計学的特性：パート 1a（全被験者） 32
表 2: 人口統計学的特性：パート 1b（全被験者） 34
表 3: 人口統計学的特性：パート 2（全被験者） 35
表 4: AZD7986 の薬物動態パラメータの要約、治療別：パート 1a（薬物動態解析対象集団） 36
表 5: 絶食条件下（パート 1a）及び高脂肪の朝食摂取条件下（パート 1b）で AZD7986 35 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約 37
表 6: パート 2 で健康被験者に絶食条件下で 10、25 及び 40 mg を Day 1 に単回投与したとき、及び連日投与したときの Day 21 又は Day 28 の AZD7986 の薬物動態パラメータの要約（投与別） 40
表 7: パート 2 で健康被験者に絶食条件下で 10、25 及び 40 mg を Day 1 に単回投与したとき、及び連日投与したときの Day 21 又は Day 28 の AZD7986 曝露量と時間依存性の統計解析 42
表 8: 治験薬に曝露した被験者数 46
表 9: 有害事象の要約：パート 1a（安全性解析対象集団） 47
表 10: 有害事象の要約：パート 1b（安全性解析対象集団） 47
表 11: 有害事象の要約：パート 2（安全性解析対象集団） 47
表 12: 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数（%）、SOC 及び PT 別：パート 1a（安全性解析対象集団） 48
表 13: 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数（%）、SOC 及び PT 別：パート 1b（安全性解析対象集団） 49
表 14: 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数（%）、PT 別：パート 2（安全性解析対象集団） 50
表 15: 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数（%）、SOC 及び PT 別、治験担当医師による因果関係の判断別：パート 1a（安全性解析対象集団） 52
表 16: 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数（%）、SOC 及び PT 別、治験担当医師による因果関係の判断別：パート 1b（安全性解析対象集団） 54
表 17: 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数（%）、SOC 及び PT 別、治験担当医師による因果関係の判断別：パート 2（安全性解析対象集団） 55
表 18: 人種差（日本人／白人）の影響に関する INS1007 の用量で正規化した主要薬物動態パラメータの統計解析－Day 1 及び Day 30 79
表 19: 日本人／白人別の用量比例性の統計解析－Day 1 及び Day 30 80
表 20: 日本人／白人別の食事の影響の統計解析 81
表 21: 日本人／白人別の併合した治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）－パート A 及びパート B 83
表 22: 日本人／白人別、SOC 及び PT 別の併合した治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）－パート A 及びパート B 84
表 23: 日本人／白人別、SOC 及び PT 別並びに因果関係別の併合した治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）－パート A 及びパート B 87
表 24: スクリーニング時の人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団） 106
表 25: ［^{14}C］標識ブレンソカチブ 40 mg（100 µCi）の単回経口投与後 312 時間以内の尿中、糞中、及び全体の総放射能回収率の要約 107
表 26: 血漿中ブレンソカチブ並びに血漿中及び全血中総放射能の薬物動態パラメータの要約 109

表 27: 尿中ブレンソカチブの薬物動態パラメータの要約 109
表 28: 血漿、尿、及び糞便中の放射性標識されたブレンソカチブの構成成分の要約 110
表 29: ヒト男性被験者に［^{14}C］標識ブレンソカチブ（40 mg）を単回経口投与したときの統合した血漿検体中のブレンソカチブ及び代謝物の薬物動態パラメータ 112
表 30: 治験薬投与下で発現した有害事象の要約 113
表 31: 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別） 113
表 32: 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） 114
表 33: 被験者の内訳：パート 2 126
表 34: 解析対象集団 126
表 35: 心力学的心電図評価の記録レベルの解析データセット 127
表 36: スクリーニング時の人口統計学的データの要約：パート 1 128
表 37: スクリーニング時の人口統計学的データの要約：パート 2 129
表 38: ブレンソカチブ 80 mg 及び 120 mg 単回経口投与後の血漿中ブレンソカチブの薬物動態パラメータの要約：パート 1 130
表 39: ブレンソカチブ 40 mg 及び 120 mg 単回経口投与後の血漿中ブレンソカチブの薬物動態パラメータの要約：パート 2 131
表 40: 統計モデルによる各時点でのプラセボ補正ベースラインからの変化量 QTcF（ΔΔQTcF）（時点別解析データセット）：パート 2 133
表 41: ブレンソカチブの幾何平均最高濃度において予測されるプラセボで補正したベースラインからの変化量 QTcF（ΔΔQTcF）（濃度-QTc 解析データセット）：パート 2 135
表 42: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した有害事象の要約：パート 1 137
表 43: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した有害事象の要約：パート 2 138
表 44: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象の要約：パート 1 139
表 45: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象の要約：パート 2 139
表 46: 安全性 12 誘導心電図パラメータ及びベースラインからの変化量の要約（安全性解析対象集団）：パート 2 142
表 47: スクリーニング時の人口統計学的特性の要約（パート 1） 158
表 48: スクリーニング時の人口統計学的特性の要約（パート 2） 159
表 49: ブレンソカチブ単独の単回投与又はリファンピシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブ薬物動態パラメータの要約 162
表 50: ブレンソカチブ単独の単回投与又はリファンピシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後の薬物動態パラメータ（薬物間相互作用評価）の統計解析 163
表 51: ブレンソカチブ単独の単回投与又はエソメプラゾールの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブ薬物動態パラメータの要約 166
表 52: ブレンソカチブ単独の単回投与又はエソメプラゾールの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後の薬物動態パラメータ（薬物間相互作用評価）の統計解析 167
表 53: 治験薬投与下で発現した有害事象の要約：パート 1 169
表 54: 治験薬投与下で発現した有害事象の要約：パート 2 170
表 55: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した有害事象の要約：パート 1 171

表 56: SOC 及び PT 別の治療下で発現した有害事象の要約 - パート 2 172
表 57: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象の要約：パート 1 172
表 58: スクリーニング時の人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団） 178
表 59: ブレンソカチブ単独の単回投与又はクラリスロマイシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブ薬物動態パラメータの要約 182
表 60: ブレンソカチブ単独の単回投与又はクラリスロマイシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後の薬物動態パラメータ（薬物間相互作用評価）の統計解析（PK 解析対象集団） 183
表 61: 治験薬投与下で発現した有害事象の要約 184
表 62: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した有害事象の要約 186
表 63: SOC 及び PT 別の治験薬（クラリスロマイシン）と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象の要約 186
表 64: 人口統計学的特性の要約（ITT 集団） 203
表 65: ベースラインの疾患特性の要約（ITT 集団） 205
表 66: 最初の呼吸器疾患増悪までの時間のカプラン・マイヤー及び層別化ログランク検定（ITT 解析対象集団） 207
表 67: 最初の呼吸器疾患増悪までの時間の Cox 比例ハザード比（ITT 解析対象集団） ..208
表 68: 呼吸器疾患増悪の年間発生率（負の二項回帰モデル、ITT 解析対象集団） 209
表 69: SOC 及び PT 別の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） 211
表 70: SOC 及び PT 別の投与中止に至った TEAE（安全性解析対象集団） 212
表 71: SOC 及び PT 別の試験中止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） 214
表 72: SOC 及び PT 別の治験担当医師により報告された AESI（安全性解析対象集団） 215
表 73: 主な PK パラメータの要約（PK サブスタディ／集中サンプリング） 219
表 74: ブレンソカチブ群とプラセボ群の喀痰中 NE 濃度の比較（対数変換 LS 平均濃度）（PD 解析対象集団） 220
表 75: 呼吸器疾患増悪が発現した被験者（ベースライン後の喀痰中 NE 濃度の BLQ への到達有無別） 221
表 76: ブレンソカチブ群とプラセボ群における血中 NE のベースラインからの変化量の比較（PD 解析対象集団） 222
表 77: SOC 及び PT 別の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） 224
表 78: SOC 及び PT 別の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（安全性解析対象集団） 235
表 79: 被験者の内訳（スクリーニング解析対象集団） 255
表 80: 解析対象集団 257
表 81: 解析対象集団（スクリーニング解析対象集団） 258
表 82: 人口統計学的特性の要約（ITT 集団） 259
表 83: ベースラインの疾患特性の要約（ITT 集団） 261
表 84: 多重性を調整した評価項目の要約（ITT 解析対象集団） 265
表 85: 主要評価項目の要約及び統計解析：呼吸器疾患増悪の年間発生率 – On-Study Estimand（ITT 解析対象集団） 266

表 86: 副次評価項目の要約及び統計解析：最初の呼吸器疾患増悪までの時間－On-Study Estimand（ITT 解析対象集団）.....270
表 87: レスポンダーステータス－On-Study Estimand（ITT 解析対象集団）.....272
表 88: 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－On-Study Estimand（ITT 解析対象集団）.....274
表 89: 重度の呼吸器疾患増悪の年間発生率－On-Study Estimand（ITT 解析対象集団）...275
表 90: 成人被験者における 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－On-Study Estimand（ITT 解析対象集団）.....277
表 91: いずれかの投与群において 5%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（安全性解析対象集団）.....280
表 92: 死亡に至った治験薬投与後に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）.281
表 93: いずれかの投与群において 2%以上の被験者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（安全性解析対象集団）.....282
表 94: 成人における投与期間中のブレンソカチブ血漿中濃度の要約 – サブスタディ及び主試験（PK 濃度解析対象集団）.....285
表 95: 青少年における投与期間中のブレンソカチブ血漿中濃度の要約 – サブスタディ（PK 濃度解析対象集団）.....287
表 96: 副次評価項目の要約.....292
表 97: SOC 及び PT 別の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）.....297
表 98: SOC 及び PT 別の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（安全性解析対象集団）.....349
表 99: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で青少年被験者に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）.....358
表 100: SOC 及び PT 別の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（安全性解析対象集団）.....363

図目次

図 1: パート 2 で健康被験者に絶食条件下で 10、25 及び 40 mg を Day 1 に単回投与したとき、及び連日投与したときの Day 21 又は Day 28 の幾何平均血漿中 AZD7986 濃度（nmol/L）-時間をプロットした図 38
図 2: 好中球絶対数平均値（線形スケール）（薬力学解析対象集団）：パート 2 44
図 3: 平均相対 NE[1] 活性（線形スケール）（薬力学解析対象集団）：パート 2 45
図 4: 日本人／白人に INS1007 を単回及び反復投与したときの平均血漿中濃度（n = 7～9／群） 79
図 5: ［^{14}C］標識ブレンソカチブ 40 mg（100 µCi）を単回経口投与したときの排泄物中の総放射能の平均（±SD）累積回収率 108
図 6: 推定されるヒトでのブレンソカチブの主な代謝経路 111
図 7: 統計モデルによるプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）の時点間変動（時点別解析対象集団）：パート 2 132
図 8: ブレンソカチブの幾何平均最高濃度において予測されるプラセボで補正したベースラインからの変化量 QTcF（ΔΔQTcF）（濃度-QTc 解析データセット）：パート 2 135
図 9: 12 誘導心電図パラメータの箱ひげ図（安全性解析対象集団）：パート 2 144
図 10: ブレンソカチブ単独の単回投与又はリファンピシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブの血漿中濃度［算術平均（+SD）］ .. 161
図 11: ブレンソカチブ単独の単回投与又はエソメプラゾールの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブの血漿中濃度［算術平均（+SD）］ 165
図 12: ブレンソカチブ単独の単回投与又はクラリスロマイシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブの血漿中濃度（算術平均）［線形（+SD）及び片対数スケール］ 180
図 13: ブレンソカチブ単独の単回投与又はクラリスロマイシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブの 24 時間にわたる血漿中濃度（算術平均）［線形（+SD）及び片対数スケール］ 181
図 14: 最初の呼吸器疾患増悪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） 207
図 15: 喀痰中 NE 濃度の平均値（log 10）の経時的変化（PD 解析対象集団） 220
図 16: Week 52 までの呼吸器疾患増悪の累積平均数（ITT 解析対象集団） 267
図 17: ベイズ統計学による解析：事前の混合における様々な混合重みに基づく対数比の事後平均及び 95%信頼区間 – 青少年被験者（ITT 解析対象集団） 269
図 18: 副次評価項目のプロット：最初の呼吸器疾患増悪までの時間－On-Study Estimand（ITT 解析対象集団） 271
図 19: 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）の最小二乗平均（±SE）変化の経過－On-Study Estimand（ITT 解析対象集団） 274
図 20: 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最小二乗平均（±SE）変化の経過 – On-Study Estimand（ITT 解析対象集団） 278
図 21: 成人被験者における経時的なブレンソカチブ血漿中濃度の平均値（+SD）の線形スケールーサブスタディ（PK 濃度解析対象集団） 286
図 22: 青少年被験者における経時的なブレンソカチブ血漿中濃度の平均値（+SD）の線形スケールーメインスタディ（PK 濃度解析対象集団） 287

用語及び略語一覧

用語及び略語	説明
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion, 吸収、分布、代謝及び排泄
AE	adverse event, 有害事象
Ae	amount excreted in urine during each collection interval, 累積排泄量
$Ae_{(0-24)}$	cumulative amount of analyte excreted from 0 to 24 hours, 0 時間から 24 時間までの測定対象成分の累積排泄量
$Ae_{(0-48)}$	cumulative amount of analyte excreted from 0 to 48 hours, 0 時間から 48 時間までの測定対象成分の累積排泄量
$Ae_{(0-168)}$	cumulative amount of analyte excreted from 0 to 168 hours, 0 時間から 168 時間までの測定対象成分の累積排泄量
$Ae_{(t1-t2)}$	amount of analyte excreted into the urine from time t1 to t2, t1 時間から t2 時間までに尿中に排泄された測定対象成分の量
A_{ef}	amount excreted in feces, 糞中排泄量
A_{eu}	amount excreted in urine, 尿中排泄量
AESI	adverse event of special interest, 特に注目すべき有害事象
ANC	absolute neutrophil count, 好中球絶対数
ANCOVA	analysis of covariance, 共分散分析
ANOVA	analysis of variance, 分散分析
AUC	area under the plasma concentration versus time curve, 濃度-時間曲線下面積
AUC/D	area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity divided by the dose administered, 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積を投与量で除算
$AUC_{(0-8)}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 8 hours, 0 時間から投与後 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose, 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}/D$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours after dose divided by the dose administered, 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積を投与量で除算
AUC_{0-48}	area under concentration-time curve from time 0 to 48 hours post-dose, 0 時間から投与後 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}／AUC_{tlast}／$AUC_{(0-last)}$	area under concentration-time curve from time 0 to last measurable concentration, 0 時間から最終測定可能濃度時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-last)}/D$	area under the plasma concentration-curve from time zero to the time of last quantifiable analyte concentration divided by the dose

用語及び略語	説明
	administered, 0 時間から最終測定可能濃度時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積を投与量で除算
AUC_t／$AUC_{(0-\tau)}$	area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to end of the dosing interval, 0 時間から投与間隔終了までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_∞／AUC_{inf}／$AUC_{(0-inf)}$	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity, 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\infty,unb}$	unbound AUC_∞, 非結合型の AUC_∞
$AUC_{tlast,unb}$	unbound AUC_{tlast}, 非結合型の AUC_{tlast}
$AUC\%_{extrap}$／$\%AUC_{extr}$	percentage of AUC_{0-inf} extrapolated from last measurable time point, 最終測定可能濃度時間から無限大時間まで外挿して得た AUC の比率
BA	Bioavailability, バイオアベイラビリティ
BE-CT	bronchiectasis-computed tomography, 気管支拡張症-コンピュータ断層撮影
BEST	bronchiectasis exacerbation and symptom tool, 気管支拡張症増悪及び症状ツール
BID	twice daily, 1 日 2 回
BLQ	below the limit of quantification, 定量下限未満
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
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire Revised, 嚢胞性繊維症の質問票 改訂版
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CI	confidence interval, 信頼区間
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 慢性腎臓病疫学共同研究
CL/F	apparent clearance following extravascular administration, 血管外投与後の見かけのクリアランス
CL/F	apparent clearance for parent drug estimated as dose divided by AUC, 親化合物の見かけのクリアランス
$CL/F_{,ss}$	apparent clearance at steady state following oral administration for the parent drug, 親化合物の経口投与後の見かけのクリアランス
CL_u/F	unbound CL/F, 非結合型の CL/F
CL_R	renal clearance, 腎クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration, 最高血漿中濃度
C_{max}/D	observed maximum plasma concentration divided by the dose administered, 最高血漿中濃度を投与量で除算

用語及び略語	説明
$C_{max,ss}$／$C_{ss,max}$	maximum plasma concentration at steady state, 定常状態における最高血漿中濃度
$C_{max,unb}$	unbound C_{max}, 非結合型の C_{max}
C_{min}	minimum plasma concentration, 最低血漿中濃度
$C_{min,ss}$／$C_{ss,min}$	minimum plasma concentration at steady state, 定常状態における最低血漿中濃度
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, 慢性閉塞性肺疾患
$C_{predose}$	pre-dose plasma concentration, 投与前の血漿中濃度
CSR	clinical study report, 治験総括報告書
C_{ss}／$C_{ss,avg}$	average plasma concentration at steady state, 定常状態における平均血漿中濃度
CT	computed tomography, コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events, 有害事象共通用語規準
C_{trough}	pre-dose observed concentration immediately before next dose or at the end of a dosing interval, 次の投与直前又は投与間隔の終了時の血漿中濃度
CV	coefficient of variation, 変動係数
CYP	cytochrome P450, チトクローム P450
dECG	digital ECG, デジタルで記録された ECG
DNA	deoxyribonucleic acid, デオキシリボ核酸
ECG	electrocardiogram, 心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate, 推算糸球体濾過量
FDA	Food and Drug Administration, 米国食品医薬品局
%Fe	percent of the dose recovered in urine during each collection interval, 各採取間隔における尿中回収率
$\%Fe_{(0\text{-}168)}$	cumulative percent of the dose recovered in urine from time zero to 168 hours, 0 時間から投与後 168 時間の累積尿中回収率
$FEF_{(25\text{-}75\%)}$	forced expiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity, FVC の 25% ～ 75%を呼出する間の平均努力呼気流量
f_{ef}	percentage of dose excreted in feces, 糞中排泄率
f_{eu}	percentage of dose excreted in urine, 尿中排泄率
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second, 1 秒量
F_u	fraction unbound, 非結合型分率
FVC	forced vital capacity, 努力肺活量
GLSM	geometric least square mean, 幾何最小二乗平均
GMR	geometric mean ratio, 幾何平均比
HI	hepatic impairment, 肝機能障害

用語及び略語	説明
IGRA	interferon gamma release assay, インターフェロンγ遊離試験
IRB	Institutional Review Board, 治験審査委員会
ITT	intent-to-treat
λ_z	terminal elimination rate constant, 最終勾配
λz,ss	terminal elimination rate constant determined by selection of at least 3 data points on the terminal phase of the plasma concentration-time curve at steady state, 定常状態の血漿中濃度-時間曲線の終末相における 3 つ以上のデータポイントから決定された最終勾配
LS	least square, 最小二乗
MAA	marketing authorization application, 販売承認申請
MAD	multiple ascending dose, 反復漸増投与
MCT	meaningful change threshold, 意味のある変化の閾値
MMRM	mixed model for repeated measures, 反復測定混合モデル
MRT	mean residence time, 平均滞留時間
MTD	maximum tolerated dose, 最大耐量
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
NGAL	neutrophil gelatinase associated lipocalin, 好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン
NSP	neutrophil serine proteinase, 好中球セリンプロテアーゼ
PD	pharmacodynamics, 薬力学
pECG	Paper ECG, 紙で記録された ECG
PEx	pulmonary exacerbation, 呼吸器疾患増悪
PGI-C	Patient Global Impression of Change, 変化に関する患者による全般的印象
PGI-S	Patient Global Impression of Severity, 重症度に関する患者による全般的印象
P-gp	P-glycoprotein, P 糖蛋白
PK	pharmacokinetics, 薬物動態
PLS	Papillon-Lefèvre syndrome, パピヨン・ルフェーブル症候群
$ppFEV_1$	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
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

用語及び略語	説明
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula, Bazett 式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula, Fridericia 式で補正した QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate, 心拍数補正 QT 間隔
$Rac_{(AUC(0-\tau))}$／$RacAUC_{(0-\tau)}$	accumulation ratio for $AUC_{(0-\tau)}$, $AUC_{(0-\tau)}$の蓄積係数
$RacC_{max}$	accumulation ratio based on C_{max}, C_{max} に基づく蓄積係数
REML	restricted maximum likelihood, 制限付き最尤推定法
RI	renal impairment, 腎機能障害
SAD	single ascending dose, 単回漸増投与
SAE	serious adverse events, 重篤な有害事象
SD	standard deviation, 標準偏差
SE	standard error, 標準誤差
SMQ	Standardized MedDRA Query, MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class, 器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life, 消失半減期
$t_{1/2\lambda z}$	terminal half-life, 終末相の半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event, 治験薬投与下で発現した有害事象
T_{last}	time of the last quantifiable concentration, 最終測定可能濃度時間
T_{max}	time of maximum observed concentration, 最高血漿中濃度到達時間
$T_{max,ss}$	time to maximum plasma concentration at steady state, 定常状態の最高血漿中濃度到達時間
V_d/F	apparent volume of distribution, 見かけの分布容積
V_z/F	volume of distribution at terminal phase following extravascular administration, 血管外投与後の終末相の見かけの分布容積
V_z/F_{ss}	apparent volume of distribution during terminal phase at steady state for the parent drug, 親化合物の定常状態における終末相の見かけの分布容積
$V_{z,u}/F$	unbound V_z/F, 非結合型の V_z/F

臨床試験一覧

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 I 相 PK	D6190C00001	Module 5.3.3.1	安全性、忍容性及び PK	無作為化、単盲検、プラセボ対照、SAD 及び MAD	パート 1a：プラセボ又はブレンソカチブ単回漸増経口投与（5 mg、15 mg、35 mg、50 mg 又は 65 mg）、絶食条件下 パート 1b：プラセボ又はブレンソカチブ単回経口投与（35 mg）、高脂肪高カロリー朝食後 パート 2：Day 1 ～ Day 21（又は Day 28）までプラセボ又はブレンソカチブ反復漸増経口投与（MAD パート開始後から最大耐量又は最大許容曝露量に至るまで、あるいは予定された最大数の被験者に投与するまで継続）、絶食条件下	パート 1a：45 例（プラセボ群 15 例、ブレンソカチブ各用量群に 6 例ずつ） パート 1b：8 例（プラセボ群 3 例、ブレンソカチブ 35 mg 群 5 例） パート 2：36 例（プラセボ群 12 例、ブレンソカチブ 10、25 及び 40 mg 群にそれぞれ 6、8 及び 10 例）	健康成人男性	パート 1a：単回投与（1 日間）パート 1b：単回投与（1 日間） パート 2：反復投与（21 日間又は 28 日間）	完了
第 I 相 PK	D6190C00003	Module 5.3.3.4	安全性、忍容性及び PK（DDI）	非盲検、固定順序、3 期間試験 期間 1：ブレンソカチブの PK 期間 2：ブレンソカチブとベラパミルの併用 期間 3：ブレンソカチブとイトラコナゾールの併用	すべての治験薬を絶食条件下で経口投与 期間 1：ブレンソカチブ 25 mg 単回投与 期間 2：Day 1 ～ 10 までベラパミル（240 mg、徐放性製剤）BID 投与、Day 5 にブレンソカチブ 25 mg 単回投与	15 例	健康成人男性	期間 1：単回投与（1 日間） 期間 2：単回（1 日間）及び反復投与（10 日間） 期間 3：単回（1 日間）及び反復投与（11 日間又は 13 日間）	完了

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
					期間 3：Day 1 にイトラコナゾール 200 mg BID 投与、Day 2 ～ 11 まで QD 投与、Day 6 にブレンソカチブ 25 mg 単回投与				
第 I 相 PK	NS1007-101	Module 5.3.3.1	安全性、忍容性、PK 及び PD	パート A：ブレンソカチブ単回及び反復投与の第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 パート B：ブレンソカチブ単回投与の非盲検、2 期間 2 順序クロスオーバーによる食事の影響の試験	パート A：すべての治験薬を絶食条件下で経口投与 ブレンソカチブ 10、25 若しくは 40 mg 又はプラセボを Day 1 に単回投与、Day 4 ～ 30 に反復投与 パート B： 順序 1： Day 1 にブレンソカチブ 40 mg を食事条件下で経口投与、Day 8 にブレンソカチブ 40 mg を絶食条件下で経口投与 順序 2： Day 1 にブレンソカチブ 40 mg を絶食条件下で経口投与、Day 8 にブレンソカチブ 40 mg を食事条件下で経口投与	パート A：62 例（白人 30 例及び日本人 32 例） パート B：20 例（白人 10 例及び日本人 10 例）	健康成人男女	パート A：単回（1 日間）及び反復（27 日間）投与 パート B：単回投与（2 日間）	完了
第 I 相 PK	INS1007-102	Module 5.3.3.3	PK、安全性及び忍容性	非盲検、単回投与、並行群間試験	ブレンソカチブ 25 mg を Day 1 に絶食条件下で 240 mL の水とともに単回経口投与	28 例 ［コホート 1：軽度 RI 6 例、コホート 2：中等度 RI 6 例、コホート 3：重度 RI 6 例、コホート 4	腎機能障害を有する又は有さない成人男女	単回投与（1 日間）	完了

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
						（対照群）：正常腎機能 10 例）］			
第 I 相 PK	INS1007-103	Module 5.3.3.1	マスバランス、PK 及び代謝物排泄	非盲検試験	絶食条件下で[^{14}C]-約 100 μCi を含有する経口液剤としてのブレンソカチブ 40 mg を単回経口投与	7 例	健康成人男性	単回投与（1 日間）	完了
第 I 相 PK	INS1007-104	Module 5.3.3.1	パート 1：パート 2 で使用するブレンソカチブの用量（治療量よりも高用量）を決定する パート 2：ブレンソカチブの血漿中濃度が QTcF に及ぼす影響を評価する パート 1 及びパート 2： PK、安全性及び忍容性	2 パート試験： パート 1 は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与試験 パート 2 は、二重盲検、プラセボ及び陽性対照クロスオーバー試験	すべての治験薬を一晩の絶食後、約 240 mL の水とともに絶食条件下で経口投与 パート 1：ブレンソカチブ 80 mg（盲検、40 mg×2 錠）をコホート 1 に単回経口投与し、ブレンソカチブ 120 mg（盲検、40 mg×3 錠）をコホート 2 に単回経口投与 パート 2：Day 1 ～ 4 に QD 投与： A：ブレンソカチブ 40 mg 錠、ブレンソカチブに対応したプラセボ及びモキシフロキサシンに対応したプラセボ B：治療量よりも高用量であるブレンソカチブ 120 mg 錠及びモキシフロキサシンに対応したプラセボ C：ブレンソカチブに対応したプラセボ及びモキ	パート 1：16 例 パート 2：32 例	健康成人男女	パート 1：単回投与（1 又は 2 日間） パート 2：単回投与（4 日間）	完了

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
					シフロキサシンに対応したプラセボ D：ブレンソカチブに対応したプラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg				
第 I 相 PK	INS1007-105	Module 5.3.3.3	PK、安全性及び忍容性	非盲検、多施設共同、単回投与、並行群間試験	一晩の絶食後、Day 1 にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与	27 例 ［コホート 1（対照群）：正常腎機能 9 例）、コホート 2：軽度 HI 6 例、コホート 3：中等度 HI 6 例、コホート 4：重度 HI 6 例］	肝機能が正常又は肝機能障害を有する成人男女	単回投与（1 日間）	完了
第 I 相 PK	INS1007-106	Module 5.3.3.4	PK、安全性及び忍容性	非盲検、固定順序、2 パート、2 期間試験	すべての治験薬を絶食条件下で経口投与 パート 1： 期間 1 - Day 1 にブレンソカチブ 25 mg を単回投与 期間 2 - Day 8 ～ 16 及び Day 18 ～ 23 にリファンピシン 600 mg を QD 投与、Day 17 にブレンソカチブ 25 mg を単回投与 パート 2： 期間 1 - Day 1 にブレンソカチブ 25 mg を単回投与 期間 2 - Day 8 ～ 11 にエソメプラゾール 40 mg を投与、Day 12 にブレンソカチブ 25 mg の単回投与	32 例 パート 1：16 例 パート 2：16 例	健康成人男女	パート 1：単回投与（2 日間）及び反復投与（6 日間） パート 2：単回投与（2 日間）及び反復投与（5 日間）	完了

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
					及びエソメプラゾール 40 mg を併用投与				
第 I 相 PK	INS1007-109	Module 5.3.3.4	PK、安全性及び忍容性	非盲検、単施設、固定順序	Day 1 及び Day 13 に絶食条件下でブレンソカチブ 25 mg を単回投与 クラリスロマイシン 500 mg は、Day 13 に絶食条件下でブレンソカチブと併用投与し、12 時間後に食後に投与 Day 8 ～ 12 及び Day 14～19 にクラリスロマイシン 500 mg を食後に BID 投与	22 例	健康成人男女	単回投与（2 日間）及び反復投与（5 日間及び 6 日間）	完了
第 I 相	INS1007-110	Module 5.3.1.2	BA	無作為化、非盲検、2 剤 2 順序 2 期間クロスオーバー	投与 A 及び投与 B を無作為の順序で 2 期間に分けて単回投与した。Day 1 に最初の期間の投与を行った後、9 日間のウォッシュアウト後に次の期間の投与を Day 10 に行った。 投与 A： ブレンソカチブ小児用液剤 25 mg/5 mL を絶食条件下で経口投与 投与 B： ブレンソカチブ経口錠剤 25 mg を絶食条件下で経口投与	24 例	健康成人男女	単回投与（各期間 1 日間）	完了

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 II 相 有効性及び安全性／忍容性	INS1007-201[a]	Module 5.3.5.1	ブレンソカチブの有効性、安全性、忍容性及び PK/PD	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	ブレンソカチブ（10 mg 又は 25 mg）又は対応するプラセボを朝食前に QD 経口投与	256 例 （ブレンソカチブ 10 mg：82 例、ブレンソカチブ 25 mg：87 例、プラセボ：87 例）	NCFBE 患者	24 週間	完了
第 IIa 相 安全性	INS1007-211	Module 5.3.4.2	PK 及び安全性	無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間試験	食事及び絶食条件下でブレンソカチブ（10、25 又は 40 mg）又はプラセボを 28 日間 QD 経口投与 各投与群につき 2 層：併用薬として CFTR 調節薬を投与する被験者及び CFTR 調節薬を投与しない被験者	29 例 （ブレンソカチブ 10 mg：8 例、ブレンソカチブ 25 mg：8 例、ブレンソカチブ 40 mg：8 例、プラセボ：5 例）	CF 患者	28 日間	完了
第 III 相 有効性及び安全性／忍容性	INS1007-301[b]	Module 5.3.5.1	ブレンソカチブの有効性、安全性、忍容性及び QOL	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	ブレンソカチブ（10 mg 又は 25 mg）又は対応するプラセボを朝食前に QD 経口投与	成人：1767 例 （日本人症例 87 例を含む） 青少年（12 歳以上 18 歳未満）：41 例	NCFBE 患者	52 週間	完了

[a] ブレンソカチブが市販されるか臨床開発プログラムが終了されるまで、その国の規制に従い、INS1007-201 試験を終了した全参加者を対象に、ブレンソカチブを早期に利用できるよう、非盲検で治験終了後アクセスプログラム（ブレンソカチブ 10 mg 又は 25 mg QD）に参加可能とした。

[b] ブレンソカチブが市販されるか臨床開発プログラムが終了されるまで、その国の規制に従い、INS1007-301 試験を終了した全参加者を対象に、ブレンソカチブを早期に利用できるよう、非盲検で治験終了後拡大アクセスプログラム（ブレンソカチブ 10 mg QD）に参加可能とした。

BA：生物学的同等性、BID：1 日 2 回、CF：嚢胞性線維症、CFTR：嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子、DDI：薬物間相互作用、HI：肝機能障害、MAD：反復漸増投与、NCFBE：非嚢胞性線維症性気管支拡張症、PD：薬力学、PK：薬物動態、QD：1 日 1 回、QOL：生活の質、QTc：補正 QT 間隔、RI：腎機能障害、SAD：単回漸増投与

1. D6190C00001 試験（評価資料）

1.1. 試験の概要

治験の標題	健康被験者を対象に AZD7986 の単回及び反復経口投与の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び食事の影響を評価する無作為化、単盲検、プラセボ対照、2 パート、第 I 相試験
治験実施施設数及び実施国	1 施設（英国）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：2014 年 12 月 3 日 最後の被験者の最終観察日：2016 年 8 月 3 日
開発の相	第 I 相
目的	**主要目的：** • 健康被験者に AZD7986 を単回漸増投与及び反復漸増投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を、安全性パラメータ、血漿中濃度と尿中濃度から評価する。 **副次目的：** • ザイモサン刺激血中好中球エラスターゼ（NE）活性に対する AZD7986 の影響を *ex vivo* で評価する。 • AZD7986 の単回投与時の PK パラメータに対する食事の影響を予備的に評価する。
治験方法	パート 1 では、治験薬投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。パート 1a［単回漸増投与（SAD）］に参加する被験者は、治験薬投与の前日（Day -1）に治験実施施設に入院した。被験者は Day 1 に治験薬を投与され、投与後 72 時間は治験実施施設に入院し、Day 3 に退院した。被験者は Day 4 と Day 5 に外来で再度来院した。パート 1b に参加しない被験者のみ、治験薬投与から 7～10 日後に追跡調査のため来院した。パート 1b（食事の影響の評価）に参加する被験者はパート 1a で参加したコホートから選択した。被験者は 7 日以上のウォッシュアウト期間後、再度来院し、食事条件下で治験薬を単回経口投与した。パート 1b の被験者は投与後 72 時間は治験実施施設に入院し、Day 3 に退院した。Day 4 と Day 5 に外来で再度来院し、投与 7～10 日後に追跡調査のため来院した。

<table>
<tr><td></td><td>パート 2［反復漸増投与（MAD）］では、治験薬初回投与の 28 日前に被験者をスクリーニングした。被験者は、投与の前日（Day -1）に治験実施施設に入院した。Day 1 に治験薬を初回投与し、最長 35 日間、治験実施施設に入院した。また、追跡調査のために再度来院する必要があった。

被験者が治験実施施設に入院している間に、様々な評価と手順を行った。</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">SAD</th><th colspan="2">MAD</th></tr>
<tr><td>登録予定被験者数：</td><td colspan="2">パート 1a：最大 72 例
パート 1b：9 例</td><td colspan="2">最大 80 例</td></tr>
<tr><td>無作為化した被験者数：</td><td colspan="2">パート 1a：45 例
パート 1b：8 例</td><td colspan="2">36 例</td></tr>
<tr><td></td><td>安全性解析対象集団</td><td>薬理遺伝学解析対象集団</td><td>薬物動態解析対象集団</td><td>薬力学解析対象集団</td></tr>
<tr><td>各解析対象集団に含めた被験者数：</td><td>81 例</td><td>77 例</td><td>81 例</td><td>36 例</td></tr>
<tr><td>評価可能被験者数：</td><td>81 例</td><td>77 例</td><td>81 例</td><td>36 例</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>診断及び主要な組入れ基準</td><td>試験に参加する被験者は、試験手順の実施前に同意説明文書に署名している必要があった。被験者は 18 ～ 50 歳の健康な男女（女性の場合、妊娠の可能性がない）で、体格指数（BMI）18.5 ～ 30.0 kg/m^2、体重 50 ～ 100 kg とした。試験中、ホルモン補充療法は禁止とした。

パート 2（コホート 3 以降）では、生殖能のある男性はスクリーニング時のベースラインで精液検査の結果が正常である必要があった。またパート 2（コホート 3 以降）では、男女ともスクリーニング時の生殖ホルモンの値が基準値の範囲内である必要があった。</td></tr>
<tr><td>被験薬、用量及び投与方法</td><td>被験薬：AZD7986 液剤

用量：開始用量は 5 mg

投与方法：

パート 1a*：Day 1 に単回投与

パート 1b*：7 日以上のウォッシュアウト後、Day 1 に単回投与（食事条件下）

パート 2**：Day 1 から Day 21（又は Day 28）まで 1 日 1 回、朝に投与</td></tr>
</table>

	* 増量は最大耐量（MTD）又は最大許容曝露量に至るまで、あるいは予定された最大数の被験者に投与するまで継続する。 ** SAD パートの増量は、MAD パート開始後から MTD 又は最大許容曝露量に至るまで、あるいは予定された最大数の被験者に投与するまで継続する。
投与期間	パート 1a：Day 1 に単回投与 パート 1b：7 日以上のウォッシュアウト後、Day 1 に単回投与（食事条件下） パート 2：Day 1 から Day 21（又は Day 28）まで 1 日 1 回、朝に投与
対照薬、用量及び投与方法	対照薬：AZD7986 に対応するプラセボ液剤 投与方法： パート 1a*：Day 1 に単回投与 パート 1b*：7 日以上のウォッシュアウト後、Day 1 に単回投与（食事条件下） パート 2**：Day 1 から Day 21（又は Day 28）まで 1 日 1 回、朝に投与 * 増量は MTD 又は最大許容曝露量に至るまで、あるいは予定された最大数の被験者に投与するまで継続する。 ** SAD パートの増量は、MAD パート開始後から MTD 又は最大許容曝露量に至るまで、あるいは予定された最大数の被験者に投与するまで継続する。
評価項目	**薬物動態：** **PK パラメータ：** 以下の AZD7986 血漿中濃度及び尿中濃度を推定した。 • Day 1 の単回投与後の以下の各項目（血漿） ― パート 1a、パート 1b 及びパート 2： C_{max} 最高血漿中濃度。個別の濃度-時間曲線から直接得る t_{max} 最高血漿中濃度到達時間。個別の濃度-時間曲線から直接得る $t_{1/2\lambda z}$ 終末相の半減期。$(\ln 2)/\lambda_z$ として推定

	$AUC_{(0\text{-}last)}$	0 時間から最終測定可能濃度時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
	$AUC_{(0\text{-}24)}$	0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
	$AUC_{(0\text{-}48)}$	0 時間から投与後 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
	AUC	0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積。AUC は $AUC_{(0\text{-}last)} + C_{last}/\lambda_z$ で推定。この式で C_{last} は最後に観察された測定可能濃度である。
	CL/F	親化合物の見かけのクリアランス。用量を AUC で除算して推定
	MRT	平均滞留時間
	V_z/F	血管外投与後の終末相の見かけの分布容積。見かけのクリアランスを最終勾配（λ_z）で除算して推定
	$AUC_{(0\text{-}last)}/D$	0 時間から最終測定可能濃度時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積を投与量で除算
	$AUC_{(0\text{-}24)}/D$	0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積を投与量で除算
	AUC/D	0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積を投与量で除算
	C_{max}/D	最高血漿中濃度を投与量で除算
	• Day 1 の単回投与後（尿）：	
	$A_{e(t1\text{-}t2)}$	t1 時間から t2 時間までに尿中に排泄された測定対象成分の量（各採取時点の量及び累積量）
	$A_{e(0\text{-}24)}$（パート 1、Day 1）	0 時間から 24 時間までの測定対象成分の累積排泄量（パート 2）
	$A_{e(0\text{-}48)}$（パート 1）	0 時間から 48 時間までの測定対象成分の累積排泄量（パート 1）
	$f_{e(t1\text{-}t2)}$	尿中に排泄された未変化体の割合（各採取時点での割合及び累積割合）。

	$(A_{e(t1-t2)}/dose)*100$（パート 1 及びパート 2）として算出
CL_R	腎クリアランス。$A_{e(0-24)}$を$AUC_{(0-24)}$で除算して推定（パート 2）；$A_{e(0-48)}$を $AUC_{(0-48)}$で除算して推定（パート 1）
• Day 21 及び Day 28：	
$C_{ss,min}$	定常状態における最低血漿中濃度。個別の濃度-時間曲線から直接得る
• 反復投与後の Day 21（血漿）：	
$C_{ss,max}$	$t_{ss,max}$
$C_{ss,min}$	$t_{1/2\lambda z}$
$AUC_{(0-last)}$	$C_{ss,max}/D$
$AUC_{(0-48)}$	AUC
CL/F	MRT
$AUC_{(0-\tau)}$	0 時間から投与間隔終了までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$Rac_{(AUC(0-\tau))}$	$AUC_{(0-\tau)}$の蓄積係数。$AUC_{(0-\tau)}$ Day 21/$AUC_{(0-24)}$ Day 1 として推定
Rac_{Cmax}	C_{max} の蓄積係数。C_{max} Day 21/C_{max} Day 1 として推定
TCP	時間的変化パラメータ。外挿部分が 20%未満の場合には、$AUC_{(0-\tau)}$ Day 21/AUC Day 1 として推定
$AUC_{(0-\tau)}/D$	$AUC_{(0-\tau)}$を投与量で除算
$C_{ss,avg}$	投与間隔中の平均血漿中濃度。$AUC_{(0-\tau)}/24$ として推定
• 反復投与後の Day 21（尿）：	
$A_{e(t1-t2)}$	$A_{e(0-24)}$
$A_{e(0-48)}$	$f_{e(t1-t2)}$
$f_{e(0-24)}$	CL_R

	場合により、追加の PK パラメータも算出した。以下に血漿中 PK 解析の診断パラメータを列挙したが要約はしていない。 λ_z, 間隔又は λ_z 上限　$t_{1/2}$ 以下を決定するための対数線形回帰の時間間隔（h） λ_z, N　対数線形回帰解析に含めるデータポイントの数 Rsq　回帰係数。λ_z 算出のための適合度 $\%AUC_{extr}$　最終測定可能濃度時間から無限大時間まで外挿して得た AUC の比率。$[(C_{last}/\lambda_z)/AUC * 100]$ として算出 **薬力学：** AZD7986 の PD アウトカム変数は以下のとおりである： パート 2：すべてのコホートについて NE 活性及び好中球絶対数（ANC） **安全性変数：** AZD7986 の安全性変数は以下のとおりである： **パート 1a 及びパート 1b：**有害事象（AE）；安全性臨床検査（血液学、臨床生化学、尿）；バイタルサイン（脈拍数、血圧、口腔温）；12 誘導心電図（ECG。紙及びデジタルで記録［pECG 及びデジタル ECG （dECG）］）；テレメトリー；身体検査（歯肉と歯、及び手掌と足底部の評価も含める） **パート 2：**AE、安全性臨床検査［血液学、臨床生化学、尿、好中球貪食能、酸化バースト、精子検査（コホート 3 以降に参加した生殖能のある男性被験者］、生殖ホルモン（コホート 3 以降）］；バイタルサイン（脈拍数、血圧、口腔温）；12 誘導 pECG 及び dECG；テレメトリー；身体検査（歯肉と歯、及び手掌と足底部の評価も含める） **探索的変数：** • 探索的 PK 変数：血漿中及び尿中の代謝物の解析 • 探索的 PD 変数：パート 1a – ジペプチジルペプチダーゼ 1（DPP1）活性（可能な場合）、味覚の評価；パート 2 – DPP1 活性（可能な場合）、コホート 3 以降は hCAP-18 及び LL-37 の測定、味覚の評価

	• 探索的薬理遺伝学的変数：被験者には、今後任意で行われる、遺伝子型が AZD7986 に対する反応（分布、安全性、忍容性、有効性、PK 及びバイオマーカーのレベル）に及ぼす影響を評価する遺伝学的探索研究への参加を打診した。選択基準及び治験計画に従い、この遺伝学的研究（任意）に対する同意書に別途署名した被験者から血液検体を採取した。
統計手法	**PK 用検体の採取時間及び検体の解析：** PK 解析用血漿検体（約 2 mL）を投与前（0 時間）、及び投与後 0.5、1、2、3、4、5、7、8、9、12、24、48、72 及び 96 時間に採取した。PK 解析用尿検体（約 10 mL）を投与前（0 時間）及び投与後 0 ～ 6 時間、6 ～ 12 時間、12 ～ 24 時間、24 ～ 48 時間の間隔で採取した。 血中及び尿中の AZD7986 濃度を測定するための血液検体は、アストラゼネカ（AZ）社 Research and Development との Clinical Bioanalysis Alliance により、Covance 社が適切な生体試料中薬物濃度分析法で分析した。使用した分析法の詳細は別の生体試料中薬物濃度分析法に記載した。 代謝物同定用の血液検体及び尿検体は、臨床検査マニュアルの規定に従い Biobank Mölndal AZ R&D に出荷した。 **PK 解析：** すべての血漿中濃度データ及び尿中濃度データ、並びに算出した PK パラメータを一覧にし、AZD7986 の用量別又は食事条件下／絶食条件下別に要約した。個別の幾何平均血漿中濃度-時間プロットを線形スケール及び片対数スケールで示した。 パート 1a 及びパート 2（定常状態）で、C_{max} 及び関連する AUC の用量比例性を、検出力を有するモデルで評価した。回帰線の勾配及び対応する両側 95%信頼区間（CI）を推定し、表を作成した。 各用量内の時間依存性は、用量と日を固定効果、用量*日を相互作用として分散分析（ANOVA）で評価した。Day 21（コホート 1 の最終投与日）の $AUC_{(0-\tau)}$を Day 1 の AUC と比較した。すべての PK パラメータは解析前に対数変換した。$AUC_{(0-\tau)}$と AUC の差（推定値）を逆変換して幾何平均値比と 90% CI を得た。 食事の影響について予備的な分析を行い、食事条件下と絶食条件下の間で C_{max} と AUC を比較した。PK パラメータを解析前に対数変換し、治療を固定効果として ANOVA で解析した。食事条件下と絶食条件下

	の差（推定値）を逆変換して、幾何平均値比（食事条件下／絶食条件下）と 90% CI（パーセンテージとして表現）を得た。 **PD 解析用検体の採取時間及び検体の解析** **NE 活性アッセイ** 血液検体（各 4.5 mL）を採取し、37°C でインキュベートした。1 本は刺激を与えず、1 本はザイモサンで刺激して NE を血漿中に遊離し、1 本は NE 阻害薬（AZD9668※）を添加して刺激を与えた。インキュベーション後、検体を遠心分離し、血漿は PHB、AZ R&D（Alderley Park）における分析まで凍結した。 ※ パート 2 の一部の時点のみ。 **好中球絶対数** 安全性臨床検査の一部として ANC を評価し、さらに、好中球の結果を使用して PD マーカーを評価した。 **薬力学解析：** 3 種類の NE 活性を測定した。すべての時点で無刺激の検体の NE 活性（無刺激 NE 活性）及び刺激した検体の NE 活性（刺激 NE 活性）を測定し、一部の時点で阻害薬を添加した検体の NE 活性（阻害 NE 活性）を測定した。 • 無刺激 NE 活性 • 刺激 NE 活性 • 阻害 NE 活性（刺激 + 1 μM AZD9668。100%阻害に類似） NE 活性算出のために、以下の数値を導出した。 • NE^1 = 刺激 NE－無刺激 NE • NE^2 = 刺激 NE－阻害 NE さらに、PAREXEL が総 ANC を測定した。 NE 活性を算出し、ANC 測定値と共に一覧にし、要約した。各被験者について投与開始前（ベースライン、連日投与の開始前）の測定値、及び投与後の一部の時点で測定値を得た。NE^1/NE^2 のベースラインは、Day 1、3、5 及び 7 時点での測定値の中央値として算出した。以下では、このベースラインを NE_{PRE}、Day 8 以降の測定値を NE_{POST} とする。

NE 活性パラメータの正規化に関しては、生の NE 値をまずそれぞれの時点での ANC で正規化し、ついでベースラインの NE 値を算出した。相対 NE 活性及び正規化した相対 NE 活性は、更新した式を使用して算出した。

Relative NE activity

$$rNE^1 = 100 * \left(\frac{NE^1{}_{POST}}{NE^1{}_{PRE}} - 1\right)$$

$$rNE^2 = 100 * \left(\frac{NE^2{}_{POST}}{NE^2{}_{PRE}} - 1\right)$$

Normalized relative NE activity ($NE^1{}_{NORM}$ and $NE^2{}_{NORM}$ are the ANC normalized counterparts to $NE^1{}_{POST}$ and $NE^2{}_{POST}$)

$$rNE^{1,norm} = 100 * \left(\frac{NE^1{}_{NORM}}{NE^1{}_{NORMPRE}} - 1\right)$$

$$rNE^{2,norm} = 100 * \left(\frac{NE^2{}_{NORM}}{NE^2{}_{NORMPRE}} - 1\right)$$

相対 NE 活性及び正規化した相対 NE 活性はいずれも、NE 活性の変化率の尺度である。投与前後で差がない場合には値は 0（%）となる。投与後すべての時点で NE 活性がなければ値は-100（%）となる（ベースライン= 0%、最大阻害 = -100%）。NE 活性が最大に阻害されることを示すのは、この値が最小のときである。

PAREXEL は NE 活性の生データを受領して、相対 NE^1/NE^2、正規化した相対 NE^1/NE^2 を算出し、最大阻害及び最大阻害到達時間を算出した。NE^2 及び正規化 NE^2 を含めて別の方法で最大阻害を検討したが、本試験の治験総括報告書（CSR）ではこの解析について詳述していない。

Clinical interpretation meeting の後に、このパラメータのばらつきを解析するために、正規化した NE^1 活性の変動係数（CV）計算を目的とした追加の事後的な表を作成することが決定された。

安全性解析：

被験者の内訳は、試験を中止した被験者の数及び中止の主な理由を含めて一覧にし、要約した。いずれかの解析対象集団から除外した被験者一覧にし、除外理由も提示した。

すべての安全性データを被験者別に一覧し、適宜要約した。AE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）でコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。重症度別及び治験薬との因果関係別の要約も提示した。

すべての安全性臨床検査データ及びバイタルサイン測定値はベースラインからの変化も含めて一覧にし、要約した。基準値の範囲外の臨床検査値は一覧内でフラグを付けた。

デジタル ECG データを平滑化し、平滑化したデータの各時点から、心拍数、及び心拍数について Fridericia 式により補正した QT 間隔

	（QTcF）。QRS 群開始から T 波終了までの間隔）を導出した。dECG データを一覧にして記述的に要約し、QTcF の外れ値も解析した。 **薬理遺伝学解析：** 遺伝学的研究への参加に同意する被験者数を推定できなかったため、正式な統計評価のために十分なデータが得られるか記述統計しか得られないのかを確定することは不可能であった。
被験者数の設定根拠	被験者数は、安全性と忍容性の妥当なエビデンスが得られ、また第 I 相試験であることを考慮して必要以上の数の被験者を化合物に曝露することがないように選択した。被験者数の正式な算出は行わなかったが、第 I 相試験についてこれまでに得られている経験から、本試験の被験者数で試験の目的を十分に達成できることが示されている。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

1.2. 試験の結果

1.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団

パート 1a では被験者 45 例を無作為化して治験薬を投与し、44 例が試験を完了した。1 例は本人の希望により試験を中止した。パート 1b では、パート 1a のコホート 3（AZD7986 35 mg）の 9 例中 8 例を無作為化して治験薬を投与し、8 例全員が試験を完了した。残りの 1 例は試験を中止してパート 1b に参加しなかったため、パート 1b で AZD7986 が投与された被験者は 1 例少なかった。パート 2 では 36 例を無作為化し、35 例が試験を完了した。1 例は AE（苔癬様薬物反応）のため試験を中止した。

1.2.2. 人口統計学的特性

試験に参加した被験者の人口統計学的特性及び主なベースライン特性を表 1、表 2、及び表 3 に要約する。

表 1: 人口統計学的特性：パート 1a（全被験者）

Variable Category	Placebo (N = 15) n (%)	5 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	15 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	35 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	50 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	65 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	Total AZD7986 (N = 30) n (%)
Age (years)							
Mean (SD)	29.9 (7.24)	28.5 (5.39)	29.7 (8.78)	26.2 (3.66)	32.2 (10.5)	29.7 (6.65)	29.2 (7.14)
Median	31	28.5	28.5	26.5	31.5	28.5	29
Min – Max	20 – 41	19 – 35	20 – 42	21 – 30	21 – 50	22 – 39	19 – 50

Variable Category	Placebo (N = 15) n (%)	5 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	15 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	35 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	50 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	65 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	Total AZD7986 (N = 30) n (%)
Sex, n (%)							
Male	15 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	30 (100.0)
Race, n (%)							
White	13 (86.7)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	25 (83.3)
Black or African American	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
Asian	1 (6.7)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (13.3)
Other	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.3)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.3)
Not Hispanic or Latino	15 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	29 (96.7)
Height (cm)							
Mean (SD)	177 (5.78)	179 (7.14)	180 (6.35)	176 (3.85)	176 (6.11)	176 (5.59)	178 (5.8)
Median	177	179	181	176	177	178	179
Min – Max	169 – 187	168 – 190	170 – 189	170 – 180	169 – 184	168 – 183	168 – 190
Weight (kg)							
Mean (SD)	73.3 (7.72)	71.7 (5.81)	82.4 (9.72)	74.1 (8.04)	77.8 (8.64)	75.7 (12.2)	76.4 (9.23)
Median	70.3	73.6	83.8	78.2	78.9	76.4	76.9
Min – Max	62.9 – 86.7	63.1 – 76.9	70 – 96	62.3 – 81.5	65.9 – 88.7	58.9 – 93.1	58.9 – 96
BMI (kg/m^2)							
Mean (SD)	23.3 (2.37)	22.4 (1.55)	25.3 (2.34)	23.9 (1.9)	25.1 (2.9)	24.3 (2.43)	24.2 (2.36)
Median	23.1	22.4	26	24.8	25.3	24.2	24.2
Min – Max	19.6 – 28.3	20.1 – 24.1	21.4 – 27.7	21.4 – 25.6	20.8 – 29	20.9 – 27.8	20.1 - 29

BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2]); Max: maximum recorded values; Min: minimum recorded values; n: number of subjects in the given category; N: number of subjects randomised; SD: standard deviation.
Data Source: End-of-Text Table 14.1.2.1 and End-of-Text Table 14.1.3.1

表 2: 人口統計学的特性：パート 1b（全被験者）

Variable Category	Placebo (N = 3) n (%)	35 mg AZD7986 (N = 5) n (%)	Total AZD7986 (N = 5) n (%)
Age (years)			
Mean (SD)	28.7 (8.5)	26.6 (3.91)	26.6 (3.91)
Median	29	29	29
Min – Max	20 – 37	21 – 30	21 – 30
Sex, n (%)			
Male	3 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)
Race, n (%)			
White	3 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)
Height (cm)			
Mean (SD)	177 (7.81)	176 (4.27)	176 (4.27)
Median	173	175	175
Min – Max	172 – 186	170 – 180	170 – 180
Weight (kg)			
Mean (SD)	66.5 (3.21)	73.1 (8.59)	73.1 (8.59)
Median	67.7	77.5	77.5
Min – Max	62.9 – 69	62.3 – 81.5	62.3 – 81.5
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	21.3 (1.87)	23.6 (1.99)	23.6 (1.99)
Median	21	24.3	24.3
Min – Max	19.6 – 23.3	21.4 – 25.6	21.4 – 25.6

BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2]); Max: maximum recorded values; Min: minimum recorded values; n: number of subjects in the given category; N: number of subjects randomised; SD: standard deviation.
Data Source: End-of-Text Table 14.1.2.2 and End-of-Text Table 14.1.3.2

表 3: 人口統計学的特性：パート 2（全被験者）

Variable Category	Placebo (N = 12) n (%)	10 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	25 mg AZD7986 (N = 8) n (%)	40 mg AZD7986 (N = 10) n (%)	Total AZD7986 (N = 24) n (%)
Age (years)					
Mean (SD)	36.2 (7.2)	30.7 (5.65)	38.4 (7.25)	34.4 (9.17)	34.8 (8.05)
Median	35	31	37.5	31.5	33.5
Min – Max	26 – 49	24 – 39	27 – 47	22 – 50	22 – 50
Sex, n (%)					
Male	12 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)	10 (100.0)	24 (100.0)
Race, n (%)					
White	10 (83.3)	4 (66.7)	5 (62.5)	8 (80.0)	17 (70.8)
Black or African American	0	2 (33.3)	2 (25.0)	1 (10.0)	5 (20.8)
Asian	1 (8.3)	0	0	0	0
Other	1 (8.3)	0	1 (12.5)	1 (10.0)	2 (8.3)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	2 (16.7)	1 (16.7)	1 (12.5)	0	2 (8.3)
Not Hispanic or Latino	10 (83.3)	5 (83.3)	7 (87.5)	10 (100.0)	22 (91.7)
Height (cm)					
Mean (SD)	176 (6.8)	173 (2.99)	180 (6.88)	178 (6.73)	178 (6.41)
Median	176	173	178	176	176
Min – Max	164 – 186	170 – 177	173 – 193	171 – 189	170 – 193
Weight (kg)					
Mean (SD)	76.9 (11.9)	72.7 (5.27)	86.7 (6.84)	79.2 (12.5)	80.1 (10.6)
Median	73.1	72.2	87.5	81.7	80.5
Min – Max	59.4 – 99.5	65.4 – 80.5	74.8 – 95.9	55.8 – 96.7	55.8 – 96.7
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	24.7 (3.38)	24.2 (1.01)	26.9 (2.39)	24.9 (3.46)	25.4 (2.82)
Median	23.9	24.2	27.1	25.7	25.7
Min – Max	20.6 – 30	22.6 – 25.7	22.8 – 29.8	18.9 – 28.9	18.9 – 29.8

BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2]); Max: maximum recorded values; Min: minimum recorded values; n: number of subjects in the given category; N: number of subjects randomised; SD: standard deviation.
Data Source: End-of-Text Table 14.1.2.3 and End-of-Text Table 14.1.3.3

1.2.3. 薬物動態

- 曝露-用量関係は、単回投与では 5 ～ 65 mg の範囲、連日反復投与では 10 ～ 40 mg の範囲で用量比例性を上回る傾向がみられた。上回る程度は小さかったが、単回投与では 5 ～ 35 mg、連日反復投与では 25 ～ 40 mg の範囲で最も著明であった。
- 単回経口投与でも連日反復経口投与でも AZD7986 は迅速に吸収され、血漿中濃度は経時的に二相性に低下し、$t_{1/2\lambda z}$ 平均値は、単回投与では 20 ～ 26 時間、反復投与では 26 ～ 34 時間であった（表 4、表 5、図 1）。
- CL/F 及び V_z/F は、5 mg 及び 15 mg の単回投与のほうが 35 ～ 65 mg の投与よりも大きかったが、MRT はすべての用量で一貫していた。
- 反復投与による AZD7986 の蓄積は、単回投与の 2.3 ～ 2.5 倍（AUC_τ）及び 1.7 ～ 1.9 倍（C_{max}）であった（表 6）。
- 10、25 及び 40 mg の用量では、AUC は時間依存的に 52 ～ 59%増加した。しかし、外挿の程度が大きかったため、Day 1 の AUC は過小評価されていると考えられ、経時的な線形性を無視することはできない（表 7）。
- 単回投与時の AZD7986 の尿中排泄は中程度（用量の 11 ～ 20%）であった。腎クリアランスは 1.4 ～ 1.7 L/h で用量又は投与回数とは関係がなかったが、採取期間は 48 時間の時点であり排泄が不完全であった可能性がある。
- 高脂肪の朝食摂取後に AZD7986 35 mg を単回投与したとき、絶食条件下で 35 mg を単回投与したときに比べて吸収は 3.25 時間遅延し、C_{max} は 36%低下した。食事が AUC に及ぼす影響は小さく、低下率は 9%であった。

表 4: AZD7986 の薬物動態パラメータの要約、治療別：パート 1a（薬物動態解析対象集団）

Parameter (Unit)		**AZD7986 5 mg (n = 6)**	**AZD7986 15 mg (n = 6)**	**AZD7986 35 mg (n = 6)**	**AZD7986 50 mg (n = 6)**	**AZD7986 65 mg (n = 6)**
$AUC_{(0\text{-last})}$ (h·nmol/L)	Geometric Mean	839.0*	3855	12430	16470	22880
	CV%	(48.3)	(9.3)	(18.3)	(22.7)	(21.2)
AUC (h·nmol/L)	Geometric Mean	915.3	4165	13230	17590	24710
	CV%	(46.1)	(10.8)	(19.6)	(25.2)	(21.5)
C_{max} (nmol/L)	Geometric Mean	50.74	202.3	668.1	1035	1358
	CV%	(47.2)	(16.0)	(26.7)	(11.5)	(24.2)
t_{max} (h)	Median	0.50	0.75	0.75	0.64	0.75
	Min, Max	(0.50, 1.00)	(0.53, 2.00)	(0.53, 1.50)	(0.52, 0.75)	(0.52, 1.98)
$t_{1/2\lambda z}$ (h)	Arithmetic Mean	19.96	25.92	23.80	24.52	25.50
	SD	(3.416)	(4.452)	(3.328)	(5.836)	(7.254)
MRT	Arithmetic Mean	27.03	34.94	32.15	32.19	33.76

(h)	SD	(4.373)	(5.863)	(5.003)	(8.360)	(10.35)
CL/F (L/h)	Arithmetic Mean	14.23	8.606	6.395	6.938	6.371
	SD	(7.577)	(0.9321)	(1.281)	(1.777)	(1.317)
V_z/F (L)	Arithmetic Mean	385.1	318.8	215.8	236.8	231.0
	SD	(129.6)	(46.72)	(29.62)	(39.64)	(67.56)

* t_{last} was nominal 48 hours for one subject, 72 hours for 4 subjects and 96 hours for one subject, therefore may not be comparable with 15 to 65 mg dose levels.

AUC: area under plasma concentration-time curve from zero extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-last})}$: area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable analyte concentration; CL/F: apparent clearance, C_{max}: observed maximum concentration; CV%: geometric coefficient of variation; max: maximum; min: minimum; n: number of subjects in the given category; SD: standard deviation; $t_{½\lambda z}$: half-life associated with terminal slope (λ_z) of a semi-logarithmic concentration-time curve; t_{max}: time to reach maximum observed concentration; λ_z: elimination rate constant, V_z/F: apparent volume of distribution.

Data Source: End-of-Text Table 14.2.4.

表 5: 絶食条件下（パート 1a）及び高脂肪の朝食摂取条件下（パート 1b）で AZD7986 35 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約

Parameter (Unit)		**AZD7986 35 mg fed (n = 5)**	**AZD7986 35 mg fasted (n = 6)**	**Ratio of fed/fasted**
$AUC_{(0\text{-last})}$ (h·nmol/L)	Geometric Mean	10790	12430	0.868
	CV%	(20.2)	(18.3)	-
AUC (h·nmol/L)	Geometric Mean	11550	13230	0.873
	CV%	(22.6)	(19.6)	-
C_{max} (nmol/L)	Geometric Mean	434.8	668.1	0.651
	CV%	(14.0)	(26.7)	-
t_{max} (h)	Median	4.00	0.75	-3.25*
	Min, Max	(3.00, 4.98)	(0.53, 1.50)	-
$t_{1/2\lambda z}$ (h)	Arithmetic Mean	24.24	23.80	-
	SD	(4.259)	(3.328)	-
MRT (h)	Arithmetic Mean	33.73	32.15	-
	SD	(6.429)	5.003	-
CL/F (L/h)	Arithmetic Mean	7.363	6.395	-
	SD	(1.810)	(1.281)	-
V_z/F (L)	Arithmetic Mean	249.5	215.8	-
	SD	(24.96)	(29.62)	-

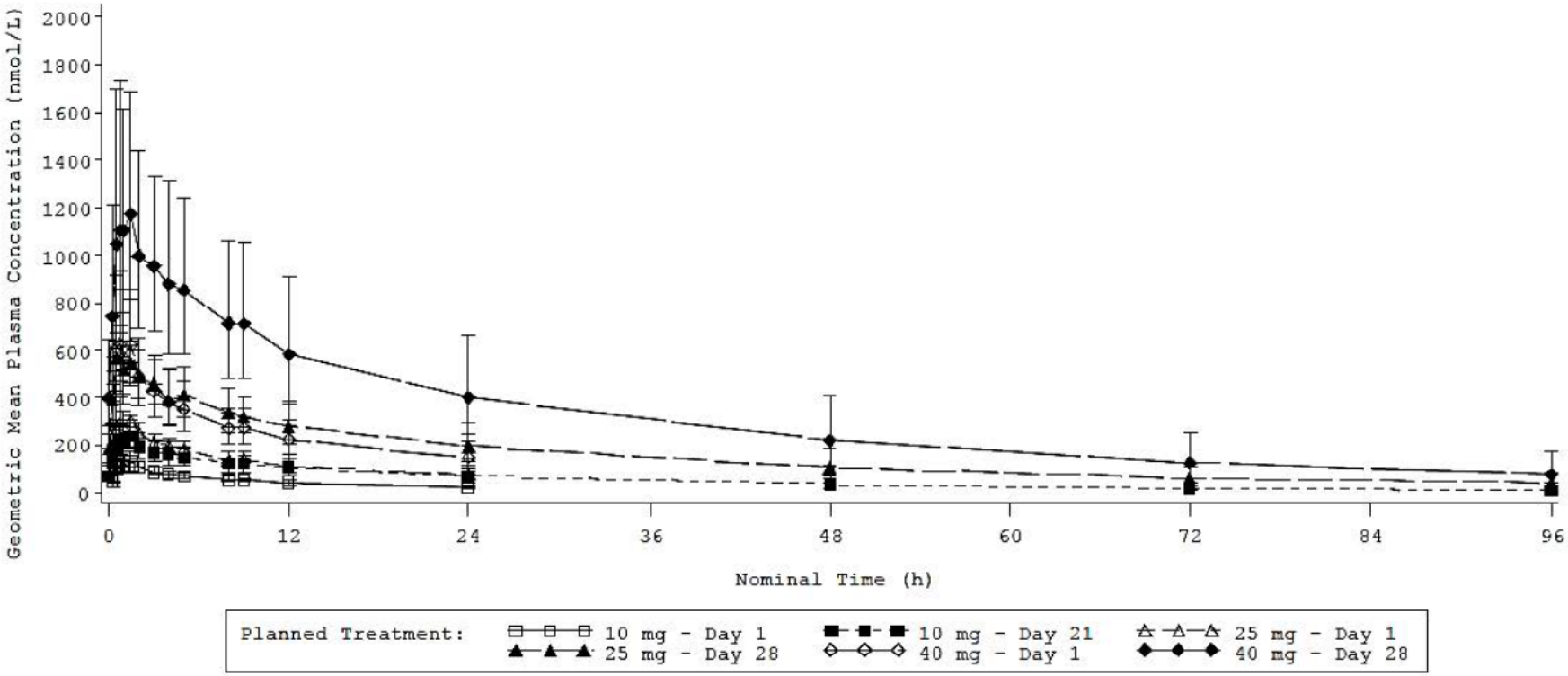
* difference of fed minus fasted shown.

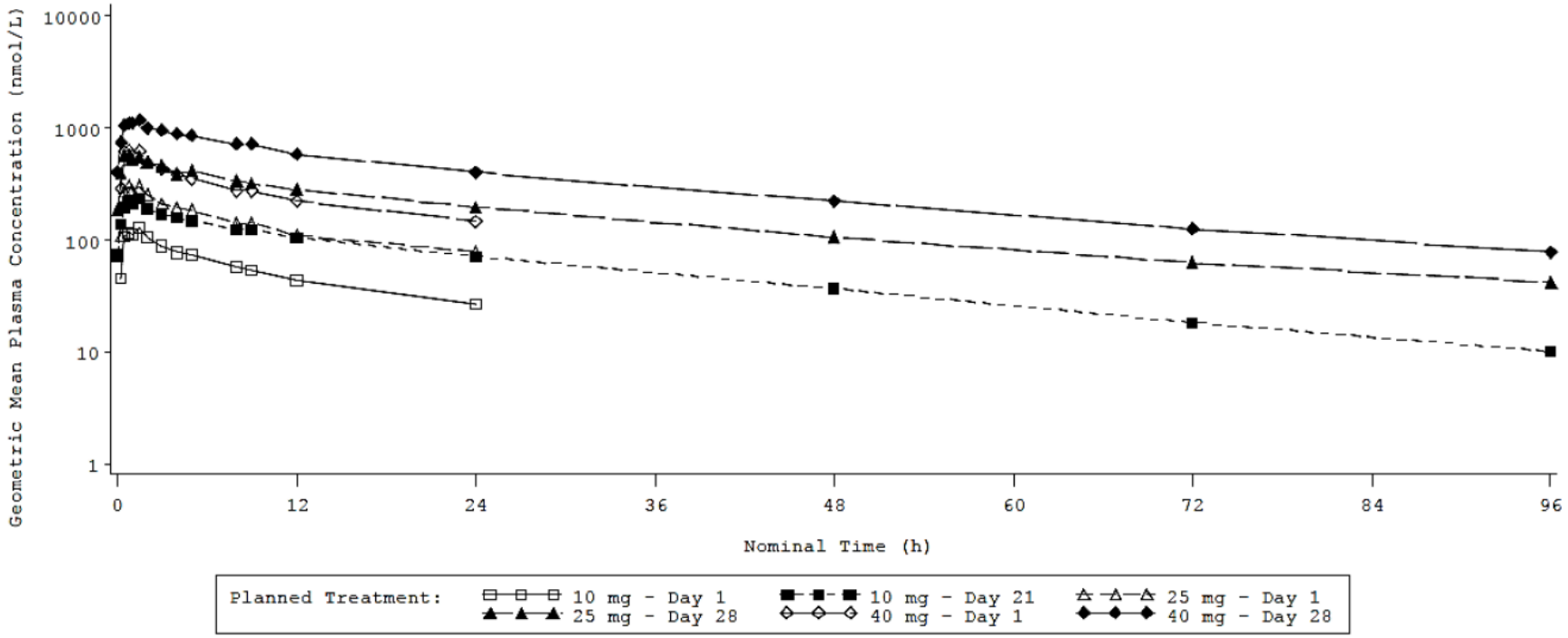
AUC: area under plasma concentration-time curve from zero extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-last})}$: area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable analyte concentration; CL/F: apparent clearance; C_{max}: observed maximum concentration; CV%: geometric coefficient of variation; max: maximum; min: minimum; MRT: mean residence time; n: number of subjects in the given category; SD: standard deviation; $t_{½\lambda z}$: half-life associated with terminal slope (λ_z) of a semi-logarithmic concentration-time curve; t_{max}: time to reach maximum observed concentration; λ_z: elimination rate constant, V_z/F: apparent volume of distribution.

Data Source: End-of-Text Table 14.2.4 and End-of-Text Table 14.2.5.

図 1: パート 2 で健康被験者に絶食条件下で 10、25 及び 40 mg を Day 1 に単回投与したとき、及び連日投与したときの Day 21 又は Day 28 の幾何平均血漿中 AZD7986 濃度（nmol/L）-時間をプロットした図

Linear scale (± SD)





Semi-logarithmic scale

SD: standard deviation.
For linear scale, vertical lines represent ± SD. Samples with actual collection time deviating from nominal collection time by > 10% were excluded from the mean.
Data Source: End-of-Text Figure 14.2.1.5 and End-of-Text Figure 14.2.1.6.

表 6: パート 2 で健康被験者に絶食条件下で 10、25 及び 40 mg を Day 1 に単回投与したとき、及び連日投与したときの Day 21 又は Day 28 の AZD7986 の薬物動態パラメータの要約（投与別）

Parameter (Unit)		Day 1			Day 21	Day 28	
		AZD7986 10 mg (n = 6)	AZD7986 25 mg (n = 8)	AZD7986 40 mg (n = 10)	AZD7986 10 mg (n = 6)	AZD7986 25 mg (n = 7)	AZD7986 40 mg (n = 10)
$AUC_{(0\text{-last})}$ (h·nmol/L)	GeoMean	1278	3256	6427	5135	14320	29550
	CV%	(18.9)	(15.9)	(31.0)	49.4	39.5	53.5
AUC_{τ} (h·nmol/L)	GeoMean	1277	3259	6433	2834	7499	15660
	CV%	(18.9)	(15.9)	(31.0)	(35.1)	(27.4)	(43.3)
AUC (h·nmol/L)	GeoMean	1778[$]	4957[$]	9866[$]	5565	16660	33220
	CV%	(21.3)	(19.5)	(35.8)	54.3	44.2	58.5
C_{max} (nmol/L)	GeoMean	138.6	350.9	672.0	246.3	598.1	1235
	CV%	(18.3)	(19.3)	(37.0)	(26.2)	(15.5)	(37.7)
t_{max} (h)	Median	1.51	0.75	0.75	1.50	0.75	1.12
	Min, Max	(0.52, 1.53)	(0.53, 2.00)	(0.52, 1.50)	(0.75, 1.50)	(0.52, 2.00)	(0.53, 1.50)
$t_{1/2\lambda z}$ (h)	ArithMean	12.82[$]	14.85[$]	15.85[$]	25.85	33.78	30.04
	SD	(1.477)	(2.244)	(4.132)	(5.501)	(10.31)	(5.483)
MRT (h)	ArithMean	18.56	21.84	22.64	33.73	40.16	37.46
	SD	(2.245)	(3.067)	(5.844)	(9.663)	(10.58)	(8.157)
CL/F (L/h)	ArithMean	13.61	12.20	10.24	8.786	8.165	6.577
	SD	(2.665)	(2.485)	(4.206)	(2.772)	(2.025)	(2.867)
V_z/F (L)	ArithMean	248.9	256.7	222.7	311.8	393.2	269.6
	SD	(38.94)	(36.11)	(65.93)	(56.96)	(163.1)	(79.13)
Rac $AUC_{(0\text{-}\tau)}$	ArithMean	NA	NA	NA	2.257	2.330	2.476
	SD	NA	NA	NA	(0.4560)	(0.4828)	(0.4521)
Rac C_{max}	ArithMean	NA	NA	NA	1.799	1.667	1.881
	SD	NA	NA	NA	(0.3084)	(0.2007)	(0.4015)
TCP	ArithMean	NA	NA	NA	1.610	1.535	1.599
	SD	NA	NA	NA	(0.2539)	(0.2479)	(0.2082)

ArithMean: Arithmetic Mean; AUC: area under plasma concentration-time curve from zero extrapolated to infinity; AUC_{τ}: area under the plasma concentration-time curve from time zero to the end of the dosing interval (AUC from time zero to 24 hours post-dose presented on Day 1); $AUC_{(0\text{-last})}$: area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable analyte concentration; CL/F: apparent clearance, C_{max}: observed maximum concentration; CV%: geometric coefficient of variation; GeoMean: Geometric Mean; max: maximum; min: minimum; MRT: mean residence time; n: number of subjects in the given category; NA: not applicable; Rac $AUC_{(0\text{-}\tau)}$: Accumulation ratio for $AUC_{(0\text{-}\tau)}$; Rac C_{max}: Accumulation ratio for C_{max}; SD: standard deviation; TCP; temporal change parameter; $t_{½\lambda z}$: half-life associated with terminal slope (λ_z) of a semi-logarithmic concentration-time curve; t_{max}: time to reach maximum observed concentration; λ_z: elimination rate constant, V_z/F: apparent volume of distribution.

[$] Data calculated over a 24 hour period and is therefore not comparable with the Day 21 and Day 28 data. $AUC_{(0\text{-last})}$ and AUC not presented following repeated dosing due to accumulation which may mean the data is misleading.
Data Source: End-of-Text Table 14.2.6.1 and End-of-Text Table 14.2.6.2.

表 7: パート 2 で健康被験者に絶食条件下で 10、25 及び 40 mg を Day 1 に単回投与したとき、及び連日投与したときの Day 21 又は Day 28 の AZD7986 曝露量と時間依存性の統計解析

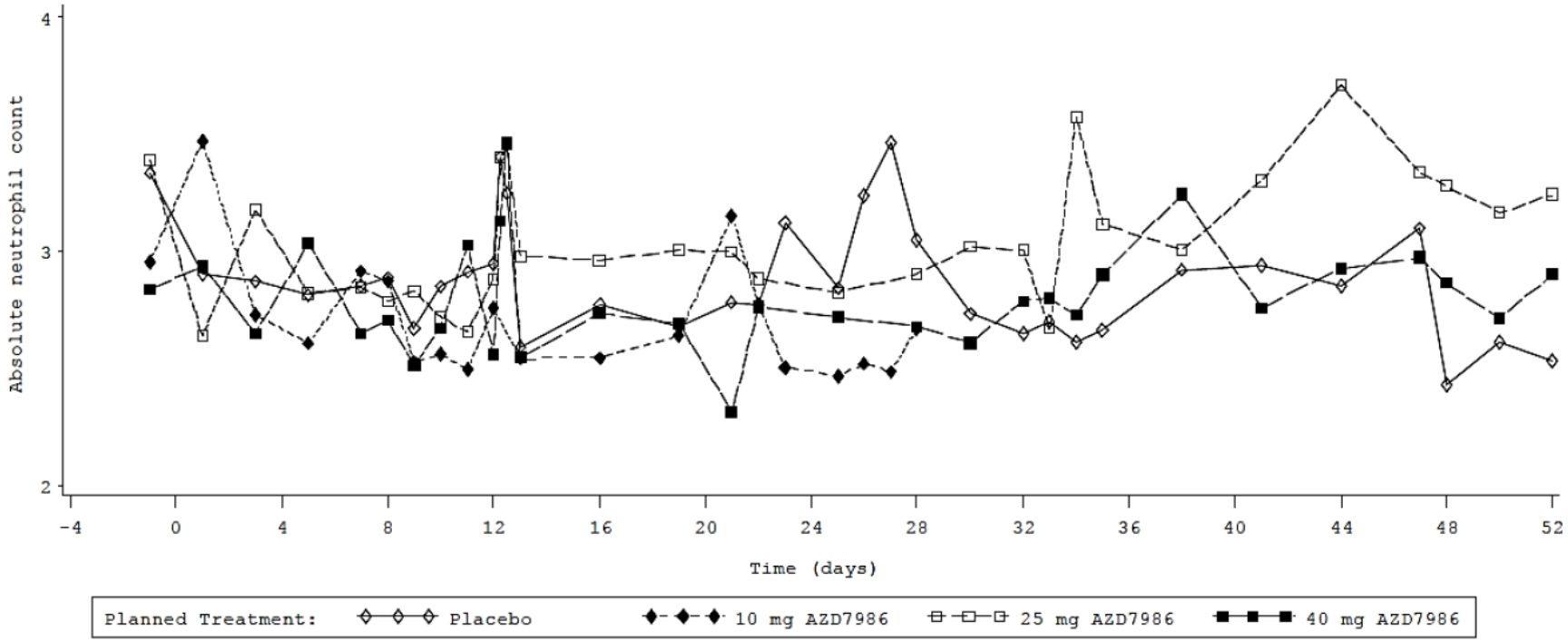
							Pairwise comparisons		
Treatment	**Parameter (unit)**	**Day**	**N**	**n**	**Geometric LS mean**	**95% CI**	**Pair**	**Ratio (%)**	**90% CI**
10 mg AZD7986	AUC (h*nmol/L)	1	6	6	1778	(1321, 2393)			
	AUCtau (h*nmol/L)	21	6	6	2834	(2105, 3815)	Day 21/Day 1	159.40	(140.61, 180.70)
25 mg AZD7986	AUC (h*nmol/L)	1	8	8	4957	(3885, 6324)			
	AUCtau (h*nmol/L)	28	8	7	7526	(5880, 9632)	Day 28/Day 1	151.82	(138.23, 166.74)
40 mg AZD7986	AUC (h*nmol/L)	1	10	10	9866	(7934, 12270)			
	AUCtau (h*nmol/L)	28	10	10	15660	(12590, 19470)	Day 28/Day 1	158.68	(146.67, 171.67)

CI: confidence interval; LS: least squares; N: number of subjects in the pharmacokinetic analysis set; n: number of data points included in the analysis. Model: ANOVA using linear mixed effects modelling, with a random effect of subject, fixed effects of dose level, day and dose-level-by-day interaction.
Data Source: End-of-Text Table 14.2.18.

1.2.4. 薬力学的特性

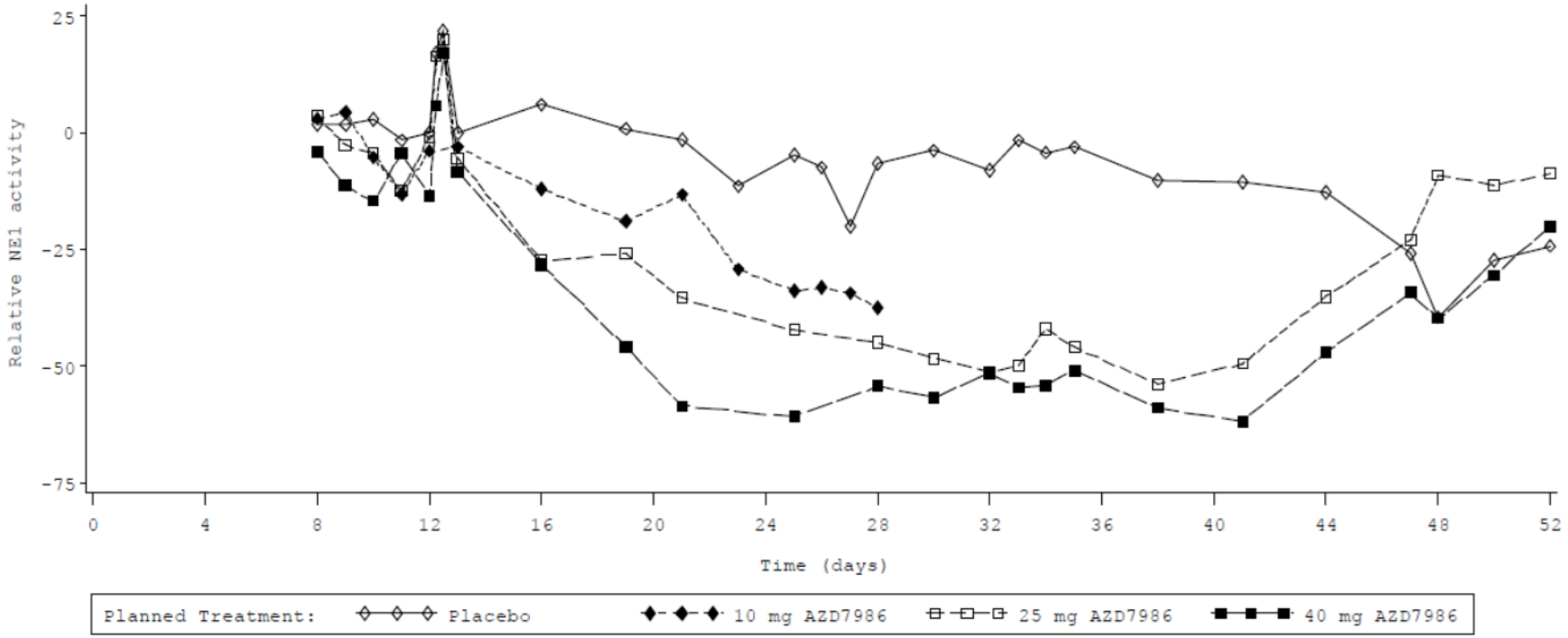
- ANC の変動は、プラセボを含めたすべての群で正常範囲内であった（図 2）。
- 正規化 NE[1] は、AZD7986 が NE 活性に及ぼす影響をモニタリングする最適なパラメータである。
- 平均相対正規化 NE[1] 活性は、プラセボ群ではベースライン前後の変動を示した。
- 相対正規化 NE[1] の持続的な用量依存性の変化は、どの用量群も Day 13 前後から開始した。
- 平均相対正規化 NE[1] 活性の最大変化率は、10 mg 群（21 日間投与）で約 40%［Day 28（最終検体採取日）］、25 mg 群で約 55%（Day 32 から Day 38 の間。この期間内に生じた変動を含む）、40 mg 群で約 60%（Day 25 から Day 38 の間。この期間内に生じた変動を含む）であった。25 mg 群と 40 mg 群では 28 日間投与した（図 3）。
- AZD7986 が NE に及ぼした影響の回復については、10 mg 投与群では情報が得られなかった。25 mg 投与群と 40 mg 投与群では、Day 38 以降から回復した。
- 正規化 NE[1] 活性の平均 CV は、プラセボ群及び 3 つの投与群で 0.15 ～ 0.3 であった。

図 2:　　好中球絶対数平均値（線形スケール）（薬力学解析対象集団）：パート 2



Data Source: End-of-Text Figure 14.2.3.14.

図 3: 平均相対 NE[1] 活性（線形スケール）（薬力学解析対象集団）：パート 2



Data Source: End-of-Text Figure 14.2.3.12.

1.2.5. 有効性

該当なし

1.2.6. 安全性

1.2.6.1. 治験薬の曝露状況

本試験の安全性解析には、治験薬を 1 回以上投与した 81 例全例を含めた。

表 8: 治験薬に曝露した被験者数

Study Part	Treatment	Number of Subjects
1a	AZD7986 placebo	15
	AZD7986, 5 mg	6
	AZD7986, 15 mg	6
	AZD7986, 35 mg	6
	AZD7986, 50 mg	6
	AZD7986, 65 mg	6
1b	AZD7986 placebo	3
	AZD7986, 35 mg	5
2	AZD7986 placebo	12
	AZD7986, 10 mg	6
	AZD7986, 25 mg	8
	AZD7986, 40 mg	10

Data Source: End-of-Text Table 14.3.1.1.1, End-of-Text Table 14.3.1.1.2, and End-of-Text Table 14.3.1.1.3.

パート 1 では、参加した被験者全員に治験薬が投与された（表 8）。パート 2 では、1 例［コホート 2、AZD7986（25 mg）］では AE を理由として試験を中止したため治験薬は 13 回しか投与されなかったが、この 1 例を除いた他の被験者には予定どおり投与された。

1.2.6.2. 有害事象

合計 143 件の AE が発現したが、いずれも軽度又は中等度であった。

AZD7986 を投与した被験者のうち AE が 1 件以上発現した被験者は、パート 1a で 8 例（26.7%）（表 9、表 12）、パート 1b で 2 例（40.0%）（表 10、表 13）、パート 2 で 23 例（95.8%）（表 11、表 14）であった。また、パート 1a、パート 1b 及びパート 2 の AZD7986 を投与した被験者のうち AE が 1 件以上発現した被験者の数を、治験担当医師による因果関係の判断別に、それぞれ表 15、表 16 及び表 17 に示した。

重篤な有害事象（SAE）又は死亡に至った AE はなかった。パート 1a とパート 1b では、治験薬投与中止に至った AE の報告はなかった。パート 2 では、投与中止に至った苔癬様薬物反応の AE が 1 件報告された。

表 9: 有害事象の要約：パート 1a（安全性解析対象集団）

Adverse event category	Placebo (N = 15) n (%)	5 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	15 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	35 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	50 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	65 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	Total AZD7986 (N = 30) n (%)
Any AE	8 (53.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	8 (26.7)
Any AE with outcome = death	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	0	0	0	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of IP	0	0	0	0	0	0	0

AE: adverse event; IP: investigational product; SAE: serious adverse event
Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
Data Source: End-of-Text Table 14.3.1.1.1.

表 10: 有害事象の要約：パート 1b（安全性解析対象集団）

Adverse event category	Placebo (N = 3) n (%)	35 mg AZD7986 (N = 5) n (%)	Total AZD7986 (N = 5) n (%)
Any AE	1 (33.3)	2 (40.0)	2 (40.0)
Any AE with outcome = death	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of IP	0	0	0

AE: adverse event; IP: investigational product; SAE: serious adverse event
Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.
Data Source: End-of-Text Table 14.3.1.1.2.

表 11: 有害事象の要約：パート 2（安全性解析対象集団）

Adverse event category	Placebo (N = 12) n (%)	10 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	25 mg AZD7986 (N = 8) n (%)	40 mg AZD7986 (N = 10) n (%)	Total AZD7986 (N = 24) n (%)
Any AE	8 (66.7)	6 (100.0)	8 (100.0)	9 (90.0)	23 (95.8)
Any AE with outcome = death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	0	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of IP	0	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)

表 12: 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数（%）、SOC 及び PT 別：パート 1a（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	Placebo (N = 15) n (%)	5 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	15 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	35 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	50 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	65 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	Total AZD7986 (N = 30) n (%)
1 件以上の有害事象が発現した被験者	**8 (53.3)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**3 (50.0)**	**2 (33.3)**	**8 (26.7)**
胃腸障害	**2 (13.3)**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**3 (10.0)**
腹痛	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.3)
口内乾燥	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.3)
消化不良	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)
直腸出血	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.3)
歯肉出血	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	**3 (20.0)**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**0**	**3 (10.0)**
頭痛	2 (13.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (10.0)
浮動性めまい	1 (6.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.3)
錯感覚	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (3.3)**
疲労	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (3.3)**
上咽頭炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)
精神障害	**1 (6.7)**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (3.3)**
不眠症	1 (6.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (13.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (3.3)**
口腔咽頭痛	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.3)
呼吸困難	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (6.7)**	**1 (16.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.3)**
皮膚刺激	1 (6.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.3)
心臓障害	**1 (6.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
動悸	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
血管障害	**1 (6.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
ほてり	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0

System organ class Preferred term	Placebo (N = 15) n (%)	5 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	15 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	35 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	50 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	65 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	Total AZD7986 (N = 30) n (%)
収縮期高血圧	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0

AE: adverse event.
Number (%) of subjects with AEs, sorted by system organ class followed by preferred term in decreasing order of frequency (sorted by total number on AZ IP).
A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.
Data Source: End-of-Text Table 14.3.1.2.1.

表 13: 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数（%）、SOC 及び PT 別：パート 1b（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	Placebo (N = 3) n (%)	35 mg AZD7986 (N = 5) n (%)	Total AZD7986 (N = 5) n (%)
1 件以上の有害事象が発現した被験者	**1 (33.3)**	**2 (40.0)**	**2 (40.0)**
胃腸障害	**1 (33.3)**	**1 (20.0)**	**1 (20.0)**
歯肉出血	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (20.0)
神経系障害	**0**	**2 (40.0)**	**2 (40.0)**
頭痛	0	2 (40.0)	2 (40.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (20.0)**	**1 (20.0)**
鼻出血	0	1 (20.0)	1 (20.0)
鼻閉	0	1 (20.0)	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (20.0)**	**1 (20.0)**
接触皮膚炎	0	1 (20.0)	1 (20.0)

AE: adverse event.
Number (%) of subjects with AEs, sorted by system organ class followed by preferred term in decreasing order of frequency (sorted by total number on AZ IP).
A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.
Data Source: End-of-Text Table 14.3.1.2.2.

表 14: 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数（%）、PT 別：パート 2（安全性解析対象集団）

Preferred term	Placebo (N = 12) n (%)	10 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	25 mg AZD7986 (N = 8) n (%)	40 mg AZD7986 (N = 10) n (%)	Total AZD7986 (N = 24) n (%)
1 件以上の有害事象が発現した被験者	**8 (66.7)**	**6 (100.0)**	**8 (100.0)**	**9 (90.0)**	**23 (95.8)**
頭痛	1 (8.3)	1 (16.7)	2 (25.0)	3 (30.0)	6 (25.0)
インフルエンザ様疾患	1 (8.3)	0	0	5 (50.0)	5 (20.8)
便秘	2 (16.7)	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (20.0)	4 (16.7)
皮膚乾燥	0	0	0	3 (30.0)	3 (12.5)
歯肉出血*	2 (16.7)	2 (33.3)	1 (12.5)	0	3 (12.5)
上咽頭炎	1 (8.3)	0	1 (12.5)	2 (20.0)	3 (12.5)
口腔咽頭痛	2 (16.7)	2 (33.3)	0	1 (10.0)	3 (12.5)
腹部不快感	1 (8.3)	0	1 (12.5)	1 (10.0)	2 (8.3)
咳嗽	0	1 (16.7)	1 (12.5)	0	2 (8.3)
接触皮膚炎	0	1 (16.7)	1 (12.5)	0	2 (8.3)
浮動性めまい	2 (16.7)	1 (6.7)	0	1 (10.0)	2 (8.3)
疲労	1 (8.3)	2 (33.3)	0	0	2 (8.3)
口唇乾燥	0	0	0	2 (20.0)	2 (8.3)
悪心	1 (8.3)	1 (16.7)	0	1 (10.0)	2 (8.3)
疼痛	0	1 (16.7)	0	1 (10.0)	2 (8.3)
節足動物咬傷	0	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
腋窩痛	0	0	0	1 (10.0)	1 (4.2)
カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
胸部不快感	0	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
アトピー性皮膚炎	1 (8.3)	0	0	1 (10.0)	1 (4.2)
下痢	0	0	0	1 (10.0)	1 (4.2)
体位性めまい	1 (8.3)	0	0	1 (10.0)	1 (4.2)
薬疹**	0	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
紅斑	1 (8.3)	0	0	1 (10.0)	1 (4.2)
耳垢分泌過多	0	0	0	1 (10.0)	1 (4.2)
鼓腸	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.2)
歯肉痛	1 (8.3)	1 (16.7)	0	0	1 (4.2)
過角化	0	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
裂傷	0	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)

Preferred term	Placebo (N = 12) n (%)	10 mg AZD7986 (N = 6) n (%)	25 mg AZD7986 (N = 8) n (%)	40 mg AZD7986 (N = 10) n (%)	Total AZD7986 (N = 24) n (%)
筋骨格痛	0	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
動悸	0	0	0	1 (10.0)	1 (4.2)
季節性アレルギー	0	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
皮膚剥脱	1 (8.3)	0	0	1 (10.0)	1 (4.2)
皮膚肥厚	0	0	0	1 (10.0)	1 (4.2)
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (10.0)	1 (4.2)
嘔吐	0	0	0	1 (10.0)	1 (4.2)
アフタ性潰瘍	1 (8.3)	0	0	0	0
無力症	1 (8.3)	0	0	0	0
熱感	2 (16.7)	0	0	0	0
ほてり	1 (8.3)	0	0	0	0
鼻閉	2 (16.7)	0	0	0	0
頚部痛	1 (8.3)	0	0	0	0
寝汗	1 (8.3)	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 (8.3)	0	0	0	0
そう痒症	1 (8.3)	0	0	0	0
皮膚刺激	1 (8.3)	0	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	1 (8.3)	0	0	0	0
体重減少	1 (8.3)	0	0	0	0

AE: adverse event.
* Gingival bleeding did not occur spontaneously but occurred only upon probing of the gingiva.
** Drug skin eruption, lichen planus like.
Number (%) of subjects with AEs, sorted by system organ class followed by preferred term in decreasing order of frequency (sorted by total number on AZ IP).
A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.
Data Source: End-of-Text Table 14.3.1.7.3.

表 15: 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数（%）、SOC 及び PT 別、治験担当医師による因果関係の判断別：パート 1a（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS/ Preferred Term	Number (%) of subjects															
	Placebo (N = 15) Assessed causality		5 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		15 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		35 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		50 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		65 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		Total AZD7986 (N = 30) Assessed causality	
	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)
1 件以上の有害事象が発現した被験者	3 (20.00%)	5 (33.3%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	5 (16.7%)	4 (13.3%)		
胃腸障害	**0 (0.0%)**	**2 (13.3%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (16.7%)**	**1 (16.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (16.7%)**	**1 (3.3%)**	**2 (6.7%)**		
消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)		
腹痛	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)		
口内乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)		
直腸出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)		
歯肉出血	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
神経系障害	**0 (0.0%)**	**3 (20.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (16.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (16.7%)**	**0 (0.0%)**	**1 (16.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (3.3%)**	**2 (6.7%)**		
頭痛	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)		
浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)		
錯感覚	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
感染症および寄生虫症	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (16.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (3.3%)**	**0 (0.0%)**		
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (6.7%)**	**1 (6.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (16.7%)**	**0 (0.0%)**	**1 (3.3%)**	**0 (0.0%)**		
口腔咽頭痛	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)		

SYSTEM ORGAN CLASS/ Preferred Term	Number (%) of subjects															
	Placebo (N = 15) Assessed causality		5 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		15 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		35 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		50 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		65 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		Total AZD7986 (N = 30) Assessed causality	
	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)
呼吸困難	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	**1 (6.7%)**	**0 (0.0%)**	**1 (16.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (3.3%)**	**0 (0.0%)**
皮膚刺激	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (16.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (3.3%)**
疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
精神障害	**1 (6.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (16.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (3.3%)**
不眠症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
心臓障害	**0 (0.0%)**	**1 (6.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
動悸	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
洞性頻脈	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	**0 (0.0%)**	**1 (6.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
ほてり	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
収縮期高血圧	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by system organ class followed by preferred term in decreasing order of frequency (sorted by total number on AZ IP).
Each subject has only been represented with maximum reported causality for each preferred term.
For the subjects with any AE summary, each subject is counted only once within a treatment group.
MedDRA version 19.0.
Data Source: Table 14.3.1.3.1.

表 16: 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数（%）、SOC 及び PT 別、治験担当医師による因果関係の判断別：パート 1b（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS/ Preferred Term	Number (%) of subjects									
	Placebo (N = 3) Assessed causality				35 mg AZD7986 (N = 5) Assessed causality				Total AZD7986 (N = 5) Assessed causality			
	No n (%)		Yes n (%)		No n (%)		Yes n (%)		No n (%)		Yes n (%)	
1 件以上の有害事象が発現した被験者	0	(0.0%)	1	(33.3%)	1	(20.0%)	2	(40.0%)	1	(20.0%)	2	(40.0%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0%)**	**0**	**(0.0%)**	**1**	**(20.0%)**	**0**	**(0.0%)**	**1**	**(20.0%)**	**0**	**(0.0%)**
接触皮膚炎	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(20.0%)	0	(0.0%)	1	(20.0%)	0	(0.0%)
神経系障害	**0**	**(0.0%)**	**0**	**(0.0%)**	**0**	**(0.0%)**	**2**	**(40.0%)**	**0**	**(0.0%)**	**2**	**(40.0%)**
頭痛	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(40.0%)	0	(0.0%)	2	(40.0%)
胃腸障害	**0**	**(0.0%)**	**1**	**(33.3%)**	**0**	**(0.0%)**	**1**	**(20.0%)**	**0**	**(0.0%)**	**1**	**(20.0%)**
歯肉出血	0	(0.0%)	1	(33.3%)	0	(0.0%)	1	(20.0%)	0	(0.0%)	1	(20.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**(0.0%)**	**0**	**(0.0%)**	**0**	**(0.0%)**	**1**	**(20.0%)**	**0**	**(0.0%)**	**1**	**(20.0%)**
鼻出血	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(20.0%)	0	(0.0%)	1	(20.0%)
鼻閉	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(20.0%)	0	(0.0%)	1	(20.0%)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by system organ class followed by preferred term in decreasing order of frequency (sorted by total number on AZ IP).
Each subject has only been represented with maximum reported causality for each preferred term.
For the subjects with any AE summary, each subject is counted only once within a treatment group.
MedDRA version 19.0.
Data Source: Table 14.3.1.3.2.

表 17: 1 件以上の有害事象が発現した被験者の数（%）、SOC 及び PT 別、治験担当医師による因果関係の判断別：パート 2（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS/ Preferred Term	Number (%) of subjects									
	Placebo (N = 12) Assessed causality		10 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		25 mg AZD7986 (N = 8) Assessed causality		40 mg AZD7986 (N = 10) Assessed causality		Total AZD7986 (N = 24) Assessed causality	
	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)
1 件以上の有害事象が発現した被験者	5 (41.7%)	8 (66.7%)	2 (33.3%)	5 (83.3%)	4 (50.0%)	5 (62.5%)	8 (80.0%)	5 (50.0%)	14 (58.3%)	15 (62.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (16.7%)**	**3 (25.0%)**	**1 (16.7%)**	**2 (33.3%)**	**1 (12.5%)**	**1 (12.5%)**	**5 (50.0%)**	**1 (10.0%)**	**7 (29.2%)**	**4 (16.7%)**
インフルエンザ様疾患	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (50.0%)	0 (0.0%)	5 (20.8%)	0 (0.0%)
疲労	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
カテーテル留置部位関連反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
腋窩痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
胸部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
無力症	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
熱感	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管穿刺部位疼痛	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	**2 (16.7%)**	**3 (25.0%)**	**1 (16.7%)**	**0 (0.0%)**	**1 (12.5%)**	**2 (25.0%)**	**3 (30.0%)**	**4 (40.0%)**	**5 (20.8%)**	**6 (25.0%)**
接触皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	2 (20.0%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)
アトピー性皮膚炎	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)

SYSTEM ORGAN CLASS/ Preferred Term	Number (%) of subjects									
	Placebo (N = 12) Assessed causality		10 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		25 mg AZD7986 (N = 8) Assessed causality		40 mg AZD7986 (N = 10) Assessed causality		Total AZD7986 (N = 24) Assessed causality	
	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)
紅斑	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
薬疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
過角化	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
皮膚剥脱	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
皮膚肥厚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
寝汗	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
そう痒症	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚刺激	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	**2 (16.7%)**	**6 (50.0%)**	**0 (0.0%)**	**4 (66.7%)**	**0 (0.0%)**	**1 (12.5%)**	**3 (30.0%)**	**3 (30.0%)**	**3 (12.5%)**	**8 (33.3%)**
便秘	2 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
歯肉出血	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (12.5%)
腹部不快感	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)
口唇乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)
悪心	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)
鼓腸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
歯肉痛	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
アフタ性潰瘍	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

SYSTEM ORGAN CLASS/ Preferred Term	Number (%) of subjects									
	Placebo (N = 12) Assessed causality		10 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		25 mg AZD7986 (N = 8) Assessed causality		40 mg AZD7986 (N = 10) Assessed causality		Total AZD7986 (N = 24) Assessed causality	
	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (16.7%)**	**2 (16.7%)**	**1 (16.7%)**	**1 (16.7%)**	**1 (12.5%)**	**0 (0.0%)**	**1 (10.0%)**	**0 (0.0%)**	**3 (12.5%)**	**1 (4.2%)**
口腔咽頭痛	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)
咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)
鼻閉	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
湿性咳嗽	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	**1 (8.3%)**	**2 (16.7%)**	**0 (0.0%)**	**2 (33.3%)**	**0 (0.0%)**	**2 (25.0%)**	**2 (20.0%)**	**2 (20.0%)**	**2 (8.3%)**	**6 (25.0%)**
頭痛	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	1 (10.0%)	2 (20.0%)	1 (4.2%)	5 (20.8%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
体位性めまい	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0%)**	**1 (8.3%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (12.5%)**	**2 (20.0%)**	**0 (0.0%)**	**2 (8.3%)**	**1 (4.2%)**
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**2 (25.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**2 (8.3%)**	**0 (0.0%)**
節足動物咬傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
裂傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (10.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (4.2%)**	**0 (0.0%)**
耳垢分泌過多	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
免疫系障害	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (12.5%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (4.2%)**	**0 (0.0%)**
季節性アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)

SYSTEM ORGAN CLASS/ Preferred Term	Number (%) of subjects									
	Placebo (N = 12) Assessed causality		10 mg AZD7986 (N = 6) Assessed causality		25 mg AZD7986 (N = 8) Assessed causality		40 mg AZD7986 (N = 10) Assessed causality		Total AZD7986 (N = 24) Assessed causality	
	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)	No n (%)	Yes n (%)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (8.3%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (12.5%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (4.2%)**	**0 (0.0%)**
筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
頚部痛	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
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）	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (10.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (4.2%)**	**0 (0.0%)**
皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
心臓障害	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (10.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (4.2%)**
動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
臨床検査	**1 (8.3%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
体重減少	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	**0 (0.0%)**	**1 (8.3%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
ほてり	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by system organ class followed by preferred term in decreasing order of frequency (sorted by total number on AZ IP).
Each subject has only been represented with maximum reported causality for each preferred term.
For the subjects with any AE summary, each subject is counted only once within a treatment group.
MedDRA version 19.0.
Data Source: Table 14.3.1.3.3.

1.2.6.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

試験中、死亡又はその他の SAE の報告はなかった。

1.2.6.4. その他の重要な有害事象

被験者[redacted]（無作為化番号：[redacted]、パート 1、コホート 2）は、息切れのためパート 1a の Day 1 に酸素吸入を受けた。この事象は SAE とは判断されず、試験への参加は中止されなかった。治験担当医師は、この事象は治験薬（プラセボ）と因果関係があると判断した。

AZD7986（25 mg）を投与した被験者[redacted]（無作為化番号：[redacted]、パート 2）で苔癬様薬物反応の AE が報告され、重症度は中等度と報告された。試験への参加は中止され、AE が消失したと判断されるまで追跡調査が行われた。この AE は SAE とは判断されなかった。治験担当医師はこの AE は治験薬と因果関係があると判断し、治験薬の投与は 12 日間で中止し、被験者の試験への参加は中止された。

1.2.6.5. 臨床検査値

AE として報告された臨床検査値異常はなかった。

1.2.6.6. バイタルサイン

バイタルサインにいくつかの異常所見があったが、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

1.2.6.7. 心電図

ECG でもテレメトリーデータでも全般的な評価で特筆すべき傾向はなかった。

1.2.6.8. その他の安全性評価項目

試験中、歯肉に関連した事象が合計 8 件生じ、パート 1a で 1 件（プラセボ群）、パート 1b で 2 件（プラセボ群と AZD7986 群で各 1 件）、パート 2 で 5 件（プラセボ群で 2 件と AZD7986 群で 3 件）であった。治験担当医師はすべての事象について、それぞれ受けた治療に関連があるかもしれないと判断した。しかし、プラセボと AZD7986 の間で差はなかった。

パート 1 では皮膚に関連した AE は報告されなかった。パート 2（コホート 2）では、1 件の苔癬様薬物反応、1 件の皮膚過角化／剥脱がみられ、治験担当医師はいずれも AZD7986 投与と関連があるかもしれないと判断し、皮膚過角化／剥脱は DPP1 活性の低下と関連があるかもしれないと判断した。コホート 3 では、5 件の皮膚に関連した AE が生じ、治験担当医師はこれらについても AZD7986 に関連があるかもしれず、また DPP1 活性の低下と関連があるかもしれないと判断した。しかし、これらの 5 例のうち 1 例にはプラセボが投与されていたことが判明した。

身体検査の皮膚科検査でいくつかの異常が観察された。AE として報告された皮膚の異常は肥厚［パート 2、AZD7986（25 mg）及び（40 mg）］、及び紅斑［パート 2、AZD7986（25 mg）］であり、臨床的に意味があると判断されたが、臨床的に重要な所見の報告はなかった。

1.3. 結論

本試験では全般に AZD7986 の忍容性は良好で、安全性の大きな懸念はなかった。

1.4. 付録

該当なし

2. D6190C00003 試験（参考資料）

2.1. 試験の概要

治験の標題	健康被験者を対象に単独投与又はベラパミル及びイトラコナゾール又はジルチアゼムの反復投与と併用投与した場合の AZD7986 の薬物動態を評価する非盲検、非無作為化、固定順序試験
治験実施施設数及び実施国	1 施設（英国）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：2016 年 1 月 22 日 最後の被験者の最終観察日：2016 年 4 月 13 日
開発の相	第 I 相
目的	**主要目的：** • ベラパミルが AZD7986 の PK に及ぼす影響、及びイトラコナゾール又はジルチアゼムが AZD7986 の PK に及ぼす影響を評価すること **副次目的：** • AZD7986 とベラパミルの併用投与、及び AZD7986 とイトラコナゾール又はジルチアゼムの併用投与の安全性及び忍容性を検討すること **探索的目的：** • デオキシリボ核酸（DNA）抽出及び保存用の血漿検体を任意で採取し、吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）に関連する遺伝子多型が AZD7986 の ADME に及ぼす影響を評価できるようにすること • 1β-ヒドロキシ（OH）デオキシコール酸及びデオキシコール酸の尿中レベルをモニタリングし、チトクローム P450（CYP）3A4 のバイオマーカーとしての適切性を評価すること

治験方法	**スクリーニング：Day -28～ -2** 被験者の同意説明文書へ署名後に、試験手順が行われた［選択／除外基準の確認、人口統計学的データ及び病歴の記録、尿を使用した薬物とアルコールのスクリーニング、血清学的検査、妊娠検査（女性のみ）、ホルモン値（閉経後の女性のみ）、バイタルサイン測定（仰臥位血圧、脈拍数及び体温など）、12 誘導 ECG 記録、臨床検査（血液学、臨床生化学、尿）、尿タンパク質及びクレアチニン評価、インターフェロンγ遊離試験（IGRA、QuantiFERON TB-Gold）、身体的診察、及び身長、体重、BMI の測定］。 任意の遺伝子／バイオマーカー研究用検体採取に同意する被験者は、別の同意書に署名した。 **投与期間 1、2 及び 3：Day -1（入院）** 被験者は治験薬投与の前日に入院し、様々な試験手順が行われた［選択／除外基準の確認、尿を使用した薬物とアルコールのスクリーニング、妊娠検査（女性のみ）、AE 及び併用薬の確認、バイタルサイン測定（仰臥位血圧、脈拍数及び体温）、12 誘導 ECG 記録、臨床検査（血液学、臨床生化学）、尿（投与期間 1 のみ）、簡易の身体検査、体重測定］。 **投与期間 1：Day 1 ～ 4（入院）及び Day 5 ～ 7（外来）** 被験者は Day 1 の朝に AZD7986 が投与され、投与から 72 時間後の Day 4 まで入院した。入院中、予定された時点で様々な手順が行われた［AE、併用薬の評価、バイタルサイン測定（仰臥位血圧、脈拍数、体温）、12 誘導安全性 ECG 記録、dECG 記録、臨床検査（血液学、臨床生化学、検尿）、簡易の身体検査、PK 解析用採血、遺伝子研究用採血、1β-OH デオキシコール酸及びデオキシコール酸解析用採尿］。被験者は投与から 96 時間後の Day 5、120 時間後の Day 6 及び 144 時間後の Day 7 に治験実施施設に来院した。 投与期間 1 の初回投与と投与期間 2 の初回投与の間の 7 日間をウォッシュアウト期間とした。 **投与期間 2：Day 1、4 ～ 8（入院）及び Day 2、3、9 ～ 11（外来）** 被験者は Day 1 にベラパミルが投与され、Day 1 の投与から 8 時間後に退院した。Day 2 ～ 4 は連日、朝に来院してベラパミルが投与され、その他の試験手順が行われた。Day 4 の夕食前に入院し、Day 5 の朝 AZD7986 が投与された。Day 8 までの入院中、毎朝ベラパミル

	が投与された。Day 8 の朝食後（Day 5 の AZD7986 投与から約 72 時間後）まで治験実施施設に入院した。Day 9（AZD7986 投与から 96 時間後）及び Day 10（AZD7986 投与から 120 時間後）に来院してベラパミルの投与及び試験手順が実施され、Day 11（AZD7986 投与から 144 時間後）に来院して試験手順が行われた。入院中及び外来での来院では様々な手順が行われた［AE と併用薬の評価、バイタルサイン測定、12 誘導安全性 ECG 記録（Day 1 及び Day 5）、dECG 記録（Day 1 及び Day 5）、臨床検査（Day 4 及び Day 9）、簡易の身体検査（Day 9）、PK 解析用採血及び 1β-OH デオキシコール酸及びデオキシコール酸解析用採尿（Day 5）］。 投与期間 2 の初回投与と投与期間 3 の初回投与の間の 14 日間をウォッシュアウト期間とした。 **投与期間 3（イトラコナゾール※）：Day 1、2、5 ～ 9（入院）及び Day 3、4、10 ～ 12（外来）** 被験者は入院し、Day 2 の投与から 2 時間後に退院した。Day 3 と Day 4 の朝に来院し、イトラコナゾールが投与され、その他の試験手順が行われた。Day 5 の夕食前に入院し、Day 6 に AZD7986 を投与し、投与から 72 時間後の Day 9 の朝食後に退院した。被験者は投与から 96 時間後の Day 10、の 120 時間後の Day 11 及び 144 時間後の Day 12 に治験実施施設に来院した。入院中及び来院時に様々な手順が行われた：イトラコナゾールの投与（Day 1 ～ 11、食事の 1 時間前）、AZD7986 投与（Day 6、食事の 1 時間前）、AE 及び併用薬の評価、バイタルサイン測定、12 誘導安全性 ECG 記録（Day 6）、dECG 記録（Day 6）、臨床検査（Day 5 及び Day 10）、簡易の身体検査（Day 10）、PK 解析用採血、イトラコナゾール解析用採血（Day 6）、及び 1β-OH デオキシコール酸とデオキシコール酸解析用採尿（Day 6）。 ※ 本試験ではアダプティブデザインを採用し、投与期間 1 と投与期間 2 から得た PK データの中間解析に基づいて投与期間 3 にイトラコナゾールとジルチアゼムのどちらを投与するかを検討した。中間解析の結果、イトラコナゾールを投与することになった。 **追跡調査来院：治験実施施設から最後に退院してから 5 ～ 7 日後** 投与期間 3 の最後の退院から 5 ～ 7 日後に追跡調査のために治験実施施設に来院し、併用薬の評価、12 誘導安全性 ECG、臨床検査、身体検査及び体重測定など、様々な試験手順が行われた。
被験者数	計画時：15 例

	解析時：**安全性解析対象集団：**15 例 **薬物動態解析対象集団：**15 例
診断及び主要な組入れ基準	被験者は試験手順を受ける前に、同意書に署名している必要があった。被験者は 18 ～ 55 歳の健康な男女で（女性の場合は妊娠の可能性がない者）、BMI は 18.5 ～ 30 kg/m^2、体重 50 ～ 100 kg とした。本試験中、ホルモン補充療法は禁止とした。
被験薬、用量及び投与方法	AZD7986、25 mg、経口投与
投与期間	各被験者の試験参加期間は 10 ～ 11 週間であった。
対照薬、用量及び投与方法	該当なし
評価項目	**薬物動態：** AUC_{∞} 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 C_{max} 最高血漿中濃度 $AUC_{(0\text{-}last)}$ 0 時間から最終測定可能濃度時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 t_{max} 最高血漿中濃度到達時間 $t_{1/2\lambda z}$ 片対数濃度-時間曲線の λ_z に関連する半減期 CL/F 血管外投与後の見かけの全身クリアランス。用量を AUC で除算して推定 V_z/F 血管外投与後の終末相の見かけの分布容積 可能な場合には、ベラパミル（投与期間 2）とイトラコナゾール（投与期間 3）について以下の PK パラメータを推定する。 $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ 0 時間から投与間隔終了までの血漿中濃度-時間曲線下面積 C_{max} 最高血漿中濃度。個別の濃度-時間曲線から直接得る t_{max} 最高血漿中濃度到達時間。個別の濃度-時間曲線から直接得る

	血漿中 PK 解析には以下の診断パラメータを一覧にしたが要約はしていない。 λ_z 上限及び下限　$t_{1/2}$ を決定するための対数線形回帰の時間間隔（h） λ_z, N　対数線形回帰解析に含めるデータポイントの数 Rsq_adj　λ_z, N について調整した回帰係数。λ_z 算出のための適合度 $\%AUC_{extr}$　λ_z を使用して最終測定可能濃度時間から無限大時間まで血漿中濃度-時間曲線下面積を外挿して得た AUC の比率 **安全性：** 安全性変数は、AE、バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧、脈拍数、体温）、心電図（安全性及び dECG）、臨床検査（血液学、臨床生化学、尿）、及び身体検査（歯肉と歯、及び手掌と足底部の評価も含める）などであった。 ウイルス血清学的検査、結核スクリーニング、尿を使用した薬物乱用検査、アルコールとコチニンの検査も適格性確認のため評価した。併用薬の使用についても評価し、報告した。 **探索的変数：** • 1β-OH デオキシコール酸及びデオキシコール酸のレベルを解析するために採尿した • DNA の抽出及び行われる可能性のある遺伝子検査用に全血検体を採取した
統計手法	**PK 解析用検体の採取時間及び検体の解析：** AZD7986 解析用血液検体を投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、8、9、12、24、48、72、96、120 及び 144 時間に採取した［Day 1（投与期間 1）、Day 5（投与期間 2）及び Day 6（投与期間 3）］。ベラパミル解析用血液検体を Day 5 の投与前及び投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、8、9、12、24、48、72、96、120 及び 144 時間に採取した（投与期間 2）。イトラコナゾール解析用の血液検体を、Day 6 の投与前及び投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、8、9、12 及び 24 時間に採取した（投与期間 3）。

	血液検体は、AZ 社 R&D との Clinical Bioanalysis Alliance により、Covance 社が個別にバリデートされたアッセイで分析した。生物学的検体について追加の解析も行い、薬物の代謝物の有無を評価及び／又は確認を行った。追加の検体は臨床検査マニュアルの規定に従い、Biobank Mölndal AZ R&D に出荷した。 使用した分析法の詳細は別のバイオアナリシス報告書に記載した。 **薬物動態学的データの提示及び解析：** AZD7986 の PK パラメータは、対数変換した AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} を応答変数、治療を固定効果、被験者をランダム効果とした混合効果モデルで解析した。対数スケールから逆変換し、フィットしたモデルから幾何平均の推定値とこれに対応する 95% CI（両側）と共に提示した。ベラパミル／イトラコナゾールと AZD7986 を併用投与したときと AZD7986 を単剤投与したときの幾何平均値の比を、対応する 90% CI（両側）と共に提示した。 投与期間 2 の後にも中間解析を目的として上記の分析を行い、ベラパミルと AZD7986 併用投与と AZD7986 単剤投与を比較した。両側 90% CI の他に片側 90% CI の上限も算出し、投与期間 3 におけるイトラコナゾール投与を決定する際に考慮した。 **安全性及び適格性データの提示と解析：** 被験者の内訳を一覧にし、試験を中止した被験者の数及び中止の主な理由を含めて要約した。いずれかの解析対象集団から除外した被験者を一覧にし、除外理由も提示した。 すべての安全性データを被験者別に一覧にし、適宜要約した。AE は MedDRA でコード化し、SOC 及び PT 別に要約した。重症度別及び治験薬との因果関係別の要約も提示した。 すべての安全性臨床検査データ、バイタルサイン測定値及び ECG は、ベースラインからの変化も含めて一覧にし、要約した。基準値の範囲外の臨床検査値は一覧内でフラグを付けた。 **探索的解析：** 薬理遺伝学的データ及びその他の探索的データの解析は、CSR とは別に報告された。
被験者数の設定根拠	AZD7986 の C_{max} の自然対数スケールで推定される標準偏差（SD）が 0.202 以下であることに基づき、被験者の測定値間の相関が 0.5 と仮

	定し、比が 0.95 と仮定すると、2 種類の投与間で C_{max} の比の両側 90% CI が生物学的同等性の許容範囲である 80% ～ 125%の間に完全に含まれることを 90%の検出力で示すには、評価可能な被験者 12 例が必要である。
薬物動態解析の結果	AZD7986 とベラパミルの併用投与と AZD7986 単剤投与を比較すると、AZD7986 の C_{max} 及び AUC は生物学的に同等ではなく、併用投与すると C_{max} は 53%（90% CI：136, 173）、AUC は 32%（90% CI：122, 144）増加した。一方、イトラコナゾールとの併用投与では、AUC は生物学的に同等（90% CI：105, 123）であったが、C_{max} は 39%と有意に低下した（90% CI：54, 68）。
安全性の結果	SAE や死亡はなく、試験を中止した被験者もいなかった。1 件以上の AE が発現した被験者は全体で 11 例（73.3%）であった。報告された AE の頻度は投与間でほぼ同じであった。最も多く報告された AE は頭痛で、5 例（33.3%）に報告された。 機能的 DPP1 酵素が欠損したパピヨン・ルフェーブル症候群（PLS）患者では、典型的に掌蹠角化症及び歯周炎が生じる。このため、特に注目すべき有害事象（AESI）として、歯肉出血、皮膚乾燥、接触皮膚炎及び多汗症を含めた。これらの AE はそれぞれ 1 例（6.7%）、3 例（20.0%）、1 例（6.7%）及び 1 例（6.7%）に発現した。このうち AZD7986 と関連があるかもしれないと判断された AE は歯肉出血及び皮膚乾燥のみであった。しかし、一般的にはこれらの事象は発現までに時間がかかる。AZD7986 は 1 期間中に単回投与したのみであるため、これらの事象が DPP1 活性の低下に関連して生じたわけではないと判断される。 臨床検査所見、バイタルサイン、12 誘導 ECG 又は身体検査の所見には特定の傾向はみられなかった（ただし、身体検査ではいくつかの異常所見があった）。 結論として、本試験に参加した健康被験者における AZD7986 の忍容性は良好で、安全性上の懸念はなかった。
考察及び結論	本試験は、1 つの治験実施施設で健康男性被験者 15 例を対象とした非盲検、非無作為化、固定順序、3 期間の第 I 相試験であった。 CYP3A4 及び CYP3A5 は、*in vitro* で AZD7986 の代謝に関わる主な CYP アイソフォームである。本試験の目的は、健康被験者を対象にして単独又はベラパミル、イトラコナゾール又はジルチアゼムの反復投与と併用した場合の AZD7986 の PK を評価することであり、こ

	れらの治療法の間で AZD7986 曝露量の生物学的同等性を評価するための被験者数を登録して行われた。ベラパミルとジルチアゼムは中程度の CYP3A4 阻害薬、イトラコナゾールは特に強い阻害薬である。最後に、本試験では AZD7986 とベラパミル又はイトラコナゾールを併用したときの安全性と忍容性も検討した。 AUC と C_{max} の幾何 CV%で測定した AZD7986 曝露量の被験者間変動は、ベラパミル又はイトラコナゾールのどちらと併用した場合でも、全般に中程度であった。 ベラパミルとの併用が AZD7986 の曝露量に与える影響はそれほど大きくなかったが、AUC についても C_{max} についても同等性基準には一致しなかった。イトラコナゾールはベラパミルよりも強力な CYP3A4 阻害薬であるにも関わらず、AZD7986 の AUC に対する影響はイトラコナゾールのほうがベラパミルよりも小さいという結果が得られた（AZD7986 の AUC は AZD7986 単剤投与とイトラコナゾールとの併用投与とで生物学的に同等であった）。この結果は、AZD7986 のクリアランスにおいて、CYP3A4 による代謝以外のクリアランス経路も重要であることを示している。ベラパミルのほうがイトラコナゾールより影響が大きかった理由は、CYP3A4 阻害以外の要因に関連する可能性がある。現在、この要因は解明されていないが、観察された AZD7986 の PK パラメータの変化に基づくと、吸収された AZD7986 の割合の変化に関連する可能性がある。 全般に本試験で AZD7986 を単剤投与、又はベラパミル若しくはイトラコナゾールと併用投与した健康被験者における AZD7986 の忍容性は良好であり、安全性上の懸念はなかった。
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

3. INS1007-101 試験（評価資料）

3.1. 試験の概要

治験の標題	日本人及び白人の健康被験者を対象に INS1007 の単回及び反復投与の安全性、薬物動態及び薬力学を評価し、INS1007 の単回投与の非盲検での食事の影響を評価する、第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
治験実施施設数及び実施国	1 施設（米国）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：2018 年 12 月 26 日 最後の被験者の最終観察日：2019 年 8 月 1 日
開発の相	第 I 相
目的	**主要目的：** パート A • 日本人及び白人の被験者を対象に INS1007 を単回及び反復投与したときの安全性、忍容性及び PK プロファイルを比較する。 パート B • 日本人及び白人の被験者を対象に INS1007 を単回投与したときの食事の影響を評価する。 **副次目的：** パート A • 日本人及び白人の被験者の両方において、ホルターモニタリング*により測定した、24 時間の評価に基づいて INS1007 の安全性を評価する。 • 日本人及び白人の被験者の両方において、血中カテプシン G（CatG）、プロテイナーゼ 3（PR3）及び NE 活性を評価する。 • 日本人及び白人の被験者の両方において、腎毒性を評価する。 * ホルターモニタリングデータの解析は ERT が実施した。結果は別の報告書に記載している。

	パート B • 日本人及び白人の被験者における INS1007 の安全性及び忍容性を評価する。
治験方法	本試験は 2 つのパートで順番に実施した。 **パート A：** 本試験のパート A は、日本人及び白人の健康成人被験者を対象に INS1007 を単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験であった。 治験薬の単回及び反復経口投与は、最大 3 つの用量コホート（10、25 及び 40 mg）で計画された。各用量コホート内で、日本人被験者 10 例及び白人被験者 10 例が 4：1 の比率で無作為化され、治験薬の投与を受けた（すなわち、日本人群、白人群にそれぞれ INS1007 投与群 8 例、プラセボ投与群 2 例であった）。 Day 1 に、一晩（10 時間以上）の絶食後、INS1007 又は比較対照のプラセボを単回経口投与した。その後、Day 4 から Day 30 まで、INS1007 又はプラセボを連日反復投与した。 各用量コホートについて、本試験のパート A はスクリーニング来院、単回投与のための約 3 日間の入院（Day -2 ～ 2）、自己申告投与期間中の外来受診、反復投与のための約 3 日間の入院（Day 29 ～ 31）、外来の安全性追跡調査来院及び Day 61 頃の試験終了時来院で構成されていた。 **パート B：** 本試験のパート B では、INS1007 に対する食事の影響を評価する、非盲検の 2 期間 2 順序クロスオーバー試験であった。 パート B では、試験に登録されたことのない被験者 20 例（日本人 10 例及び白人 10 例）を、2 つの投与順序のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けた。 本試験のパート B には 2 つの投与期間があり、絶食条件下及び食事条件下についてそれぞれ約 2 日間の入院（Day -1 ～ 2、Day 7 ～ 9）、各投与間の 7 日間のウォッシュアウト期間中の外来受診、及び最終投与後の外来の安全性追跡調査来院で構成された。割り付けられた投与順序に応じて、本パートの Day 1 又は

	Day 8 のいずれかに高脂肪及び高カロリーの朝食後に投与し、別の日に絶食下で投与した。
被験者数	計画時： **パート A：**60 例（白人 30 例、日本人 30 例） **パート B：**20 例（白人 10 例、日本人 10 例） 登録： **パート A：**62 例（白人 30 例、日本人 32 例） **パート B：**20 例（白人 10 例、日本人 10 例） 試験完了： **パート A：**58 例（白人 30 例、日本人 28 例） **パート B：**19 例（白人 10 例、日本人 9 例）
診断及び主要な組入れ基準	本試験に組み入れる被験者は、以下の基準を満たしている必要があった。 1. 被験者は、スクリーニング来院手順を実施する前に、本試験への参加に自発的に同意し、治験審査委員会（IRB）が承認した同意説明文書に署名した。 2. スクリーニング来院時に18歳以上50歳以下であった男女。 3. 日本人被験者：被験者は口頭で確認した家系により、日本人の遺伝的特徴があった（被験者の4人の祖父母全員が日本で生まれている必要があった）。被験者は、日本国外での居住年数が10年未満である必要があった。 4. 白人被験者：被験者は口頭での確認により白人の遺伝的特徴があり、4人の祖父母全員が白人であった。 5. 女性被験者に以下を適用した。 a. 女性は、閉経後（別の医学的理由がなく、月経の無い状態が12箇月以上にわたる場合と定義）、避妊手術を受けているか、又はDay 1から最終投与後90日以上の間、非常に有効な避妊法（つまり、単独又は併用した場合に意図せぬ妊娠率を1%／年未満にコントロールできる方法）を使用している必要があった。これらの方法には、性交渉を完全に避ける（治験中に異性との性交渉を控える）、排卵抑制作用を持つ経口避妊薬（エストロゲン／プロゲステロンの配合剤

	かプロゲステロン単剤）と補助的なダブルバリア法（できれば男性コンドーム）、子宮内避妊器具、子宮内ホルモン放出システム、又はパートナーが精管切除術を受けている、などが含まれた。妊娠可能な女性被験者は全例が無作為化前に妊娠検査を受け、陰性でなければならなかった。 b. 注意：被験者が禁欲を望んでおり、それが通常のライフスタイルである場合は、性交渉を避けることが唯一の非常に有効な避妊法と考えられた。周期的に性交渉を避ける（例：カレンダー法、基礎体温法、排卵後を考慮した避妊法等）、抜去法（膣外射精）、殺精子剤のみの方法及び授乳性無月経を利用する方法は避妊の方法として適切ではない。 6. 男性被験者は生殖能力を有していない必要があった。すなわち、無精子症の記録があり不妊手術を受けているか、又は妊娠を予防するための有効な避妊法を実施しなければならなかった。有効な避妊法は以下のとおりであった。 a. 治験薬の初回投与から最終投与後3箇月まで、性行為を完全に避ける。ただし、被験者が禁欲を望んでおり、それが通常のライフスタイルである場合に限る。 b. 治験薬の初回投与前から最終投与後3箇月まで、コンドームと殺精子剤の併用に加え、パートナーが別の許容可能な方法（経口又は注射のホルモン避妊薬、避妊パッチ、子宮内避妊器具、膣ホルモンリング、膣ペッサリー又は子宮頸管キャップ）を使用する。 c. 被験者の性的パートナーが妊娠可能でなかった。すなわち、閉経後であるか避妊手術（例：病歴として卵管結紮、子宮摘出手術が確認できる）を受けていた。 d. 妊娠可能な女性パートナーのいる男性は、Day 1から最終投与後90日以上の間、有効な避妊法を使用する必要があった。これらの方法には、性交渉を完全に避ける（治験中異性との性交渉を控える）、排卵抑制作用を持つ経口避妊薬（エストロゲン／プロゲステロンの配合剤かプロゲステロン単剤）、子宮内避妊器具、子宮内ホルモン放出システム又は精管切除術が含まれた。注）被験者が禁欲を望んでおり、それが通常のライフスタイルである場合は、性交渉を避けることが唯一の非常に有効な避妊法と考えられた。周

	期的に性交渉を避ける（カレンダー法、基礎体温法、排卵後を考慮した避妊法等）、抜去法（腟外射精）、殺精子剤のみの方法及び授乳性無月経を利用する方法は避妊の方法として適切ではない。 7. スクリーニング来院時及び入院時（パートAのDay -2及びパートBのDay -1）に非喫煙者であった（又はその他のニコチンを使用していなかった）。非喫煙者であるかどうかは、喫煙歴（過去1年間にニコチン使用なし）及び尿中コチニン濃度（20 ～ 30 ng/mL未満）により判定した。 8. スクリーニング来院時のBMIが18.0 ～ 30.0 kg/m^{2}以下で、体重が45 ～ 100 kgであった。 9. 治験担当医師又はその指名する者による、試験前の医学的評価（病歴、身体検査、バイタルサイン、12誘導ECG及び臨床検査）に基づいて、健康である。
被験薬、用量及び投与方法	INS1007 フィルムコート錠：経口 パート A コホート 1（10 mg）、コホート 2（25 mg）、コホート 3（40 mg） 単回投与：Day 1 反復投与：Day 4 から Day 30 まで連日 パート B 投与期間 1： Day 1 に INS1007 40 mg を食事条件下、及び Day 8 に INS1007 40 mg を絶食条件下 投与期間 2： Day 1 に INS1007 40 mg を絶食条件下、及び Day 8 に INS1007 40 mg を食事条件下
投与期間	被験薬及び対照薬の投与方法を参照のこと
対照薬、用量及び投与方法	プラセボフィルムコート錠：経口 パート A 単回投与：Day 1

	反復投与：Day 4 から Day 30 まで連日
評価項目	**薬物動態：** • パート A－単回投与：C_{max}、T_{max}、$AUC_{(0-\tau)}$、$AUC_{(0-last)}$、AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、λ_z、$t_{1/2}$ • パート A－反復投与：$C_{max,ss}$、$T_{max,ss}$、次の投与直前又は投与間隔の終了時の血漿中濃度（C_{trough}）、Day 30 の 0 時間から投与間隔終了までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-\tau,ss)}$）、$AUC_{(0-last)}$、$AUC_{(0-inf)}$、$AUC_{\%extrap}$、定常状態の血漿中濃度-時間曲線の終末相における 3 つ以上のデータポイントから決定された最終勾配（$\lambda_{z,ss}$）、定常状態の半減期（$t_{1/2,ss}$）、親化合物の経口投与後の見かけのクリアランス（$CL/F_{,ss}$）、親化合物の定常状態における終末相の見かけの分布容積（$V_z/F_{,ss}$）、定常状態における平均血漿中濃度（$C_{av,ss}$）、$C_{min,ss}$、$RacAUC_{(0-\tau)}$、C_{max} に基づく蓄積係数（$RacC_{max}$） • パート B（食事の影響）－単回投与：C_{max}、T_{max}、$AUC_{(0-last)}$、$AUC_{(0-inf)}$、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、$AUC_{\%extrap}$、λ_z **薬力学評価項目（パート A のみ）：** • CatG、PR3、NE 活性及び ANC 注）PD 評価項目である、パート A の全コホートの血中 CatG、PR3 及び NE 活性並びに ANC の解析に用いたアッセイでは、いずれの被験者についても解析可能なデータが得られなかった。したがって、このアッセイについて報告すべき結果はない。 **安全性：** • AE（INS1007 又はプラセボの投与後に AE 及び SAE が発現した被験者の割合を含む） • 臨床検査［臨床生化学、血液学、凝固検査（パート A のみ）及び尿］ • バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温） • 12 誘導 ECG：PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔、QT 間隔及び QTcF • ホルターモニタリングの主要評価項目：24 時間の平均心拍数のベースラインからの変化量 • 身体検査（歯及び歯肉の評価、手掌及び足底の評価を含む）

	• 腎毒性［好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン（NGAL）、シスタチン］（パート A のみ）
統計手法	**解析対象集団：** • 無作為化集団：無作為化され、固有の無作為化番号が割り当てられたすべての被験者。 • 安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は、用量及び投与された治験薬に従って解析に含めた。 • PK 解析対象集団：INS1007 の投与を 1 回以上受け、評価可能な PK パラメータとして少なくとも C_{max} 及び $AUC_{(0-\tau)}$ が得られており、測定された化合物の吸収、分布、代謝、排泄のパラメータに干渉すると考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱がない、すべての被験者。 • 食事の影響に関する PK 解析対象集団：投与期間 1 と 2 を完了し、両期間に PK パラメータを完全に算出するのに十分な濃度データが得られており、測定された化合物の吸収、分布、代謝、排泄のパラメータに干渉すると考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱がない、本試験のパート B の被験者に関する薬物動態解析対象集団の部分集団。 **薬物動態データの提示及び解析：** パート A では、実際の血液検体採取間隔及び血漿中 INS1007 濃度を、被験者、人種、用量、単回及び反復投与の予定検体採取時間別に示す。個々の経時的な血漿中 INS1007 濃度及び個々の経時的な血漿中 INS1007 濃度の組合せについて、グラフを投与群、日付、日本人／白人群別に、線形及び片対数目盛で示す。Day 1（初回投与）及び Day 30（反復投与）の血漿中 INS1007 濃度の要約データを投与群及び日本人／白人群別に示し、適宜グラフで示す。Day 1 及び Day 30 の INS1007 の PK パラメータは、被験者、人種、単回及び反復投与の用量別に示す。Day 1 及び Day 30 の INS1007 の PK パラメータの要約データを、投与群及び日本人／白人群別に示す。用量で正規化した INS1007 の PK パラメータを、単回及び反復投与について被験者及び人種別に示す。用量で正規化した PK パラメータの箱ひげ図を、study day を X 軸として、PK 解析対象集団の各日本人／白人群について示した。

	パート B では、実際の血液検体採取間隔及び血漿中 INS1007 濃度を、被験者、人種、用量、食事条件、予定検体採取時間別に示す。個々の経時的な血漿中 INS1007 濃度及び個々の経時的な血漿中 INS1007 濃度の組合せについて、グラフを日本人／白人群及び食事条件別に線形及び片対数目盛で示す。血漿中 INS1007 濃度の要約データを投与群別及び日本人／白人群別に示す。絶食条件下及び食事条件下での時間に対する平均血漿中 INS1007 濃度を重ねたグラフを、日本人／白人群別に幾何平均及び算術平均の線形及び片対数目盛で示す。食事の影響に関する INS1007 の PK パラメータを被験者、人種、食事条件別に示し、日本人／白人群及び食事条件別に要約し、適宜グラフで示す。 人種差（日本人／白人）による影響の評価 人種差（日本人／白人）が INS1007 の PK に及ぼす影響を、共分散分析（ANCOVA）モデルを用い、AUC 及び C_{max} を従属変数、日本人／白人及びベースライン時の体重を説明（独立）変数として、用量で正規化した各 PK パラメータの全体的な幾何平均比（GMR）の推定値を求めることにより推定した。用量で正規化した C_{max} 及び AUC を、日本人群と白人群で比較した。モデルの枠組みの中で、白人被験者に対する日本人被験者の PK 曝露パラメータの GMR について、点推定値及び両側 90% CI を算出した。PK パラメータの日本人／白人の比較について、GMR 及び 90% CI を集計した。 用量比例性の評価（パート A のみ） INS1007 の AUC 及び C_{max} について、検出力を有するモデルを用い、日本人及び白人被験者別に用量比例性を評価した。 食事の影響の評価（パート B のみ） 日本人及び白人被験者別に食事の影響の評価を実施した。データの対数変換後、順序、投与群、群、期間を固定効果、被験者（順序）を変量効果として、ANOVA モデルを適用した。群効果は有意水準 5%で有意でない場合にモデルから脱落となった。投与平均の差の推定値及び 90% CI を計算し、逆対数変換により比に変換した。AUC 及び C_{max} について、投与の GMR（食事条件下と絶食条件下）の結果を集計した。

	安全性データの提示及び解析： 安全性データをデータ一覧表に示す。安全性の要約及び解析はすべて、安全性解析対象集団に基づいて実施した。
被験者数の設定根拠	被験者数は実施可能性に基づいて選択し、治験の目的を満たすのに十分であるとみなされた。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.2. 試験の結果

3.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験のパート A には被験者計 62 例を組み入れた。このうち、白人被験者 30 例（100%）及び日本人被験者 28 例（87.5%）が治験実施計画書に従い本試験のパート A を完了した。本試験のパート B には被験者計 20 例を組み入れた。このうち、白人被験者 10 例（100%）及び日本人被験者 9 例（90.0%）が治験実施計画書に従い本試験のパート B を完了した。

パート A では、PK 解析対象集団は治験薬の投与を受け、主要 PK データが評価可能とされた 49 例で構成された。このうち、24 例が白人、25 例が日本人であった。

パート B では、PK 解析対象集団は治験薬の投与を受け、主要 PK データが評価可能とされた 20 例で構成された。このうち、10 例が白人、10 例が日本人であった。食事の影響に関する PK 解析対象集団（パート B の PK 解析対象集団の部分集団と定義）には、両投与期間を完了し、主要 PK データが十分かつ解釈可能とされた 19 例を組み入れた。このうち、10 例が白人、9 例が日本人であった。

3.2.2. 人口統計学的特性

パート A では、被験者の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）は以下のとおりであった。

- 合計 62 例を登録した。このうち、30 例が白人、32 例が日本人であった。
- 白人コホートの 30 例のうち、15 例（50.0%）が男性、15 例（50.0%）が女性であり、民族は 15 例（50.0%）がヒスパニック／ラテン系、15 例（50.0%）が非ヒスパニック／ラテン系であった。
- 日本人コホートの 32 例のうち、15 例（46.9%）が男性、17 例（53.1%）が女性であり、民族は全例が非ヒスパニック／ラテン系であった。日本人の男性と女性被験者数の不均衡は、被験者の補充に起因する。無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を、安全性解析対象集団に含めた。
- 年齢の範囲は、白人被験者は 21 歳以上 50 歳以下（平均 39.2 歳）、日本人被験者は 26 歳以上 49 歳以下（平均 35.6 歳）であった。

- 体重の範囲は、白人被験者は 52.0 kg 以上 96.0 kg 以下（平均 73.09 kg）、日本人被験者は 47.4 kg 以上 91.9 kg 以下（平均 62.42 kg）であった。
- BMI の範囲は、白人被験者は 20.1 kg/m^2 以上 29.8 kg/m^2 以下（平均 25.71 kg/m^2）、日本人被験者では 18.4 kg/m^2 以上 29.0 kg/m^2 以下（平均 22.85 kg/m^2）であった。本試験では、日本人及び白人の被験者の BMI の範囲及び平均の差は、被験者の補充後の安全性解析対象集団における性別の不均衡に起因している可能性がある。一般に、日本人被験者の BMI は白人より低かった。

パート B では、被験者の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）は以下のとおりであった。

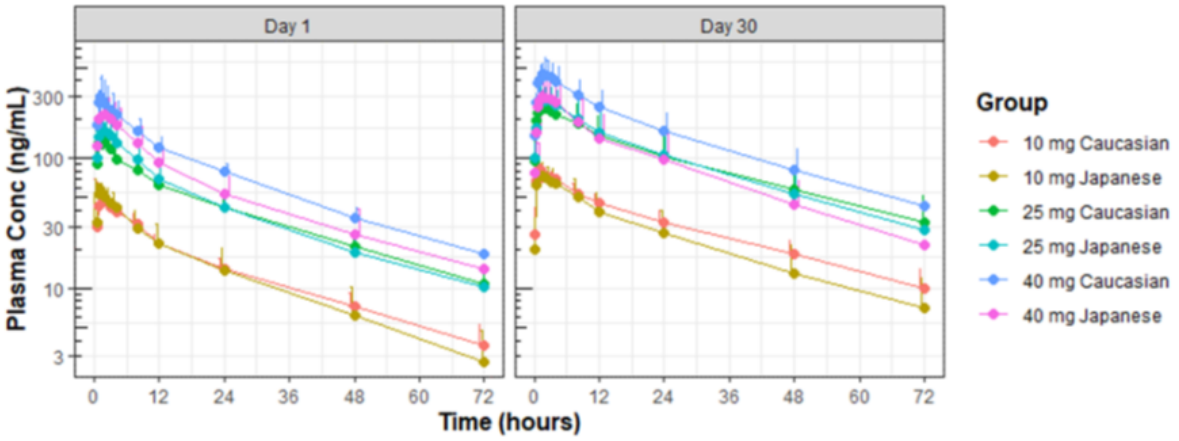
- 合計 20 例を登録した。このうち、10 例が白人、10 例が日本人であった。
- 白人コホートの 10 例のうち、7 例（70.0%）が男性、3 例（30.0%）が女性であり、民族は 3 例（30.0%）がヒスパニック／ラテン系、7 例（70.0%）が非ヒスパニック／ラテン系であった。
- 日本人コホートの 10 例のうち、6 例（60.0%）が男性、4 例（40.0%）が女性であり、民族は全例が非ヒスパニック／ラテン系であった。
- 年齢の範囲は、白人被験者は 23 歳以上 47 歳以下（平均 36.6 歳）、日本人被験者は 20 歳以上 49 歳以下（平均 35.0 歳）であった。
- 体重の範囲は、白人被験者は 55.7 kg 以上 87.0 kg 以下（平均 73.89 kg）、日本人被験者は 49.5 kg 以上 92.1 kg 以下（平均 63.42 kg）であった。
- BMI の範囲は、白人被験者は 18.4 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下（平均 25.20 kg/m^2）、日本人被験者は 18.9 kg/m^2 以上 28.4 kg/m^2 以下（平均 22.83 kg/m^2）であった。

3.2.3. 薬物動態

INS1007 の単回及び反復投与

- 日本人又は白人に INS1007 を単回及び反復投与したときの平均血漿中濃度の推移を図 4 に示す。
- 人種差（日本人又は白人）が INS1007 の用量で正規化した PK パラメータに与える影響についての統計解析では、日本人被験者と比べて白人被験者で曝露量が中程度に上昇することが示された（表 18）。Day 1（単回投与）では、日本人被験者は約 12%（C_{max}）及び 17%（$AUC_{(0-\tau)}$）と、曝露量の幾何平均値が低かった。このパターンは Day 30（反復投与）まで続き、日本人被験者では曝露量の幾何平均値が約 19%（C_{max}）から 26%（$AUC_{(0-\tau)}$）低かった。
- 白人被験者では、用量の増加による AUC パラメータの上昇は Day 1 に用量比例性を超えるものであったが、AUC の上昇は Day 30 までには用量比例的になった。白人被験者の C_{max} は、Day 1 と Day 30 のいずれでも用量比例的に上昇した。日本人被験者では、Day 1 と Day 30 のいずれでも AUC 及び C_{max} パラメータは用量比例的に上昇した（表 19）。

図 4: 日本人／白人に INS1007 を単回及び反復投与したときの平均血漿中濃度（n = 7～9／群）



Data source: Study: Table 14.2.1.1 and Table 14.2.1.2.

表 18: 人種差（日本人／白人）の影響に関する INS1007 の用量で正規化した主要薬物動態パラメータの統計解析－Day 1 及び Day 30

Dosing Day	Dose-normalized Parameter	N	Geometric LS-mean Japanese	N	Geometric LS-mean Caucasian	Ratio of Means Japanese / Caucasian	90% Confidence Interval
1	C_{max} (ng/mL)/mg	25	6.11	24	6.93	88.14	(74.74, 103.94)
	$AUC_{0-\tau}$ (h*ng/mL)/mg	25	62.46	24	75.36	82.89	(72.25, 95.09)
	$AUCl_{ast}$ (h*ng/mL)/mg	25	94.04	24	118.80	79.16	(67.53, 92.79)
	AUC_{inf} (h*ng/mL)/mg	25	103.94	24	133.88	77.63	(65.12, 92.55)
30	C_{max} (ng/mL)/mg	23	8.53	24	10.55	80.88	(68.64, 95.32)
	$AUC_{0-\tau}$ (h*ng/mL)/mg	23	107.64	24	144.78	74.35	(60.25, 91.75)
	AUC_{last} (h*ng/mL)/mg	23	172.91	24	243.84	70.91	(55.79, 90.13)
	AUC_{inf} (h*ng/mL)/mg	23	194.88	24	285.35	68.3	(52.66, 88.56)

LS-mean = least squares mean; N = number of subjects used in the analysis; PK = pharmacokinetic
An analysis of covariance (ANCOVA) model of the log-transformed PK parameters was used to assess the effect for Japanese versus Caucasian subjects using treatment, Japanese/Caucasian, body weight and Japanese/Caucasian-by- treatment interaction as fixed effects and subject as random effect; PK parameters were the dependent variables.
Data source: Table 14.2.5.1

表 19:　日本人／白人別の用量比例性の統計解析－Day 1 及び Day 30

Descent/ Day	Parameter (Unit)	N	Slope	90% Confidence Interval
Caucasian Day 1	C_{max} (ng/mL)	24	1.23	(1.00, 1.46)
	$AUC_{0-\tau}$ (h*ng/mL)	24	1.21	(1.08, 1.34)
	AUC_{0-last} (h*ng/mL)	24	1.20	(1.10, 1.31)
	AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	24	1.19	(1.08, 1.29)
Japanese Day 1	C_{max} (ng/mL)	25	0.99	(0.79, 1.18)
	$AUC_{0-\tau}$ (h*ng/mL)	25	1.08	(0.88, 1.27)
	AUC_{0-last} (h*ng/mL)	25	1.10	(0.87, 1.33)
	AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	25	1.13	(0.87, 1.38)
Caucasian Day 30	C_{max} (ng/mL)	24	1.17	(1.00, 1.34)
	$AUC_{0-\tau}$ (h*ng/mL)	24	1.20	(1.00, 1.40)
	AUC_{0-last} (h*ng/mL)	24	1.15	(0.93, 1.36)
	AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	24	1.12	(0.88, 1.36)
Japanese Day 30	C_{max} (ng/mL)	23	1.08	(0.87, 1.30)
	$AUC_{0-\tau}$ (h*ng/mL)	23	1.05	(0.77, 1.33)
	AUC_{0-last} (h*ng/mL)	23	1.05	(0.72, 1.37)
	AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	23	1.04	(0.69, 1.39)

N = number of subjects
Dose proportionality was assessed using POWER model on single and multiple dose pharmacokinetic parameters independently.
Data source: Table 14.2.4.1

食事の影響

- 白人被験者では、食事条件下と絶食条件下の GMR から、食事条件下での C_{max} は絶食条件下と同程度であったが、90% CI は同等性の許容範囲上限の 125 をわずかに上回った。$AUC_{(0-last)}$ 及び $AUC_{(0-inf)}$の食事条件下と絶食条件下の GMR から、食事条件下の AUC は絶食条件下と同等であることが示された。これらのデータから、白人被験者における食事の影響は無視できる程度であることが示された（表 20）。
- 日本人被験者では、食事条件下と絶食条件下の GMR から、食事条件下での C_{max} は絶食条件下と比べて 17%低く、90% CI は下限の 80 を下回った。$AUC_{(0-last)}$及び $AUC_{(0-inf)}$の食事条件下と絶食条件下の GMR から、食事条件下の AUC は絶食条件下と同等であることが示された。これらのデータから、日本人被験者における食事の影響はわずかであることが示された（表 20）。

表 20: 日本人／白人別の食事の影響の統計解析

Descent/ Number of Subjects	Parameter (Unit)	LS-mean		Geometric Mean Ratio (%)	90% Confidence Interval
		INS1007 40 mg Fed	INS1007 40 mg Fasted		
Caucasian (N=10)	C_{max} (ng/mL)	272.20	268.86	101.24	(81.41, 125.91)
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng*hr/mL)	5214.17	5146.58	101.31	(96.80, 106.04)
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng*hr/mL)	6177.69	6201.24	99.62	(94.60, 104.90)
Japanese (N=9)	C_{max} (ng/mL)	292.99	355.80	82.35	(67.86, 99.93)
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng*hr/mL)	4840.23	4918.93	98.40	(94.43, 102.53)
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng*hr/mL)	5232.03	5273.96	99.21	(95.71, 102.83)

N = number of subjects exposed to each treatment who were included in the mixed model
Test: INS1007 40 mg under fed conditions; Reference: INS1007 40 mg under fasted conditions
Food effect was analyzed using analysis of variance with sequence, treatment group and period as fixed effects and subject (sequence) as random effect, after logarithmic transformation of the data.
Data source: Table 14.2.3.1

3.2.4. 薬力学的特性

PD 評価項目である、パート A の全コホートの血中 CatG、PR3 及び NE 活性並びに ANC の解析に用いたアッセイでは、いずれの被験者についても解析可能なデータが得られなかった。したがって、このアッセイで報告すべき結果はない。

3.2.5. 有効性

該当なし

3.2.6. 安全性

3.2.6.1. 治験薬の曝露状況

パート A では、計 62 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。被験者の治験薬への曝露は以下のとおりであった。

- コホート 1：組み入れた 20 例のうち、16 例が INS1007 10 mg に曝露され、4 例がプラセボに曝露された。1 例を除き、すべての被験者が予定されたすべての投与を受けた。この 1 例はプラセボの投与を 1 回のみ受けた後、他の理由で中止した。
- コホート 2：組み入れた 22 例のうち、17 例が INS1007 25 mg に曝露され、5 例がプラセボに曝露された。2 例を除き、すべての被験者が予定されたすべての投与を受けた。1 例はプラセボの投与を 1 回のみ受けた後に同意を撤回し、もう 1 例は INS1007 25 mg の投与を 3 回のみ受けた後に同意を撤回した。
- コホート 3：組み入れた 20 例のうち、16 例が INS1007 40 mg に曝露され、4 例がプラセボに曝露された。1 例を除き、すべての被験者が予定されたすべての投与を受けた。この 1 例は INS1007 40 mg の投与を 4 回のみ受けた後、AE により中止した。

パート B では、計 20 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。被験者の治験薬への曝露は以下のとおりであった。

- 絶食条件：すべての被験者が INS1007 40 mg に曝露された。
- 食事条件：1 例を除き、すべての被験者が INS1007 40 mg に曝露された。この 1 例は投与期間 2（食事条件）の前に他の理由で治験参加を中止した。

3.2.6.2. 有害事象

パート A とパート B をまとめて、82 例中 37 例（45.0%）において合計 65 件の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が報告された。このうち、白人被験者の 40 例中 19 例（47.5%）に 27 件の TEAE が、日本人被験者の 42 例中 18 例（42.9%）に 38 件の TEAE が発現した。パート A とパート B を併合した TEAE の概要を、日本人／白人別に表 21 に示す。併合した TEAE の概要を SOC 及び PT 別及び日本人／白人別に表 22 に示し、因果関係別に表 23 に示す。最も高頻度に発現した TEAE（10%以上）は、頭痛、皮膚剥脱、皮膚乾燥、上腹部痛、食欲減退であった。82 例中 26 例（31.7%）に発現した合計 47 件の TEAE が治験薬との関連ありと判断された。このうち、白人被験者 40 例中 13 例（32.5%）に 17 件の TEAE が発現し、日本人被験者 42 例中 13 例（31.0%）に 30 件の TEAE が発現した。

表 21:　日本人／白人別の併合した治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）－パート A 及びパート B

Characteristic	Caucasian			Japanese		
	Pooled Fasted (N=40) n (%) E	Fed (N=10) n (%) E	Pooled Total (N=40) n (%) E	Pooled Fasted (N=42) n (%) E	Fed (N=9) n (%) E	Pooled Total (N=42) n (%) E
TEAEs	17 (42.5) 25	2 (20.0) 2	19 (47.5) 27	15 (35.7) 34	3 (33.3) 4	18 (42.9) 38
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0
Severe TEAEs	0	0	0	0	0	0
Related TEAEs	11 (27.5) 15	2 (20.0) 2	13 (32.5) 17	10 (23.8) 26	3 (33.3) 4	13 (31.0) 30
TEAEs leading to discontinuation	0	0	0	2 (4.8) 3	0	2 (4.8) 3
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0

E = number of events; n = the number of subjects with characteristic; N = the number of subjects dosed under each condition; % = n/N*100; TEAE = treatment- emergent adverse event
Pooled total indicates the total number of subjects dosed under both conditions.
Data source: Table 14.3.1.1.3

表 22:　日本人／白人別、SOC 及び PT 別の併合した治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）－パート A 及びパート B

System Organ Class Preferred Term	Caucasian			Japanese		
	Pooled Fasted (N=40) n (%) E	Fed (N=10) n (%) E	Pooled Total (N=40) n (%) E	Pooled Fasted (N=42) n (%) E	Fed (N=9) n (%) E	Pooled Total (N=42) n (%) E
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (2.4) 1**	**0**	**1 (2.4) 1**
貧血	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
心臓障害	**1 (2.5) 1**	**0**	**1 (2.5) 1**	**0**	**0**	**0**
動悸	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
胃腸障害	**3 (7.5) 4**	**0**	**3 (7.5) 4**	**3 (7.1) 6**	**1 (11.1) 1**	**4 (9.5) 7**
上腹部痛	0	0	0	0	1 (11.1) 1	1 (2.4) 1
下痢	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
歯肉痛	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
悪心	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	2 (4.8) 3	0	2 (4.8) 3
嘔吐	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	2 (4.8) 2	0	2 (4.8) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (2.5) 1**	**0**	**1 (2.5) 1**	**2 (4.8) 2**	**0**	**2 (4.8) 2**
注射部位静脈炎	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
異物感	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
血管穿刺部位紅斑	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
感染症および寄生虫症	**5 (12.5) 5**	**0**	**5 (12.5) 5**	**3 (7.1) 3**	**0**	**3 (7.1) 3**
気管支炎	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Caucasian			Japanese		
	Pooled Fasted (N=40) n (%) E	Fed (N=10) n (%) E	Pooled Total (N=40) n (%) E	Pooled Fasted (N=42) n (%) E	Fed (N=9) n (%) E	Pooled Total (N=42) n (%) E
歯肉炎	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
上咽頭炎	2 (5.0) 2	0	2 (5.0) 2	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
口腔ヘルペス	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
足部白癬	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
上気道感染	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**3 (7.1) 3**	**0**	**3 (7.1) 3**
肉離れ	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
熱傷	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
舌損傷	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
臨床検査	**1 (2.5) 1**	**0**	**1 (2.5) 1**	**0**	**0**	**0**
体重増加	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**1 (2.4) 1**	**1 (11.1) 1**	**2 (4.8) 2**
食欲減退	0	0	0	1 (2.4) 1	1 (11.1) 1	2 (4.8) 2
筋骨格系および結合組織障害	**1 (2.5) 1**	**0**	**1 (2.5) 1**	**0**	**0**	**0**
背部痛	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
神経系障害	5 (12.5) 5	0	5 (12.5) 5	7 (16.7) 9	1 (11.1) 1	8 (19.0) 10
浮動性めまい	0	0	0	3 (7.1) 3	0	3 (7.1) 3
頭痛	4 (10.0) 4	0	4 (10.0) 4	5 (11.9) 6	1 (11.1) 1	6 (14.3) 7
振戦	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Caucasian			Japanese		
	Pooled Fasted (N=40) n (%) E	Fed (N=10) n (%) E	Pooled Total (N=40) n (%) E	Pooled Fasted (N=42) n (%) E	Fed (N=9) n (%) E	Pooled Total (N=42) n (%) E
精神障害	**1 (2.5) 1**	**0**	**1 (2.5) 1**	**0**	**0**	**0**
不眠症	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (5.0) 2**	**0**	**2 (5.0) 2**	**2 (4.8) 3**	**0**	**2 (4.8) 3**
咽喉乾燥	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
呼吸困難	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
咽喉刺激感	2 (5.0) 2	0	2 (5.0) 2	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
皮膚および皮下組織障害	**4 (10.0) 4**	**2 (20.0) 2**	**6 (15.0) 6**	**5 (11.9) 6**	**1 (11.1) 1**	**6 (14.3) 7**
接触皮膚炎	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	2 (4.8) 2	0	2 (4.8) 2
皮膚乾燥	0	1 (10.0) 1	1 (2.5) 1	0	0	0
皮膚萎縮	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
皮膚剥脱	2 (5.0) 2	1 (10.0) 1	3 (7.5) 3	3 (7.1) 3	1 (11.1) 1	4 (9.5) 4
皮膚病変	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0

E = number of events; n = the number of subjects with adverse event; N = the number of subjects dosed under each condition; % = n/N*100 Pooled total indicates the total number of subjects dosed under both conditions.
All adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities version 21.1 or higher.
Data source: Table 14.3.1.2.3

表 23: 日本人／白人別、SOC 及び PT 別並びに因果関係別の併合した治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）－パート A 及びパート B

System Organ Class Preferred Term	Relationship (Yes/No)	Caucasian			Japanese		
		Pooled Fasted (N=40) n (%) E	Fed (N=10) n (%) E	Pooled Total (N=40) n (%) E	Pooled Fasted (N=42) n (%) E	Fed (N=9) n (%) E	Pooled Total (N=42) n (%) E
血液およびリンパ系障害	**Yes**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
	No	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
貧血	Yes	0	0	0	0	0	0
	No	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
心臓障害	**Yes**	**1 (2.5) 1**	**0**	**1 (2.5) 1**	**0**	**0**	**0**
	No	0	0	0	0	0	0
動悸	Yes	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
	No	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	**Yes**	**3 (7.5) 4**	**0**	**3 (7.5) 4**	**3 (7.1) 6**	**1 (11.1) 1**	**4 (9.5) 7**
	No	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	Yes	0	0	0	0	1 (11.1) 1	1 (2.4) 1
	No	0	0	0	0	0	0
下痢	Yes	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
	No	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	Yes	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
	No	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	Yes	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
	No	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Relationship (Yes/No)	Caucasian			Japanese		
		Pooled Fasted (N=40) n (%) E	Fed (N=10) n (%) E	Pooled Total (N=40) n (%) E	Pooled Fasted (N=42) n (%) E	Fed (N=9) n (%) E	Pooled Total (N=42) n (%) E
悪心	Yes	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	2 (4.8) 3	0	2 (4.8) 3
	No	0	0	0	0	0	0
嘔吐	Yes	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	2 (4.8) 2	0	2 (4.8) 2
	No	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**Yes**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.4) 1**	**0**	**1 (2.4) 1**
	No	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
注射部位静脈炎	Yes	0	0	0	0	0	0
	No	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
異物感	Yes	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
	No	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位紅斑	Yes	0	0	0	0	0	
	No	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
感染症および寄生虫症	**Yes**	**2 (5.0) 2**	**0**	**2 (5.0) 2**	**3 (7.1) 3**	**0**	**3 (7.1) 3**
	No	3 (7.5) 3	0	3 (7.5) 3	0	0	0
気管支炎	Yes	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
	No	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	Yes	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
	No	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	Yes	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
	No	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Relationship (Yes/No)	Caucasian			Japanese		
		Pooled Fasted (N=40) n (%) E	Fed (N=10) n (%) E	Pooled Total (N=40) n (%) E	Pooled Fasted (N=42) n (%) E	Fed (N=9) n (%) E	Pooled Total (N=42) n (%) E
口腔ヘルペス	Yes	0	0	0	0	0	0
	No	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
足部白癬	Yes	0	0	0	0	0	0
	No	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
上気道感染	Yes	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
	No	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**Yes**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
	No	0	0	0	3 (7.1) 3	0	3 (7.1) 3
肉離れ	Yes	0	0	0	0	0	0
	No	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
熱傷	Yes	0	0	0	0	0	0
	No	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
舌損傷	Yes	0	0	0	0	0	0
	No	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
臨床検査	**Yes**	**1 (2.5) 1**	**0**	**1 (2.5) 1**	**0**	**0**	**0**
	No	0	0	0	0	0	0
体重増加	Yes	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
	No	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**Yes**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.4) 1**	**1 (11.1) 1**	**2 (4.8) 2**
	No	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Relationship (Yes/No)	Caucasian			Japanese		
		Pooled Fasted (N=40) n (%) E	Fed (N=10) n (%) E	Pooled Total (N=40) n (%) E	Pooled Fasted (N=42) n (%) E	Fed (N=9) n (%) E	Pooled Total (N=42) n (%) E
食欲減退	Yes	0	0	0	1 (2.4) 1	1 (11.1) 1	2 (4.8) 2
	No	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**Yes**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
	No	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
背部痛	Yes	0	0	0	0	0	0
	No	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
神経系障害	**Yes**	**3 (7.5) 3**	**0**	**3 (7.5) 3**	**7 (16.7) 9**	**1 (11.1) 1**	**8 (19.0) 10**
	No	2 (5.0) 2	0	2 (5.0) 2	0	0	0
浮動性めまい	Yes	0	0	0	3 (7.1) 3	0	3 (7.1) 3
	No	0	0	0	0	0	0
頭痛	Yes	3 (7.5) 3	0	3 (7.5) 3	5 (11.9) 6	1 (11.1) 1	6 (14.3) 7
	No	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
振戦	Yes	0	0	0	0	0	0
	No	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
精神障害	**Yes**	**1 (2.5) 1**	**0**	**1 (2.5) 1**	**0**	**0**	**0**
	No	0	0	0	0	0	0
不眠症	Yes	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
	No	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**Yes**	**1 (2.5) 1**	**0**	**1 (2.5) 1**	**2 (4.8) 3**	**0**	**2 (4.8) 3**
	No	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Relationship (Yes/No)	Caucasian			Japanese		
		Pooled Fasted (N=40) n (%) E	Fed (N=10) n (%) E	Pooled Total (N=40) n (%) E	Pooled Fasted (N=42) n (%) E	Fed (N=9) n (%) E	Pooled Total (N=42) n (%) E
咽喉乾燥	Yes	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
	No	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	Yes	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
	No	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	Yes	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
	No	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**Yes**	**2 (5.0) 2**	**2 (20.0) 2**	**4 (10.0) 4**	**3 (7.1) 3**	**1 (11.1) 1**	**4 (9.5) 4**
	No	2 (5.0) 2	0	2 (5.0) 2	2 (4.8) 3	0	2 (4.8) 3
接触皮膚炎	Yes	0	0	0	0	0	0
	No	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	2 (4.8) 2	0	2 (4.8) 2
皮膚乾燥	Yes	0	1 (10.0) 1	1 (2.5) 1	0	0	0
	No	0	0	0	0	0	0
皮膚萎縮	Yes	0	0	0	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
	No	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	Yes	1 (2.5) 1	1 (10.0) 1	2 (5.0) 2	2 (4.8) 2	1 (11.1) 1	3 (7.1) 3
	No	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	1 (2.4) 1	0	1 (2.4) 1
皮膚病変	Yes	1 (2.5) 1	0	1 (2.5) 1	0	0	0
	No	0	0	0	0	0	0

E = number of events; n = the number of subjects with adverse event; N = the number of subjects dosed under each condition; % = n/N*100 Pooled total indicates the total number of subjects dosed under both conditions.
All adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities version 21.1 or higher.
Data source: Table 14.3.1.3.3

3.2.6.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験では、死亡も生命を脅かす AE も発現しなかった。非致死的転帰の SAE は報告されなかった。

3.2.6.4. その他の重要な有害事象

日本人被験者 2 例が AE により投与を中止した。1 例（コホート 3 で INS1007 40 mg の投与を受けた）で報告された咽喉乾燥及び呼吸困難の AE は、いずれも重症度は軽度と評価され、治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。当該被験者の治験終了時に、咽喉乾燥は回復／消失しており、呼吸困難は継続中であった。もう 1 例（プラセボの投与を受けた）で報告された貧血の AE は、重症度は軽度と評価され、治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。当該被験者の治験終了時に、貧血は回復／消失していた。AE により試験を中止した白人被験者はいなかった。

特に注目すべき AE で投与中止に至ったものはなかった。

3.2.6.5. 臨床検査値

いずれの臨床検査値においても、投与に関連する傾向又は臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

3.2.6.6. バイタルサイン

臨床的に意義のある異常は認められず、いずれのバイタルサインにも投与に関連する傾向又は臨床的に意味のある傾向は認められなかった。被験者にバイタルサインに関連する AE は発現しなかった。

3.2.6.7. 心電図

臨床的意義のある異常は認められず、いずれの 12 誘導 ECG パラメータにも投与に関連する傾向又は臨床的に意味のある傾向は認められなかった。被験者に ECG 所見に関連する AE は発現しなかった。

3.2.6.8. その他の安全性評価項目

本試験では、身体検査所見はパート A の 3 例及びパート B の 3 例を除き、すべての被験者で正常であった。これらの被験者には AE と評価された身体検査所見があった。これらの AE はすべて回復し、いずれも軽度から中等度の非重篤な事象と判断された。

急性腎障害のシグナルは認められなかった。

3.3. 結論

本試験では、INS1007 の安全性及び PK プロファイルに対する人種差（日本人／白人）の影響を評価した。本試験で認められた AE は、INS1007 の既知の安全性プロファイルと一致していた。以前に特定されたリスクである皮膚剥脱の特徴がさらに明らかになった。INS1007 の単回及

び反復投与後の曝露量は、日本人被験者と比べて白人被験者において中程度に高かった。食事の影響を検討した結果、日本人被験者ではわずかに食事の影響が示唆された。

3.4. 付録

該当なし

4. INS1007-102 試験（参考資料）

4.1. 試験の概要

治験の標題	腎機能障害を有する又は有さない被験者を対象にブレンソカチブを単回経口投与する、第 I 相、非盲検、単回投与、並行群間比較試験
治験実施施設数及び実施国	3 施設（米国）
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2021 年 7 月 1 日 最後の被験者の最終連絡日：2023 年 2 月 14 日
開発の相	第 I 相
目的	**主要目的：** • 軽度、中等度又は重度の腎機能障害（RI）を有する被験者を対象に、ブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与したときのブレンソカチブの PK を検討する。 • 性別、年齢及び BMI について条件を一致させた RI を有する被験者と RI を有さない被験者（以下、健康被験者）にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与したときのブレンソカチブの PK を検討する。 • 中等度及び重度の RI を有する被験者と条件を一致させた健康被験者の PK パラメータ（例：C_{max}、AUC、AUC_t、AUC_{inf}）を比較する。 • RI を有する被験者及び健康被験者にブレンソカチブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 **副次目的：** • 得られたデータから可能であれば、軽度の RI を有する被験者と条件を一致させた被験者との間で、群又は個々のデータに基づき PK パラメータ（例：C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf}）を比較する。 • ブレンソカチブの曝露量と腎機能［推算糸球体濾過量（eGFR）］の全体的な関係を評価する。
治験方法	本試験は、ブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与したときの PK、安全性及び忍容性に対する RI の影響を評価するためにデザインされた、第 I 相、多施設共同、非盲検、単回投与試験である。

	スクリーニング時に、被験者を eGFR に従って以下の各コホートに割り付けた。eGFR は慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）の式を用いて算出した。 **Cohort** / **Renal Function** / **eGFR (mL/min/1.73m²)** / **No. of Subjects** 1 / Mild impairment / 60 to <90 / 6 2 / Moderate impairment / 30 to <60 / 6 3 / Severe impairment / 15 to <30 / 6 4 / Normal (control) / ≥90 / Up to 12 Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate. 対照となる健康被験者（コホート 4）を、性別、年齢（±10 歳）及び BMI（±20%）に従って中等度及び重度の RI を有する被験者と条件を一致させた。 本試験は、スクリーニング期間、チェックイン、1 つの投与期間、2 回の外来来院、及び試験終了時来院で構成されていた。被験者は Day 1 として、一晩（8 時間以上）絶食した後の朝にブレンソカチブ 25 mg の単回経口投与を受けた。被験者は投与 30 分後に標準的な食事を摂取した。 ブレンソカチブの血漿中濃度分析用の血液検体を以下の時点で採取した：ブレンソカチブ投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、8、12、24（Day 2）、30（Day 2）、48（Day 3）、72（Day 4）時間、Day 7、Day 10 及び Day 14。 安全性及び忍容性は、AE、臨床検査値（血液学、血液生化学及び尿）、バイタルサイン測定、12 誘導 ECG の結果、身体検査所見のモニタリング及び記録により評価した。
被験者数	計画時： 30 例（RI のコホート別に各 6 例、腎機能が正常な健康被験者は最大 12 例） 解析時： **安全性解析対象集団**：28 例（RI コホート各 6 例、健康被験者 10 例） **PK 解析対象集団**：28 例（RI コホート各 6 例、健康被験者 10 例）
診断及び主要な組入れ基準	BMI が 18 ～ 35 kg/m² 以下、18 ～ 80 歳以下で、様々な程度の RI を有する又は腎機能が正常な男性及び女性被験者のうち、選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない者を本試験への登録に適格とした。

被験薬、用量及び投与方法	ブレンソカチブ錠、25 mg、経口
投与期間	全被験者が Day 1 に上記で定義した治験薬の単回経口投与を受けた。
対照薬、用量及び投与方法	該当なし
評価項目	**薬物動態：** PK 解析対象集団には、ブレンソカチブの単回投与を受け、かつ PK パラメータの正確な推定を裏付ける十分な濃度データを 1 回以上得られた被験者を含めた。 ブレンソカチブの個々の血漿中濃度と実際の時間データを比較し、ノンコンパートメント法により PK パラメータを求めた。 以下のブレンソカチブの血漿中 PK パラメータは、予定された検体採取時刻ではなく、実際の検体採取時刻を用いたノンコンパートメント解析を用いて、評価項目として算出した： AUC_t 0 時間から最終測定可能濃度時間までの AUC。線形台形法と対数線形台形法（linear up log down trapezoidal rule）を用いて算出した。 AUC_{inf} 0 時間から無限大時間までの AUC。以下の計算式により算出する。$AUC_{inf} = AUC_t + C_{last}/K_{el}$。$C_{last}$ は測定可能な最終血漿中薬物濃度であり、K_{el} は消失相の 1 次速度定数である C_{max} 最高血漿中濃度 T_{max} 最高血漿中濃度到達時間 $t_{1/2}$ 消失半減期。$t_{1/2}=\ln 2/K_{el}$ の計算式により算出する。 CL/F 経口クリアランス。用量/AUC_{inf} により算出する。 V_d/F 見かけの分布容積。$CL/F/K_{el}$ により算出する。 $AUC\%_{extr}$ 最終測定可能濃度時間から無限大時間まで外挿して得た AUC の比率。$((AUC_{inf} - AUC_t) / AUC_{inf}) \times 100$ の計算式により算出する。 K_{el} 終末相の一次速度定数

	安全性： 安全性解析対象集団は、ブレンソカチブの単回投与を受けたすべての被験者とした。 安全性及び忍容性を以下の評価項目により評価した：AE（SAE を含む）、臨床検査値（血液学、血液生化学及び尿）、バイタルサイン測定、12 誘導 ECG の結果及び身体検査所見のモニタリング及び記録。
統計手法	**薬物動態：** 各 RI コホートの血漿中濃度は、被験者数、算術平均、SD、CV、幾何平均、幾何 CV、中央値、最小値及び最大値の記述統計量を用いて規定の時点別に要約した。規定の時点に対する平均血漿中濃度のプロファイルを、線形スケール及び片対数スケールの両方で図示した。 PK パラメータは、記述統計量（被験者数、平均値、SD、CV、幾何平均、幾何 CV、中央値、最小値及び最大値）を用いて RI コホート別に要約した。ただし、被験者数、中央値、最小値及び最大値のみを記述統計量に含めた T_{max} は例外とした。幾何平均及び幾何 CV は、AUC_t、AUC_{inf} 及び C_{max} についてのみ含めた。すべての算出パラメータを一覧で示した。 RI コホートと及び条件を一致させた対照となる健康被験者コホートにおける、対数変換したブレンソカチブの血漿中 AUC_t、AUC_{inf}、C_{max}、V_d/F 及び CL/F 値を、ANOVA を用いて比較した。RI の程度に関連する潜在的な分散の不均一性を防ぐため、各 RI コホート及び対照コホートについて、主要効果群（RI コホートと条件を一致させた対照コホートの比較、自由度を 1 とする）からなる別の ANOVA モデルを用いて比較した。各 RI コホートと対照コホートのブレンソカチブの AUC_t、AUC_{inf}、C_{max}、V_d/F 及び CL/F の幾何平均値の比及び 90% CI を示した。主要な比較は、中等度及び重度の RI コホートと、対応する対照コホートとで実施した。軽度 RI コホートと全健康被験者の比較は副次解析とした。 また、PK パラメータ（AUC_t、AUC_{inf}、C_{max}、CL/F 及び V_d/F）と eGFR の関係について散布図を用いて視覚的に探索し、対数変換した PK パラメータと eGFR の回帰分析を行った。回帰係数は PK パラメータと eGFR の関係を示し、p 値とともに推定した。

	T_{max}については、ノンパラメトリック解析を実施し、差の中央値及びその正確な両側 90% CI（Hodges-Lehmann）の推定値を示した。特に、各腎機能について健康被験者との差の中央値を推定した。 **安全性：** 有害事象は MedDRA（バージョン 24.0）を用いて SOC 及び PT によりコード化した。 TEAE は、RI コホート別及び全体、並びに重症度別及び治験担当医師が評価した治験薬との因果関係別に要約した。TEAE も SOC 及び PT 別に要約した。全 AE を一覧にした。SAE 及び早期中止に至った AE は、別の一覧にした。 TEAE のみを要約表に記載した。割合は、各 RI コホート別及び全体の安全性解析対象集団の被験者数を用いて算出した。
被験者数の設定根拠	本試験では、正式な検出力の算出ではなく、臨床的及び実践的な考察に基づき、合計で最大 30 例（各 RI コホート 6 例、健康被験者最大 12 例）を選択した。米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス「Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling」を指針として用い、ブレンソカチブの安全性及び PK プロファイルの適切な評価に十分と考えられる症例数を選択した。
結果	**薬物動態：** 25 mg の単回経口投与後、ブレンソカチブは全被験者で容易に吸収され、平均血漿中濃度は投与後 3 時間以内に最高値に達した。その後、血漿中濃度は二相性に低下し、軽度及び中等度の被験者 6 例中 5 例、重度被験者 6 例中 3 例、健康被験者 10 例中 5 例で、最後の検体採取（投与後の Day 14）時点まで濃度が測定可能であった。 25 mg の単回経口投与後、全コホートで T_{max} の中央値は 1.00 時間であり、ブレンソカチブの AUC_{inf} は各コホートで同程度であり、平均値は軽度、中等度及び重度の各 RI コホートでそれぞれ 3610、4490 及び 2780 ng•h/mL、健康被験者コホートで 3510 ng•h/mL であった。AUC_t 及び AUC_{inf} のばらつきは全コホートを通じて低～中程度であり、CV 値はそれぞれ 20.7% ～ 35.9%及び 20.6% ～ 35.7%であった。AUC_{inf} は外挿を 2%未満で算出され、すべての値が信頼できることが示された。ブレンソカチブの C_{max} も各コホート間で類似しており、C_{max} の平均値は軽度、中等度及び重度の各 RI コホートでそれぞれ 183、187 及び 141 ng/mL、健康被験者コホートで 168 ng/mL であっ

	た。C_{max}のばらつきは全コホートを通じて低～中程度であり、CV 値は 20.3% ～ 43.7%であった。 消失半減期の平均値は、軽度、中等度及び重度の各 RI コホートでそれぞれ 37.0、42.8 及び 36.3 時間、健康被験者コホートで 39.1 時間であった。CL/F、V_d/F 及び $t_{1/2}$ の平均値は全群で同程度であり、ブレンソカチブのクリアランスは腎機能に依存しないことが示唆された。 腎機能正常群と比較して、ブレンソカチブの幾何最小二乗平均（GLSM）は類似しており、軽度、中等度及び重度の各 RI コホートの AUC_t 比はそれぞれ 1.002、1.273 及び 0.723 であったが、対応する AUC_{inf} 比はこれらの群でそれぞれ 0.999、1.273 及び 0.724 であった。 C_{max} でも AUC_t 及び AUC_{inf} と同様の傾向が認められ、ブレンソカチブの GLSM は両群間で類似しており、軽度、中等度及び重度の各 RI コホートの比は、それぞれ 1.033、1.096 及び 0.831 であった。 全体として、この結果から、ブレンソカチブの経口吸収の速度及び程度、並びに排泄は RI の重症度によって著しく変化しないことが示された。観察された PK パラメータの群間差は被験者間変動の範囲内であり、臨床的に意義はないと考えられた。 ブレンソカチブの PK パラメータと eGFR の回帰モデル適合に対する p 値は、AUC_t、AUC_{inf}、C_{max}、CL/F 及び V_d/F についてそれぞれ 0.4812、0.4892、0.6124、0.4893 及び 0.2390 であり、PK パラメータ値と eGFR との間に統計学的に有意な関係がないことが示された。 **安全性：** ブレンソカチブは忍容性良好であり、本試験中に TEAE、SAE、死亡は認められなかった。TEAE により試験を中止した被験者はいなかった。 臨床検査値、バイタルサイン、ECG 所見、身体検査所見について、治験担当医師により臨床的に重要又は TEAE として報告されたものはなかった。いずれの被験者にも COVID-19 の影響は認められなかった。
結論	**薬物動態：** • 各コホート間で T_{max} 及び $t_{1/2}$ が同様であることから、ブレンソカチブの吸収及び消失速度が軽度、中等度及び重度の RI（eGFR ≥ 15 mL/min/1.73 m^2）を有する被験者においても影響を受けないことが示唆された。

	• 全体として、程度の異なる RI を有する被験者間で、ブレンソカチブの吸収（速度及び程度）及び排泄に顕著な変化は認められなかった。コホート間の PK パラメータのわずかな差は個体間変動と一致しており、臨床的に意義があるとは考えられなかった。 • 回帰分析で、C_{max}、AUC_t、AUC_{inf}、CL/F 及び V_d/F などの主要な PK パラメータと被験者の腎機能（eGFR）との間に統計学的に有意な関係は示されなかった。 • 本試験の PK データに基づき、ブレンソカチブ投与時に軽度、中等度及び重度の RI を有する被験者に対して用量調節は不要であると結論付けられた。 **安全性：** • 全体として、ブレンソカチブを RI を有する被験者及び健康被験者に投与したところ、安全性及び忍容性は良好であった。試験期間中に TEAE は報告されなかった。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

5. INS1007-103 試験（評価資料）

5.1. 試験の概要

治験の標題	健康な男性被験者を対象に［^{14}C］標識ブレンソカチブを単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を評価する、第 I 相、非盲検試験
治験実施施設数及び実施国	1 施設（米国）
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2021 年 8 月 13 日 最後の被験者の最終観察日：2021 年 9 月 14 日
開発の相	第 I 相
目的	**主要目的：** • ［^{14}C］標識ブレンソカチブを単回経口投与したときの尿及び糞中の放射能を定量することにより、総放射能のマスバランス及び消失経路を明らかにする。 • 血漿中及び尿中のブレンソカチブの PK を特徴付ける。 • 血漿、全血及び尿中の総放射能の PK を特徴付ける。 • 総放射能の血液／血漿比を明らかにする。 **副次目的：** • ［^{14}C］標識ブレンソカチブを単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中の代謝プロファイルを明らかにする。 • 血漿中、尿中及び糞中の代謝物の化学構造を特定する。 • ブレンソカチブの代謝物の PK 及び総放射能曝露量の割合を推定する。 • ［^{14}C］標識ブレンソカチブを健康な男性被験者に投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
治験方法	本試験は、健康な男性被験者を対象にマスバランス、PK 及び代謝物を特定する第 I 相、非盲検、非無作為化、単回投与試験であった。 被験者候補を投与前 28 日以内にスクリーニングして適格性を評価し、本試験に組み入れた。被験者は Day -1 に追加の適格性及び安全性を確認後、治験実施施設に入院した。Day 1 の朝、絶食状態で、約

	100 μCi を含有する［^{14}C］標識ブレンソカチブ 40 mg を単回経口投与した。 被験者は最短で Day 10 まで入院し、その間に連続で血液、尿及び（可能であれば）便検体を採取した。被験者は Day 10 に以下の退院基準を満たしていた場合には、治験実施施設から退院した： • 90%以上のマスバランス回収率が達成された、**かつ** • 検体が提供された 24 時間中に 2 回連続で総放射能量の 1%以下が排泄物（尿及び糞便）中で回収された Day 10 に退院基準を満たさない場合は、被験者は施設に留まり、すべての退院基準を満たすまで最長で Day 14 まで 24 時間の血液、尿及び便検体の採取を継続した（ただし、治験依頼者及び治験担当医師により別途合意があればその限りではない）。
被験者数	計画時：最大 7 例（6 例以上の被験者が確実に試験を完了するため） 解析時：7 例（すべての被験者集団に含めた。なお、すべての被験者集団には、ICF に署名し、治験実施計画書に従ってデータベースに何らかの治験評価が記録されたすべての被験者が含まれた）。
診断及び主要な組入れ基準	治験実施計画書の選択／除外基準に従い、スクリーニング時点で 18 ～ 55 歳及び BMI が 18.0 ～ 32.0 kg/m^2 の健康な男性被験者を適格とした。
被験薬、用量及び投与方法	放射性標識ブレンソカチブ（粉末製剤） 各単位用量は、［^{14}C］標識ブレンソカチブ約 100 μCi を含有する、ブレンソカチブ計 40 mg であった。 一晩（8 時間以上）絶食後、単回経口単位用量を各被験者に経口投与した。
投与期間	［^{14}C］標識ブレンソカチブ約 100 μCi を含有するブレンソカチブ 40 mg を各被験者に単回経口投与した。
対照薬、用量及び投与方法	該当なし
評価項目	<u>主要評価項目</u> **薬物動態：** • ［^{14}C］標識ブレンソカチブを単回経口投与したときの濃度-

	時間プロファイルから得た、以下の血漿中ブレンソカチブ並びに全血中及び血漿中総放射能の PK パラメータ： ○ AUC_{∞} ○ AUC_{tlast} ○ C_{max} ○ t_{max} ○ $t_{1/2}$ ○ CL/F：ブレンソカチブ（血漿のみ） ○ V_z/F：ブレンソカチブ（血漿のみ） ○ 血漿中のブレンソカチブ未変化体の AUC_{∞}と血漿中の総放射能の AUC_{∞}の比較（血漿中のブレンソカチブ未変化体／総放射能の AUC_{∞}比） ○ 全血中総放射能の AUC_{∞}と血漿中総放射能の AUC_{∞}の比較（血液と血漿間の総放射能 AUC_{∞}により決定される血液／血漿比） • 尿検体から得たブレンソカチブ及び総放射能の以下の PK パラメータ： ○ 尿中排泄量（A_{eu}） ○ 累積 A_{eu} ○ 尿中排泄率（f_{eu}） ○ 累積 f_{eu} ○ CL_R（ブレンソカチブ未変化体のみ） • 糞便検体から得た総放射能の以下の PK パラメータ： ○ 糞中排泄量（A_{ef}） ○ 累積 A_{ef} ○ 糞中排泄率（f_{ef}） ○ 累積 f_{ef} <u>副次評価項目</u> **薬物動態：** • 血漿中、尿中、及び糞中で特定された定量下限を上回った

	代謝物の化学構造及び予想される全体的な代謝経路 • 十分なデータが得られた場合は、総放射能と同等の濃度に基づき、血漿中の代謝物の C_{max}、AUC_{∞}及び／又は AUC_{tlast} 並びに $t_{1/2}$ を測定した。総放射能の曝露量の割合として代謝物の曝露量（AUC）を用い、循環する代謝物が主要な代謝物か（総放射能の AUC の 10%以上）を判断した。 **安全性：** • 有害事象（SAE を含めた AE）の発現頻度、臨床検査値（血液学的、生化学的、尿）のベースラインからの変化、バイタルサイン測定値のベースラインからの変化、12 誘導 ECG の結果、及び身体検査所見により評価した安全性及び忍容性
統計手法	**薬物動態：** すべての薬物濃度（親化合物及び標識体）及び PK パラメータ（親化合物及び標識体）を一覧にした。 血漿中濃度について、要約表、算術平均（+ 標準偏差）の図、個別の数値を重ね合わせた図、投与後の時点別の個別の図を作成した。図は線形-線形スケール及び線形-対数スケールの両方で作成した。 すべての PK パラメータ（回帰診断に関連する PK パラメータを除く）についての要約表を示した。排泄パラメータ及び累積排泄パラメータについては時間間隔別の要約表を別途作成した。 推測統計解析は計画しなかった。 **安全性：** すべての AE を一覧にした。 TEAE は、投与中若しくは投与後に発現した AE、又は投与前に発現していたが投与後に重症度が悪化した AE と定義した。治験薬と関連のある TEAE は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE と定義した。TEAE は、重症度及び治験薬との関連別に要約した。TEAE の頻度は MedDRA（バージョン 24.0）の SOC、PT 及び投与別に要約した。TEAE の要約及び頻度の表は、因果関係を問わない事象及び治験薬と関連ありと判断された事象について示した。

	すべての臨床検査パラメータ、そのベースラインからの変化量、及びベースラインからの変化率を必要に応じて記録した。臨床基準範囲外の値があればフラグを付けた。個々の被験者の値が各臨床基準範囲外であったパラメータは、別途一覧に示した。該当する場合は、臨床検査パラメータの時点別の要約表を作成した。 すべてのバイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータ、そのベースラインからの変化、及びベースラインからの変化率を適宜一覧で示し、基準値範囲外の値にはフラグを付けた。バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータの時点別の要約表を適宜作成した。QTcF の外れ値の分析を実施した。これには、個々の元の投与後値、反復投与後値及び規定外投与後値が含まれた。 病歴は一覧にしなかった。その他のすべての安全性及び忍容性評価は一覧のみとした。安全性及び忍容性データに関する推測統計解析は計画されなかった。
被験者数の設定根拠	症例数の正式な統計学的評価は実施しなかった。本試験で選択した症例数は、ヒトを対象とした放射性標識試験では一般的であり、本試験の目的を達成する上で十分と考えられた。6 例の被験者が本試験を完了するために、最大 7 例の被験者を登録し、単一群として検討した。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

5.2. 試験の結果

5.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験には 7 例の被験者が組み入れられ、投与を受け、試験を完了した。7 例全例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含めた。

安全性解析対象集団には、［^{14}C］標識ブレンソカチブを投与したすべての被験者を含めた。

PK 解析対象集団には、［^{14}C］標識ブレンソカチブを投与したすべての被験者を含めた。

5.2.2. 人口統計学的特性

平均年齢 41.3 歳（範囲：30 ～ 52 歳）、BMI 平均値 27.64 kg/m^2（範囲：22.2 ～ 31.9 kg/m^2）の 7 例の男性被験者を本試験に組み入れた（表 24）。7 例中 4 例（57.1%）が白人、2 例（28.6%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例（14.3%）がアメリカンインディアン又はアラスカ先住民であった。ヒスパニック又はラテン系の被験者はいなかった。

表 24: スクリーニング時の人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）

Demographic	**40 mg (100 µCi) [^{14}C]-brensocatib (N = 7)**
Age (years)	
n	7
Mean	41.3
SD	8.04
Median	44.0
Minimum	30
Maximum	52
Sex, n (%)	
Male	7 (100%)
Race, n (%)	
White	4 (57.1%)
Black or African American	2 (28.6%)
American Indian or Alaska Native	1 (14.3%)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	7 (100%)
Height (cm)	
n	7
Mean	177.67
SD	9.969
Median	178.60
Minimum	160.8
Maximum	191.7
Body Weight (kg)	
n	7
Mean	87.41
SD	14.274
Median	85.70
Minimum	70.7
Maximum	108.8

Demographic	40 mg (100 µCi) [^{14}C]-brensocatib (N = 7)
Body Mass Index (kg/m^2)	
n	7
Mean	27.64
SD	3.445
Median	27.90
Minimum	22.2
Maximum	31.9

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m)^2
Reference: INS1007-103 Clinical Study Report Listing 16.2.4.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000218992/dev/tables/t_dm.sas
Database Lock: 17NOV2021
Program Status: FINAL Program Run: 04JAN2022 Protocol Reference: INS1007-103

5.2.3. 薬物動態

［^{14}C］標識ブレンソカチブ約 100 µCi を含有するブレンソカチブ 40 mg を単回経口投与したとき、回収された放射能の大部分は投与後 72 時間までに排泄され、全体で平均 56.7%がその時間内に回収された。尿中及び糞中の放射能の全体の平均回収率は、312 時間にわたる試験で 82.5%であった。投与後 312 時間（13 日間）まで検体採取を行ったにもかかわらず、回収率が 90%以上に達した被験者はいなかった。これは、薬物由来の放射能の緩徐な消失に関連すると考えられる（表 25、図 5）。

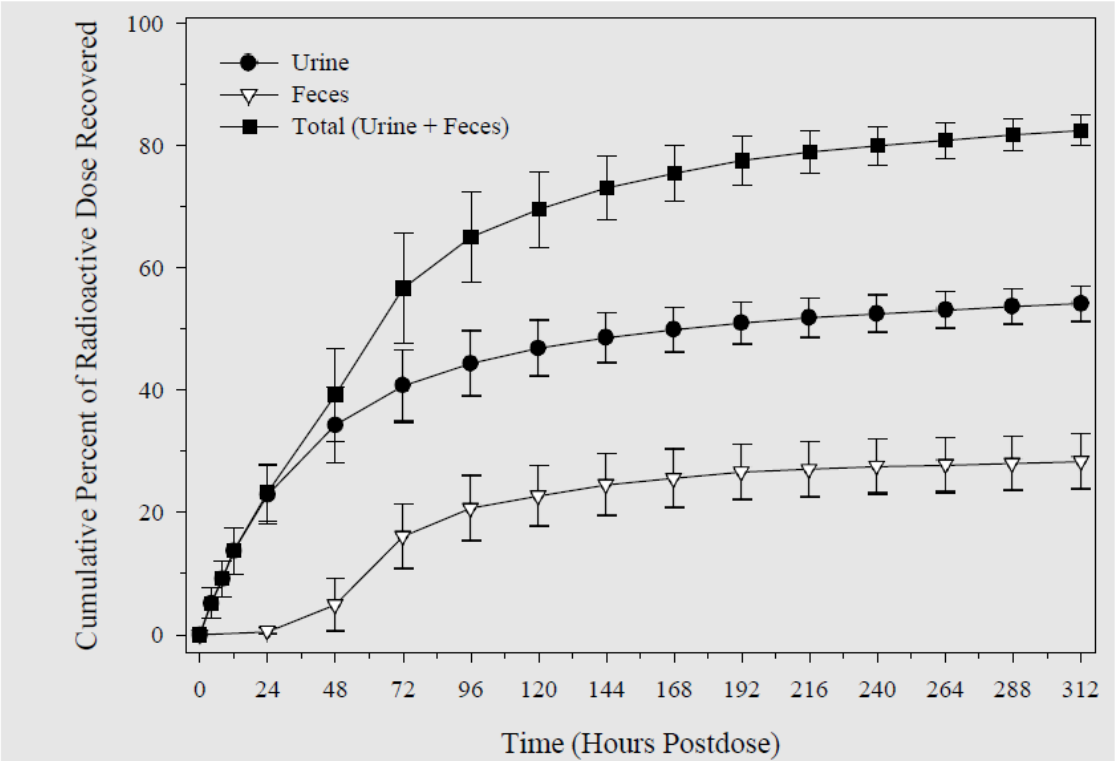
尿中排泄がブレンソカチブの主な消失経路であり、312 時間にわたる試験の尿中での総放射能の平均回収率は 54.2%であった。これに対し、312 時間にわたる試験の糞中での総放射能の平均回収率は 28.3%であった。

表 25: ［^{14}C］標識ブレンソカチブ 40 mg（100 µCi）の単回経口投与後 312 時間以内の尿中、糞中、及び全体の総放射能回収率の要約

	0 to 312 Hours Postdose
	Cumulative Amount (%)
Analyte (Matrix)	[Mean (range)]
Total Radioactivity (Urine)	54.2 (51.6-59.3)
Total Radioactivity (Feces)	28.3 (23.3-34.5)
Total Radioactivity (Overall)	82.5 (80.0-86.3)

Source: Labcorp Early Development Laboratories Inc. Study 8462138.
Protocol Reference: INS1007-103.

図 5:　　［^{14}C］標識ブレンソカチブ 40 mg（100 μCi）を単回経口投与したときの排泄物中の総放射能の平均（±SD）累積回収率



Source: Labcorp Early Development Laboratories Inc. Study 8462138.
Protocol Reference: INS1007-103.

ブレンソカチブの全身循環への吸収は速やかで、血漿中の t_{max} 中央値は 1 時間であり、その後は緩徐な消失期が続き、算術平均 $t_{1/2}$ は約 29 時間であった。血漿中及び全血中の総放射能濃度の最大値にはブレンソカチブと同程度の時間で到達し、t_{max} 中央値は血漿中で投与後 2 時間及び全血中で投与後 1 時間であり、その後は血漿中ブレンソカチブよりも緩徐な消失期が続き、算術平均 $t_{1/2}$ は血漿中で 164 時間、全血中で 177 時間であった（表 26）。

血漿中及び全血中の総放射能の曝露量（AUC_{tlast}）は、血漿中ブレンソカチブと比較して、それぞれ約 8 倍及び約 6 倍多かった（表 26）。

血漿中総放射能の平均濃度-時間プロファイルは、血漿中ブレンソカチブの平均濃度-時間プロファイルと異なり、血漿中ブレンソカチブの AUC_{tlast} の算術平均は、血漿中総放射能の約 13%であった（表 26）。これらのデータから、循環する血漿中総放射能に対して代謝物が大きな役割を果たすことが示唆された。

AUC_{tlast} の総放射能の算術平均全血／血漿比は 0.716 であり、赤血球の細胞膜への放射能の蓄積又は結合はわずかであり、全血と比較して血漿中の放射能濃度が高くなることが示された（表 26）。

尿中にブレンソカチブ未変化体として排泄される量は総放射能と比較して少なく、投与後 312 時間までに消失したブレンソカチブ未変化体は算術平均で約 19.3%であったのに対し、同じ期間にわたり尿中で回収された総放射能は 54.2%であった（表 25、表 27）。

表 26: 血漿中ブレンソカチブ並びに血漿中及び全血中総放射能の薬物動態パラメータの要約

Pharmacokinetic Population

Parameter	Plasma Brensocatib (N = 7)	Plasma Total Radioactivity (N = 7)	Whole Blood Total Radioactivity (N = 7)
AUC_{tlast} (h*ng/mL)[a]	5410 (29.3) [7]	41900 (20.2) [7]	30100 (23.7) [7]
AUC_{∞} (h*ng/mL)[a]	5460 (29.4) [7]	NC (NC) [2]	NC (NC) [1]
C_{max} (ng/mL)[a]	259 (27.3) [7]	384 (29.0) [7]	238 (29.5) [7]
t_{max} (h)	1.00 (0.500-1.00) [7]	2.00 (1.00-6.03) [7]	1.00 (1.00-6.03) [7]
$t_{1/2}$ (h)	28.6 (26.9) [7]	164 (19.7) [7]	177 (16.5) [7]
CL/F (L/h)	8.24 (25.6) [7]	---	---
Vz/F (L)	323 (17.4) [7]	---	---
AUC_{tlast} plasma brensocatib / total radioactivity ratio	0.128 (14.4) [7]	---	---
AUC_{tlast} whole blood / plasma total radioactivity ratio	---	---	0.716 (5.1) [7]
AUC_{∞} plasma brensocatib / total radioactivity ratio	NC (NC) [1]	---	---
AUC_{∞} whole blood / plasma total radioactivity ratio	---	---	NC (NC) [1]
CL_R (L/h)	1.53 (18.3) [7]	---	---

[a] Units for total radioactivity AUCs and C_{max} are (h*ngEq/mL) and (ngEq/mL) respectively.
AUC_{∞} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{tlast} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CL/F = total clearance; CLR = renal clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; NC = not calculated; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half life; t_{max} = time of the maximum observed concentration; V_z/F = volume of distribution during the terminal phase.
Arithmetic mean (CV %) [n] statistics presented; for t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented, Reference: INS1007-103 Clinical Study Report Table 14.2.1.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000218992/dev/tables/t_pp_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 28JUN2022 Protocol Reference: INS1007-103

表 27: 尿中ブレンソカチブの薬物動態パラメータの要約

Pharmacokinetic Population

	Postdose Urine Brensocatib 0-312 hours postdose (N = 7)
Cum A_{eu} (mg)	8.16 (25.2) [7]
Cum feu (%)	19.3 (24.9) [7]

Cum A_{eu} = cumulative amount of the dose administered recovered in urine; Cum feu = cumulative percentage of the dose administered recovered in urine; CV = coefficient of variation; n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects.
Arithmetic mean (CV %) [n] statistics presented.
Reference: INS1007-103 Clinical Study Report Table 14.2.1.4
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000218992/dev/tables/t_ppcum_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 28JUN2022 Protocol Reference: INS1007-103

ブレンソカチブは、ヒト男性被験者に経口投与（40 mg）したとき中程度の代謝を受け、27 種類の代謝物が産生され、そのうち 9 種類が特定された（表 28）。ヒトにおいて提示されるブレンソカチブの主な代謝経路を図 6 に示す。計 18 種類の代謝物を定量したが、明確な分子イオンスペクトル及びプロダクトイオンスペクトルがないため、構造を提示することはできなかった。生体内変化には、主に酸化、加水分解、酸化脱アルキル化、硫化及びカルバモイルグルクロン酸化が含まれた。ブレンソカチブが血漿中及び尿中の主要な化合物であり、チオシアン酸塩（M8）が循環血中の主要な代謝物として特定された（表 29）。糞中のブレンソカチブの量（2.41%）に基づき、さらに腸での代謝が極めて少ないと仮定すると、ヒトでのブレンソカチブの経口吸収は約 97%と考えられた。本試験のマスバランス及び代謝データから、ブレンソカチブの消失は、代謝、尿中排泄、及び（程度は少ないが）糞中排泄によることが示された。

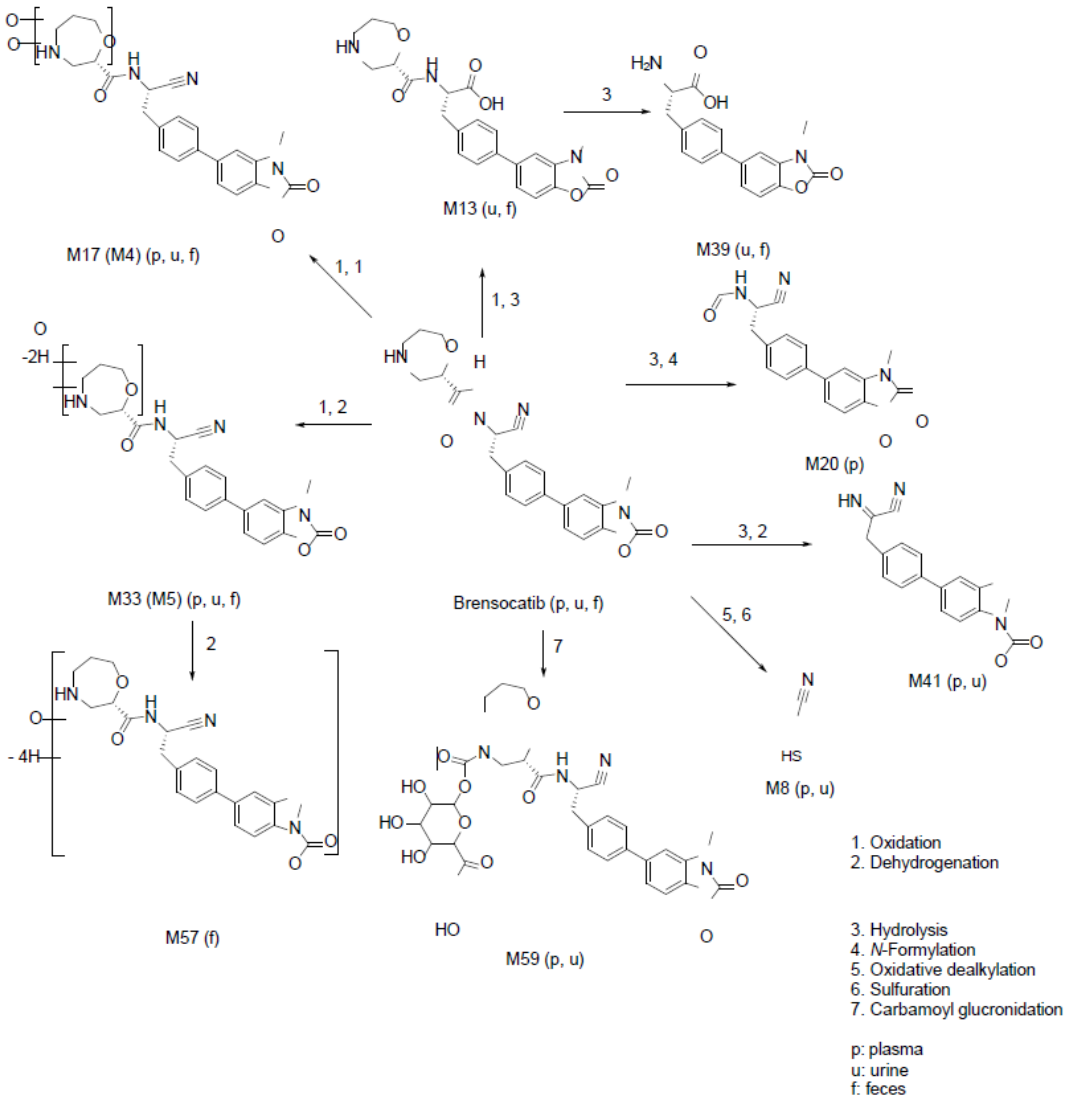
表 28:　血漿、尿、及び糞便中の放射性標識されたブレンソカチブの構成成分の要約

Component Designation	Retention Time (Minutes)	Proposed Identification	Matrix		
			Plasma	Urine	Feces
M8	2.50-2.83/3.00	thiocyanate	X	X	
M38	3.50	Unknown		X	
M39	15.00-15.50	des(oxazepane carbaldehyde) brensocatib-carboxylic acid		X	X
M40	18.00	Unknown			X
M41	18.17	des(oxazepane carbaldehyde)-dehydro-brensocatib	X		
M42	21.67	Unknown			X
M13	22.83-23.33	descyano-brensocatib carboxylic acid		X	X
M43	26.50	Unknown		X	
M44	26.67	Unknown			X
M17 (M4)	27.00-28.33	dioxy-brensocatib	X	X	X
brensocatib	28.33-29.67	brensocatib	X	X	X
M58	29.50	Unknown			X
M45	30.67-30.83	Unknown		X	
M20	31.50	desoxazepane-*N*-formyl-brensocatib	X		
M46	32.17-32.33	Unknown		X	
M47	32.33	Unknown			X
M48	32.67-32.83	Unknown		X	X
M49	33.00-33.17	Unknown			X
M50	33.33-33.50	Unknown			X
M51	33.83	Unknown		X	
M52	33.83-34.00	Unknown			X
M53	34.67	Unknown			X
M54	35.17	Unknown			X
M55	35.50	Unknown			X

Component Designation	Retention Time (Minutes)	Proposed Identification	Matrix		
			Plasma	Urine	Feces
M56	35.83	Unknown			X
M59[a]	36.00-37.00	brensocatib carbamoyl glucuronide	X	X	
M59	36.00-36.18	brensocatib carbamoyl glucuronide		X	
M33 (M5)	38.67-39.50	oxy-dehydro-brensocatib	X	X	X
M57	42.00	oxy-didehydro brensocatib			X

Notes: Retention time ranges are from profiling analyses of all matrices.
Component is found in matrix designated with "X".
[a] Source fragment.
Source: Labcorp Early Development Laboratories Inc. Study 8462137.
Protocol Reference: INS1007-003.

図 6: 推定されるヒトでのブレンソカチブの主な代謝経路



Note: Pathways are proposed based on general knowledge of metabolism and do not imply definitive pathways. Direct experimentation was not performed.
Source: Labcorp Early Development Laboratories Inc. Study 8462137.
Protocol Reference: INS1007-103.

表 29: ヒト男性被験者に［^{14}C］標識ブレンソカチブ（40 mg）を単回経口投与したときの統合した血漿検体中のブレンソカチブ及び代謝物の薬物動態パラメータ

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

AUC_{∞} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{tlast} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; NC = not calculable; NR = not reportable; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half life; t_{max} = time of the maximum observed concentration.
[a] AUC % extrapolated >30%.
[b] r^2-adjusted value <0.7.
Source: Labcorp Early Development Laboratories Inc. Study 8462137.
Protocol Reference: INS1007-103.

5.2.4. 薬力学的特性

該当なし

5.2.5. 有効性

該当なし

5.2.6. 安全性

治験薬に関連する TEAE である胃腸障害［下痢、7 例中 1 例（14.3%）］が報告された。重症度は軽度で、治療することなく回復した。本試験中に重度の TEAE 又は SAE の報告はなかった。本試験期間中の臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体検査所見に、臨床的に意義のある所見又は治験薬に関連する傾向は認められなかった。

5.2.6.1. 治験薬の曝露状況

7 例の健康な男性被験者全員に、絶食状態で［^{14}C］標識ブレンソカチブ約 100 µCi を含有するブレンソカチブ 40 mg を単回経口投与した。

5.2.6.2. 有害事象

安全性解析対象集団の TEAE の要約を表 30 に示す。TEAE の下痢（軽度）が 3 例の被験者に発現した（表 31）。1 例の下痢の事象は、投与から約 3 日後に発現したため、治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された（これに対し、他の 2 例は投与から 11 日又は 12 日後に発現したため、治験薬とは関連なしと判定された）（表 32）。

表 30: 治験薬投与下で発現した有害事象の要約

Safety Population

	40 mg (100 µCi) [^{14}C]-brensocatib (N = 7) nS (%) [nE]
TEAEs	
Overall	3 (42.9%) [3]
Serious	---
Leading to Discontinuation	---
Leading to Death	---
Severity	
Mild	3 (42.9%) [3]
Moderate	---
Severe	---
Treatment-related TEAEs	
Overall	1 (14.3%) [1]
Serious	---
Leading to Discontinuation	---
Leading to Death	---
Severity	
Mild	1 (14.3%) [1]
Moderate	---
Severe	---

nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects;
% = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment, as determined by the investigator.
Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
Reference: INS1007-103 Clinical Study Report Table 14.3.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000218992/dev/tables/t_aea_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 28JUN2022 Protocol Reference: INS1007-103

表 31: 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（SOC 及び PT 別）

System Organ Class Preferred Term	40 mg (100 µCi) [^{14}C]-brensocatib (N = 7) nS (%)
全体	3 (42.9%)
胃腸障害	3 (42.9%)
下痢	3 (42.9%)

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
The nS (%) statistics presented.

Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
Reference: INS1007-103 Clinical Study Report Table 14.3.1.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000218992/dev/tables/t_aeb_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 28JUN2022 Protocol Reference: INS1007-103

表 32: 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）

System Organ Class Preferred Term	40 mg (100 µCi) [^{14}C]-brensocatib (N = 7) nS (%)
全体	1 (14.3%)
胃腸障害	1 (14.3%)
下痢	1 (14.3%)

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
The nS (%) statistics presented.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment, as determined by the investigator.
Reference: INS1007-103 Clinical Study Report Table 14.3.1.3
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000218992/dev/tables/t_aeb_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 28JUN2022 Protocol Reference: INS1007-103

5.2.6.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験期間中の死亡例又は SAE はなかった。

5.2.6.4. その他の重要な有害事象

本試験期間中に臨床的に意義のある TEAE はなかった。

5.2.6.5. 臨床検査値

試験期間中、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査の平均値や個々の被験者のデータに投与に関連した傾向は見られなかった。

個々の被験者のいくつかの臨床検査値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のものであり、単一の時点で発現したものであった。

5.2.6.6. バイタルサイン

平均又は個々の被験者の仰臥位収縮期血圧／拡張期血圧、仰臥位脈拍数、口腔体温に、投与に関連する傾向は認められなかった。

単一の時点で血圧及び脈拍数に一過性の変化が認められた被験者もいたが、これらの所見はいずれも臨床的に意義があるものではなかった。

体重はスクリーニング時及び Day -1 の測定値で一貫していた。

5.2.6.7. 心電図

ECG パラメータの平均値や被験者個々の平均値において、投与に関連する傾向は認められなかった。

単一の時点で ECG パラメータに一過性の変化が認められた被験者もいたが、これらの所見はいずれも臨床的に意義があるものではなかった。全被験者の心電図には異常所見もあったが、臨床的に意義があるものはなかった。

QTcF 値が 450 ms 超又はベースラインからの QTcF 増加が 30 ms を上回った被験者はいなかった。

5.2.6.8. その他の安全性評価項目

登録時に実施された身体検査に臨床的に意義のある所見は認められなかった。退院時に、症状により必要となった身体検査はなかった。

5.3. 結論

- ヒト被験者に［^{14}C］標識ブレンソカチブを経口投与したとき、ブレンソカチブの吸収は良好で、中程度の肝代謝を受け、尿中及び糞中に排泄された。
- 投与した放射能は、主に投与後 72 時間以内に消失（56.7%）し、13 日の試験期間にわたる総回収率は 82.5%であった。
- 総放射能の主な消失経路は尿であり、放射能の平均回収率は 54.2%であった。糞中の総放射能の平均回収率は、投与量の 28.3%であった。
- 血漿中のブレンソカチブ未変化体は、速やかな吸収（t_{max}：1 時間）及び中程度の消失速度（$t_{1/2}$：約 29 時間）により特徴付けられた一方、総放射能は血漿中及び血中から緩徐に消失し、平均 $t_{1/2}$ はそれぞれ 164 時間及び 177 時間であった。
- 総放射能の AUC_{tlast} に基づく血液／血漿比は 0.716 であり、ブレンソカチブ又はその代謝物の血液細胞に対する特別な結合親和性又は選択性はないことが示唆された。
- ブレンソカチブ未変化体は、血漿中（16.2%）及び尿中（22.8%）では主な成分であったが、糞中（2.41%）ではそれほど多くなかった。
- チオシアン酸塩（M8）は血漿中では最も多い成分（51%）であったが、尿中では微量であった。
- 代謝は、主に酸化、加水分解、酸化脱アルキル化、硫化、及びカルバモイルグルクロン酸化により生じた。本試験での健康な男性被験者への［^{14}C］標識ブレンソカチブ 40 mg（100 μCi）の単回経口投与は安全かつ忍容性良好であった。
- 治験薬と関連のある唯一の TEAE［下痢、7 例中 1 例（14.3%）］は軽度であり、治療せずに回復した。試験中に重度の TEAE 又は SAE が発現した被験者はなく、TEAE により試験を中止した被験者はいなかった。

- 試験期間中、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導 ECG、又は身体検査所見に治験薬に関連する傾向及び臨床的に意義のある所見は認められなかった。

5.4. 付録

該当なし

6. INS1007-104 試験（評価資料）

6.1. 試験の概要

治験の標題	健康被験者を対象にブレンソカチブが QT 間隔に及ぼす影響を検討する、2 パート、第 I 相、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、クロスオーバー試験
治験実施施設数及び実施国	1 施設（米国）
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2022 年 4 月 1 日 最後の被験者の最終観察日：2022 年 10 月 7 日
開発の相	第 I 相
目的	**主要目的：** • パート 1：本試験のパート 2 で使用するブレンソカチブの用量（治療用量よりも高用量）を決定する。 • パート 2：ブレンソカチブの血漿中濃度が QTcF に及ぼす影響を評価する。 **副次目的：** • パート 1 及びパート 2：ブレンソカチブの PK、安全性及び忍容性を評価する。 • パート 2：ブレンソカチブが他の ECG パラメータ［心拍数、ECG の PR 間隔、QRS 間隔、T 波形態、及び U 波の出現］に及ぼす影響を評価すること。
治験方法	本試験は、健康な男性及び女性被験者を対象に、ブレンソカチブの治療用量よりも高用量を決定し（パート 1）、ブレンソカチブの単回経口投与が QT 間隔／心拍数補正 QT 間隔（QTc）に及ぼす影響を推定する（パート 2）、2 パート、単施設、無作為化、二重盲検試験であった。パート 2 では、モキシフロキサシンを陽性対照として盲検下で用いた。パート 2 は、パート 1 で高用量を決定した後に実施した。 パート 1 では、安全性及び忍容性に基づき高用量を特定するために、二重盲検、プラセボ対照、SAD アプローチがとられた。治験薬投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを行い、治験参加の適格

性を評価した。被験者は、Day -1 に追加の適格性及び安全性確認を行った後、治験実施施設に入院した。パート 1 の被験者は、各コホートの 6 例がブレンソカチブの単回経口投与を受け、2 例が Day 1 の朝に絶食下でブレンソカチブとマッチさせたプラセボの投与を受けるよう無作為化された。投与前及び投与後 72 時間まで PK 検体を採取した。安全性をモニタリングし、投与前から投与後 72 時間まで連続して採血を行った。被験者は Day 4 まで治験実施施設に入院し、投与後 72 時間の血液検体の採取及び必要なすべての手順の完了後に退院した。被験者は投与後 7（±1）日の追跡調査来院のために治験実施施設に来院する必要があった。

パート 2 では、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、クロスオーバーアプローチがとられた。パート 2 では、4 つの盲検治療［プラセボ、モキシフロキサシン（陽性対照）、ブレンソカチブ 40 mg（治療用量）、ブレンソカチブ 120 mg（治療用量よりも高用量）］で構成される Williams デザインを用い、被験者は 4 期間において 4 順序のうちのいずれか 1 つに無作為化された。各投与間に約 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

パート 2 の投与方法

投与	ブレンソカチブ（40 mg）	ブレンソカチブ-プラセボ	モキシフロキサシン	モキシフロキサシン-プラセボ
投与 A ブレンソカチブ 40 mg	40mg ×1 錠	2 錠	なし	1 錠
投与 B ブレンソカチブ 120 mg	40mg ×3 錠	なし	なし	1 錠
投与 C プラセボ	なし	3 錠	なし	1 錠
投与 D モキシフロキサシン 400 mg	なし	3 錠	400mg ×1 錠	なし

パート 2 の投与順序

投与順序	**投与期間 1**	**投与期間 2**	**投与期間 3**	**投与期間 4**
1	投与 A	投与 B	投与 C	投与 D
2	投与 B	投与 D	投与 A	投与 C
3	投与 C	投与 A	投与 D	投与 B
4	投与 D	投与 C	投与 B	投与 A

	投与 A = ブレンソカチブ 40 mg; 投与 B = ブレンソカチブ 120 mg; 投与 C = プラセボ; 投与 D = モキシフロキサシン 400 mg パート 2 では、治験薬投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを行い、治験参加の適格性を評価した。被験者は、Day -1 に追加の適格性及び安全性確認を行った後、治験実施施設に入院した。心力学的 ECG 解析のベースラインは、各投与期間の Day 1 の投与 60、45 及び 30 分前の 3 つの ECG 測定時点から得られた ECG 間隔の平均値とした。各投与期間の Day 1 の朝、被験者は無作為化された投与順序に従って絶食条件下で投与を受けた。安全性をモニタリングし、各期間の投与前（-30 分）から投与後 36 時間までの同じ採取時点（さらに、投与後 48 時間及び 72 時間に追加の PK 用血液検体を採取）で連続採血及び心力学的 12 誘導 ECG の測定を行った。隣接する投与期間にブレンソカチブ 40 mg 及び 120 mg を投与し、ブレンソカチブが定量可能であった場合、2 つ目の投与期間の投与前の採取を、1 つ目の投与期間の PK プロファイルの最後の PK 採取時点（すなわち、投与後約 168 時間）とした。被験者は最終投与期間の Day 4 まで治験実施施設に入院し、最終投与期間の投与後 72 時間の血液検体の採取及び必要なすべての手順の完了後に退院した。被験者は最終投与期間の投与後 7（±1）日の追跡調査来院のために治験実施施設に来院する必要があった。
被験者数	計画時： パート 1：各コホート 8 例（プラセボ 2 例、投与 6 例）。合計 16 例 パート 2：約 32 例（Williams デザインのバランスを取り、24 例が治験パートを完了したことを確認するため） 終了時： パート 1：16 例 パート 2：32 例（うち 2 例が試験中止）
診断及び主要な組入れ基準	スクリーニング時の BMI が 18.0 ～ 32.0 kg/m^2、年齢が 18 ～ 65 歳の健康な男性及び女性被験者で、以下に示す主な除外基準に該当しない被験者を適格とした。 • QTcF 間隔が男性では 430 ms 超若しくは女性では 440 ms 超である、又は QRS が 120 ms 超である。 • スクリーニング又はチェックイン時の ECG で脈拍数が 40 bpm 未満又は 100 bpm 超である。結果は治験担当医師の裁量により再

	検査（1 回）で確認することが許可された。その場合は再検査の値を適格性評価に使用することとした。 • トルサード・ド・ポワンツ（torsade de pointes）の追加リスク因子の既往がある（例：心不全、低カリウム血症又は QT 延長症候群の家族歴）。 • チェックイン前 14 日以内に QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤を使用した、又は使用する予定があった。
被験薬、用量及び投与方法	ブレンソカチブ 40 mg フィルムコーティング錠（治験依頼者又はその被指名者から提供） モキシフロキサシン（Avelox）400 mg フィルムコーティング錠（治験実施施設が治験依頼者に代わり提供） パート 1 では、ブレンソカチブ 80 mg（盲検、40 mg× 2 錠）をコホート 1 に単回経口投与し、ブレンソカチブ 120 mg（盲検、40 mg×3 錠）をコホート 2 に単回経口投与した（ブレンソカチブは 80 mg 及び 120 mg のいずれにおいても安全かつ忍容性が良好であったため、本試験のパート 2 の高用量として 120 mg が適切であると判断された）。 パート 2 では、全被験者を 4 つの順序（A/B/C/D、B/D/A/C、C/A/D/B、又は D/C/B/A）のいずれか 1 つに無作為化し、割り付けられた投与順序に従って盲検下で投与（以下に詳述）を実施した。各投与間に約 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。 すべての投与は、一晩（8 時間以上）の絶食後の朝に行われた。
投与期間	パート 1 で割り付けられたコホート又はパート 2 で無作為化された投与順序に基づき、各被験者に各投与量を単回経口投与した。
対照薬、用量及び投与方法	ブレンソカチブとマッチさせたプラセボ（治験依頼者又はその被指名者から提供） モキシフロキサシンとマッチさせたプラセボ（治験実施施設が治験依頼者に代わり提供）。モキシフロキサシンのプラセボは、形状、大きさ、色ともにモキシフロキサシンと同じであった。 パート 1 では、ブレンソカチブのプラセボ（盲検、2 錠）をコホート 1 に単回経口投与し、ブレンソカチブのプラセボ（盲検、3 錠）をコホート 2 に単回経口投与した。

	パート 2 では、全被験者を 4 つの順序（A/B/C/D、B/D/A/C、C/A/D/B、又は D/C/B/A）のいずれか 1 つに無作為化し、割り付けられた投与順序に従って盲検下で投与（以下に詳述）を実施した。各投与間に約 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。 すべての投与は、一晩（8 時間以上）の絶食後の朝に行われた。
評価項目	**心電図評価：** • パート 2： o プラセボで補正したベースラインからの変化量（ΔΔ）：ΔΔQTcF o ベースラインからの変化量（Δ）：ΔHR、ΔPR、ΔQRS、ΔQTcF o ΔΔHR、ΔΔPR、ΔΔQRS o HR、PR、QRS 及び QTcF のカテゴリー外れ値 o T 波形態及び U 波の出現の治験薬投与下で発現した変化の頻度 **薬物動態：** • パート 1 及びパート 2： o C_{max}、T_{max}、AUC_{tlast}、AUC_{∞}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F **安全性：** • パート 1： o 有害事象共通用語規準（CTCAE）v5.0 を用いた有 AE o 臨床検査値、ECG、身体検査、及びバイタルサイン • パート 2： o 臨床検査値、ECG、身体検査、バイタルサイン及び AE
統計手法	**心力学的心電図評価：** 主要解析は、ブレンソカチブの血漿中濃度とΔQTcF との関連性に基づいて実施した。これは、ΔQTcF を従属変数、時間を一致させたブレンソカチブ濃度を説明変数（プラセボは 0）、中心ベースライン QTcF（すなわち、各被験者のベースライン QTcF から同じ投与期間にあったすべての被験者の集団平均ベースライン QTcF を引いたもの）を追加共変量、投与（実薬＝1 又はプラセボ＝0）、カテゴリー

	時間（すなわち、投与後の名目時点）を固定効果、被験者ごとの切片と血漿濃度勾配をランダム効果とした線形混合効果モデルのアプローチを用いて定量化した。 ヒステリシスは、投与後の各時点における時点別解析から得られたΔΔQTcF の LSM 及び同じ時点におけるブレンソカチブの平均濃度のジョイントグラフィカル表示に基づいて評価した。さらに、時点別解析の LS 平均ΔΔQTcF に及びブレンソカチブの平均濃度ついて、ヒステリシスのプロットを示した。 QTcF の「時点別」解析は、ΔQTcF を従属変数、期間、順序、時間（すなわち、名目上の投与後時点）、投与（ブレンソカチブの治療用量、ブレンソカチブの高用量、モキシフロキサシン及びプラセボ）、及び時間-投与相互作用を固定カテゴリカル効果、並びにベースライン QTcF を固定共変量とした線形混合効果モデルに基づいて実施した。投与期間内の被験者の投与後時点での反復測定について、非構造化共分散行列を規定した。非構造化共分散行列のモデルが収束しなかった場合、複合対称性及び空間検出力法などのその他の共分散行列を検討した。このモデルには、投与期間全体の相関をモデル化するための被験者固有のランダム効果も含まれた。この解析から、ブレンソカチブの各用量の投与後の各時点における「ブレンソカチブとプラセボ」の対比のために、ΔΔQTcF の最小二乗（LS）平均、標準誤差（SE）及び両側 90% CI を個別に算出した。 HR、PR、及び QRS 間隔については、ΔHR、ΔPR、及びΔQRS に基づいて解析した。QTcF について記載したモデルと同じ（時点別解析）モデルを使用した。統計モデルから得られたベースラインからの変化量及びプラセボ補正後のベースラインからの変化量の LS 平均、SE、及び両側 90% CI を表に一覧で示し、グラフに示した。 アッセイ感度を示すための解析は、モキシフロキサシンのΔQTcF に基づいた。時点別解析で説明したものと同じモデルを使用した。 T 波形態の変化及び異常 U 波の出現の検出に焦点を当てて形態学的解析を実施した。解析では、ベースラインからの変化（すなわち、治験薬投与下で発現した変化）を評価した。 **薬物動態：** ブレンソカチブ及びモキシフロキサシンの血漿中濃度及び PK パラメータをすべて一覧にした。

	PK パラメータの C_{max}、最終測定可能濃度時間（T_{last}）、及び T_{max} は、濃度-時間プロファイルから直接得た。C_{max} が 2 時点以上で現れた場合、T_{max} は C_{max} の初回発現分とした。パート 2 では、隣接する投与期間にブレンソカチブ 40 mg 及び 120 mg を投与し、ブレンソカチブが定量可能であった場合、2 つ目の投与期間の投与前の採取時点を、1 つ前の PK プロファイルの最後の PK 採取時点（すなわち、投与後約 168 時間）とした。この場合、投与前データは 2 回報告された［すなわち、前回の投与は投与後 168 時間、2 つ目の投与期間の投与は 0 時間（投与前）のデータとして報告された］。 血漿中 PK 濃度について、投与別及び投与後の時間別に要約表、算術平均値（±SD）、個々の被験者の値を重ねた表示、及び個々の被験者の値を示した。 診断的回帰に関連する PK パラメータを除き、すべての PK パラメータについて投与別の要約表を示した。 パート 2 の用量比例性の評価では、投与量で標準化した PK パラメータを自然対数変換し、混合モデルを用いてブレンソカチブの用量間の解析を行った。このモデルには、固定効果として用量、及びランダム効果として被験者を含めた。各 PK パラメータについて、GLSM 比の 90% CI を個別に報告した。治療用量よりも高用量まで用量比例性が維持された場合、GLSM 比は 1 に近づくと予測された。さらに、モデルからの残差分散コンポーネントを用いた被験者内 CV が報告された。 **安全性：** すべての有害事象は、MedDRA（バージョン 25.0）を用いてコード化した。すべての AE に CTCAE v5.0 を用いて重症度グレードを割り当てた。 TEAE は、初回投与中若しくは初回投与後に発現、又は初回投与前に発現していたが投与後に重症度が悪化した AE と定義した。治験薬投与と関連のある TEAE は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE と定義した。投与開始後に発現したすべての AE は、投与前に発現したかどうか及び投与後に重症度が増加したかどうかにかかわらず、TEAE であった。 すべての AE を一覧にした。データベースに記録されたデータに加えて、一覧表には、得られた発現時刻及び期間を含めた。発現時刻

	は、TEAE についてのみ、関連する最終投与時刻から算出した。「関連する最終投与」とは、TEAE 発現前の最終投与であった。 TEAE は、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。TEAE の発現頻度を MedDRA の SOC、PT 及び投与別に要約した。因果関係を問わない TEAE 及び治験薬と関連すると考えられた TEAE について、それらの要約及び頻度を表に示した。 すべての臨床検査パラメータを適宜一覧に示し、基準値範囲外の値にはフラグを付けた。個々の被験者の値が各基準値範囲外であったパラメータは、別途一覧に示した。血液生化学的検査及び血液学的検査値について、投与及び時点別の要約表及び箱ひげ図を示した。 すべてのバイタルサイン及び安全性 12 誘導 ECG パラメータ、それらのベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を適宜一覧で示し、基準値範囲外の値にはフラグを付けた。バイタルサイン及び安全性 12 誘導 ECG のパラメータ、それらのベースラインからの変化量、並びに該当する場合はベースラインからの変化率について、投与及び時点別の要約表及び箱ひげ図を示した。個々の初回の投与後値、反復投与後値及び規定外投与後値を含めた、QTcF の外れ値解析を実施した。 投与後の最大 QTcF 値を、以下のカテゴリーに従って投与別に要約した。 • 450 ms 以下 • 450 ms 超及び 480 ms 以下（一覧でフラグが付けられたすべての事例） • 480 ms 超及び 500 ms 以下（一覧でフラグが付けられたすべての事例） • 500 ms 超（一覧でフラグが付けられたすべての事例） ベースラインからの最大 QTcF 増加量を、以下のカテゴリーに従って投与別に要約した。 • 30 ms 以下 • 30 超及び 60 ms 以下（一覧でフラグが付けられたすべての事例） • 60 ms 超（一覧でフラグが付けられたすべての事例）

	病歴は一覧にしなかった。その他のすべての安全性及び忍容性評価は一覧のみとした。安全性及び忍容性データに関する推測統計解析は計画されなかった。
被験者数の設定根拠	パート 1 では、コホートごとの症例数は統計学的考察に基づくものではなかった。各コホートは 8 例（プラセボ 2 例、治験薬 6 例）で構成され、ブレンソカチブの安全性、忍容性及び PK の評価に十分であると判断された。 パート 2 では、約 32 例の無作為化された被験者（4 つの投与順序に各 8 例を無作為化）を予定し、合計 24 例以上の被験者が 4 つの投与期間をすべて完了することとした。 評価可能な被験者を 24 例とすることにより、ブレンソカチブが臨床的に重要な血漿中濃度で QTc 間隔を延長させる（すなわち、QTc に対する 10 ms の効果）可能性を除外する検出力は 90%超であった。これは、本試験でブレンソカチブの幾何平均 C_{max} で観察されたモデル予測 QTc 効果（ΔΔQTcF）の片側 95% CI の上限（両側 90% CI の上限に相当）によって示された。この検出力は、対応のある t 検定を用いて推定した。この計算では、ブレンソカチブとプラセボの比較のために、片側有意水準 5%、ブレンソカチブの小さな潜在的な影響を 3 ms 及びΔQTcF の SD を 8 ms と仮定した。濃度-QTc 解析法は、最近の文献により裏付けられており、直近で行われたとされる 25 件の thorough QT 試験の経験とも一致している。 Thorough QT 試験の症例数の算出については、全体の片側有意水準を 5%（片側有意水準を 5%、2.5%、及び 1.67%に調整）、ΔQTcF の被験者内 SD を 8 ms、モキシフロキサシンの真の効果を 10 ms と仮定して、3 時点でそれぞれアッセイ感度検定を実施した。したがって、試験を完了予定の評価可能な被験者 24 例の症例数は、アッセイ感度を示す確率が 90%であった。すなわち、事前に規定した 3 時点のうち少なくとも 1 時点について、モキシフロキサシン群とプラセボ群（ΔΔQTcF）との間で統計学的に有意な差（ΔQTcF の 5 ms 以上の差）が認められた。
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

6.2. 試験の結果

6.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験のパート 1 では 16 例が登録され、投与を受け、試験を完了した。16 例全例を安全性解析対象集団に含めた。パート 1 でブレンソカチブの投与を受けた全 12 例を PK 解析対象集団に含めた。

本試験のパート 2 に登録された被験者 32 例のうち、30 例（93.8%）が試験を完了した。2 例が試験を中止した。1 例は投与期間 1 に AE（手足口病）により、1 例は投与期間 2 に行動上の問題により中止した。32 例全例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含めた。

パート 2 の被験者の内訳を表 33 に要約する。

表 33: 被験者の内訳：パート 2

	Treatment Sequence									
	A/B/C/D (N = 8)		**B/D/A/C (N = 8)**		**C/A/D/B (N = 8)**		**D/C/B/A (N = 8)**		**Overall (N = 32)**	
Dosed	8		8		8		8		32	
Completed the Study	8	(100%)	6	(75.0%)	8	(100%)	8	(100%)	30	(93.8%)
Discontinued the Study	---		2	(25.0%)	---		---		2	(6.3%)
Adverse Event	---		1	(12.5%)	---		---		1	(3.1%)
Other	---		1	(12.5%)	---		---		1	(3.1%)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100).
For 'Dosed' category, n statistics presented; for all other categories, n (%) statistics presented.
Treatment A: brensocatib 40 mg; Treatment B: brensocatib 120 mg; Treatment C: placebo; Treatment D: moxifloxacin 400 mg.
Reference: Table 14.1.1b
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224294/dev/tables/t_ds_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 23JUN2023 Protocol Reference: INS1007-104

解析対象集団を表 34 に定義する。

表 34: 解析対象集団

解析対象集団	**定義**
全体集団	ICF に署名し、治験実施計画書に従ってデータベースに評価が記録されたすべての被験者。
安全性解析対象集団	いずれかの試験治療（ブレンソカチブ、モキシフロキサシン、又はプラセボ）を 1 回以上投与されたすべての被験者。
PK 解析対象集団	ブレンソカチブ又はモキシフロキサシンの投与を 1 回以上受け、対応する分析物の有効な PK 濃度が 1 回以上得られたすべての被験者。
QT/QTc 解析対象集団（パート 2）	ベースライン時及び投与後 1 時点以上で有効な QTcF 測定値（すなわち、1 つ以上の有効なΔQTcF 値）が得られた安全性解析対象集団のすべての被験者。この解析集団は、心力学 ECG パラメータの時点別、アッセイ感度、カテゴリー別、及び形態学的解析に使用される。

PK/QTc 解析対象集団（パート 2）	QT/QTc 解析対象集団と PK 解析対象集団の両方に属し、1 つ以上の投与期間における同一時点での投与後 PK データとΔQTcF データのペアを 1 つ以上有する被験者と、QT/QTc 解析対象集団に属し、プラセボを投与された被験者。この解析対象集団は、濃度-QTc 解析および検定感度に使用された。PK/QTc 解析対象集団は、ブレンソカチブとモキシフロキサシンの両方について定義された。

Abbreviations: Δ = change-from-baseline; ECG =- electrocardiogram; ICF = informed consent form; PK = pharmacokinetic; QT = QT interval of the electrocardiogram; QTc = QT interval corrected for heart rate; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method.

パート 2 の統計解析における記録／時点レベルでの解析データセットを表 35 に定義する。

表 35: 心力学的心電図評価の記録レベルの解析データセット

解析データセット	定義
時点別解析データセット（パート 2）	ベースラインからの変化に関する欠測値のないベースライン後の各時点。QT/QTc 解析対象集団の被験者におけるすべての連続 ECG パラメータについて定義された。
カテゴリカル解析データセット（パート 2）	連続 ECG パラメータについては、ベースラインからの変化に関する欠測値のないベースライン後の各時点。すべてのカテゴリカル ECG パラメータについては、ベースラインで評価可能な記録がある（すなわち、治療薬投与下の変化を評価できる）、ベースライン後の評価可能な各時点。QT/QTc 解析対象集団のすべての被験者について定義された。
濃度-QTc 解析データセット（パート 2）	同一時点で計画された PK データを有する時点別解析データセット内のすべての時点。ブレンソカチブの被験者について PK データが利用できなかった時点は保持されなかった。PK/QTc 集団の被験者の QTc について定義された。

Abbreviations: ECG = electrocardiogram; PK = pharmacokinetic; QT = QT interval of the electrocardiogram; QTc = QT interval corrected for heart rate.

6.2.2. 人口統計学的特性

パート 1 及びパート 2 のスクリーニング時の人口統計学的データをそれぞれ表 36 及び表 37 に要約する。

パート 1 では、16 例中 11 例（68.8%）が男性、5 例（31.3%）が女性であり、平均年齢は 43.4 歳（範囲：20 ～ 64 歳）、平均 BMI は 25.03 kg/m^2（範囲：19.3 ～ 29.9 kg/m^2）であった。16 例中 13 例（81.3%）が白人、3 例（18.8%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。16 例中 2 例（12.5%）がヒスパニック又はラテン系であった。

パート 2 では、32 例中 21 例（65.6%）が男性、11 例（34.4%）が女性であり、平均年齢は 39.6 歳（範囲：21 ～ 63 歳）、平均 BMI は 25.80 kg/m^2（範囲：18.8 ～ 31.3 kg/m^2）であった。32 例中 16 例（50.0%）が白人、15 例（46.9%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例（3.1%）がアジア人であった。32 例中 5 例（15.6%）がヒスパニック又はラテン系であった。

表 36:　スクリーニング時の人口統計学的データの要約：パート 1

Safety Population

Demographic	Placebo (N = 4)	Cohort 1: Brensocatib 80 mg (N = 6)	Cohort 2: Brensocatib 120 mg (N = 6)	Overall (N = 16)
Age (years)	50.8 (11.24)	41.7 (11.60)	40.2 (18.41)	43.4 (14.24)
Sex				
Male	4 (100%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	11 (68.8%)
Female	---	2 (33.3%)	3 (50.0%)	5 (31.3%)
Race				
White	4 (100%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	13 (81.3%)
Black or African American	---	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (18.8%)
Ethnicity				
Not Hispanic or Latino	4 (100%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	14 (87.5%)
Hispanic or Latino	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (12.5%)
Height (cm)	180.20 (4.657)	172.62 (12.167)	170.85 (6.021)	173.85 (8.985)
Body Weight (kg)	83.48 (9.153)	73.58 (13.563)	73.22 (13.828)	75.92 (12.733)
Body Mass Index (kg/m^2)	25.73 (3.111)	24.63 (3.054)	24.97 (3.763)	25.03 (3.155)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100).
For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height $(m)^2$
Reference: Table 14.1.2a
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224294/dev/tables/t_dm_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 23JUN2023 Protocol Reference: INS1007-104

表 37: スクリーニング時の人口統計学的データの要約：パート 2

Safety Population

Demographic	Treatment Sequence A/B/C/D (N = 8)	B/D/A/C (N = 8)	C/A/D/B (N = 8)	D/C/B/A (N = 8)	Overall (N = 32)
Age (years)	39.8 (14.83)	40.6 (11.69)	45.0 (13.67)	32.9 (9.80)	39.6 (12.80)
Sex					
Male	5 (62.5%)	6 (75.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	21 (65.6%)
Female	3 (37.5%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	11 (34.4%)
Race					
White	5 (62.5%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)	16 (50.0%)
Black or African American	3 (37.5%)	4 (50.0%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	15 (46.9%)
Asian	---	---	---	1 (12.5%)	1 (3.1%)
Ethnicity					
Not Hispanic or Latino	8 (100%)	5 (62.5%)	8 (100%)	6 (75.0%)	27 (84.4%)
Hispanic or Latino	---	3 (37.5%)	---	2 (25.0%)	5 (15.6%)
Height (cm)	177.49 (7.484)	175.48 (9.479)	170.40 (7.333)	171.90 (9.572)	173.82 (8.597)
Body Weight (kg)	78.99 (10.697)	80.10 (13.245)	77.41 (8.635)	75.19 (10.512)	77.92 (10.524)
Body Mass Index (kg/m^2)	25.11 (3.694)	25.95 (3.526)	26.79 (3.602)	25.36 (1.743)	25.80 (3.152)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100).
For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m)^2
Treatment A: brensocatib 40 mg; Treatment B: brensocatib 120 mg; Treatment C: placebo; Treatment D: moxifloxacin 400 mg.
Reference: Table 14.1.2b
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224294/dev/tables/t_dm_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 23JUN2023 Protocol Reference: INS1007-104

6.2.3. 薬物動態

試験用量での単回経口投与後のブレンソカチブの血漿中濃度対時間プロファイルは、迅速な吸収相を特徴とし、T_{max} の中央値はパート 1 の 80 及び 120 mg、パート 2 の 40 及び 120 mg 投与後、約 1 ～ 1.3 時間であった。$t_{1/2}$ の算術平均値は、パート 1 の 80 及び 120 mg、パート 2 の 40 及び 120 mg 投与後、約 23.6～26.2 時間であった。

パート 1 の 80 mg 群における AUC_{tlast}、$AUC_{(0-72)}$、AUC_{∞}、及び C_{max} の算術平均値に基づく曝露量は、それぞれ 11900 h*ng/mL、11900 h*ng/mL、14000 h*ng/mL、及び 702 ng/mL であった。CL/F 及び V_z/F の算術平均値は、それぞれ 7.02 L/h 及び 243 L であった。120 mg 群における AUC_{tlast}、$AUC_{(0-72)}$、AUC_{∞}、及び C_{max} の算術平均値に基づく曝露量はそれぞれ 15500 h*ng/mL、15500 h*ng/mL、17500 h*ng/mL、及び 1130 ng/mL であった。CL/F 及び V_z/F の算術平均値は、それぞれ 7.15 L/h 及び 231 L であった（表 38）。

パート 2 の 40 mg 群における AUC_{tlast}、$AUC_{(0-72)}$、AUC_{∞}、及び C_{max} の算術平均値に基づく曝露量は、それぞれ 4440 h*ng/mL、4220 h*ng/mL、4840 h*ng/mL、及び 238 ng/mL であった。CL/F 及び V_z/F の算術平均値は、それぞれ 9.31 L/h 及び 301 L であった（表 39）。120 mg 群における AUC_{tlast}、$AUC_{(0-72)}$、AUC_{∞}、及び C_{max} の算術平均値に基づく曝露量は、それぞれ 15600 h*ng/mL、15000 h*ng/mL、17400 h*ng/mL、及び 887 ng/mL であった。CL/F 及び V_z/F の算

術平均値はそれぞれ 8.11 L/h 及び 267 L であった。パート 1 のブレンソカチブ 120 mg の単回経口投与後の曝露量は同程度であった（表 38）。

パート 2 で得られたデータの統計解析では、ブレンソカチブ 40 mg から高用量である 120 mg まで用量比例性が概ね維持されることが示された。用量で標準化した AUC_{tlast}、$AUC_{(0-72)}$、AUC ∞、及び C_{max} の GLSM 比（90% CI）は、それぞれ 1.100（1.074, 1.126）、1.088（1.049, 1.127）、1.102（1.062, 1.144）、及び 1.195（1.111, 1.286）であった。各パラメータの GLSM 比はほぼ 1 であり、90% CI は、ほぼ標準的な生物学的同等性の限界である 0.80 ～ 1.25 の範囲内であった。被験者内変動（幾何 CV%）は低く、用量で標準化した AUC では 5.4% ～ 8.4%の範囲、用量で標準化した C_{max} では 16.8%であった。

本試験におけるモキシフロキサシンの平均 AUC は、400 mg 単回経口投与後に予測される範囲内であった。モキシフロキサシンの添付文書に記載された範囲と比較して、平均 C_{max} は低く［1740 ng/mL、予測された平均値（±SD）：3.1（±1） mg/L］、平均 $t_{1/2}$ は長かった（17.8 時間、予測された範囲：11.5 ～ 15.6 時間）。これらの差は、異なる試験でのアッセイ及び検体採取の違いによる可能性が高い。

全体として、ブレンソカチブ 40、80、及び 120 mg では用量全体で C_{max} 及び AUC がほぼ用量に比例して増加し、T_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、及び V_z/F は同程度であり、ブレンソカチブの PK は本試験の用量範囲で線形性及び予測可能であることが示された。

表 38: ブレンソカチブ 80 mg 及び 120 mg 単回経口投与後の血漿中ブレンソカチブの薬物動態パラメータの要約：パート 1

Pharmacokinetic Population

Parameter	Cohort 1: Brensocatib 80 mg (N = 6; n = 6)	Cohort 2: Brensocatib 120 mg (N = 6; n = 6)
AUC_{tlast} (h*ng/mL)	11900 (36.6)	15500 (15.9)
AUC_{0-72} (h*ng/mL)	11900 (36.6)	15500 (15.9)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	14000 (39.8)	17500 (22.5)
C_{max} (ng/mL)	702 (41.3)	1130 (28.1)
T_{max} (h)	1.00 (1.00-2.53)	1.28 (0.500-3.00)
T_{last} (h)	72.0 (72.0-72.0)	72.0 (72.0-72.1)
$t_{1/2}$ (h)	26.2 (20.1)	23.6 (32.7)
CL/F (L/h)	7.02 (56.7)	7.15 (23.1)
V_z/F (L)	243 (35.6)	231 (14.4)
$DAUC_{tlast}$ (h*ng/mL/mg)	149 (36.6)	129 (15.9)
$DAUC_{0-72}$ (h*ng/mL/mg)	149 (36.6)	129 (15.9)
$DAUC_{\infty}$ (h*ng/mL/mg)	175 (39.8)	146 (22.5)
DC_{max} (ng/mL/mg)	8.78 (41.3)	9.38 (28.1)

AUC_{∞} = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{0-72} = area under the concentration-time curve from time zero to 72 hours postdose; AUC_{tlast} = area under the concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; CL/F = total clearance following extravascular administration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{last} = time of the last quantifiable concentration; T_{max} = time of maximum observed plasma concentration; V_z/F = volume of distribution at terminal phase following extravascular administration.
Parameter starting with letter 'D' signifies the corresponding parameter was normalized by dose administered. Arithmetic mean (CV) statistics are presented; for T_{max} and T_{last} median (minimum-maximum) statistics are presented. Note: Because T_{last} is approximately 72 hours, AUC_{0-72} and AUC_{tlast} are identical.
Reference: Table 14.2.1.2a
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224294/dev/tables/t_pp_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 23JUN2023 Protocol Reference: INS1007-104

表 39: ブレンソカチブ 40 mg 及び 120 mg 単回経口投与後の血漿中ブレンソカチブの薬物動態パラメータの要約：パート 2

Pharmacokinetic Population

Parameter	Brensocatib 40 mg (N = 30; n = 26)	Brensocatib 120 mg (N = 32; n = 32)
AUC_{tlast} (h*ng/mL)	4440 (32.9)	15600 (38.1)
AUC_{0-72} (h*ng/mL)	4220 (30.1)	15000 (34.6)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	4840 (34.9)	17400 (40.0)
C_{max} (ng/mL)	238 (31.3)	887 (36.0)
T_{max} (h)	1.25 (0.500-4.00)	1.28 (0.500-3.00)
T_{last} (h)	72.0 (72.0-168)	72.0 (72.0-168)
$t_{1/2}$ (h)	24.3 (31.8)	25.2 (34.4)
CL/F (L/h)	9.31 (35.5)	8.11 (41.2)
V_z/F (L)	301 (23.8)	267 (28.8)
$DAUC_{tlast}$ (h*ng/mL/mg)	111 (32.9)	130 (38.1)
$DAUC_{0-72}$ (h*ng/mL/mg)	105 (30.1)	125 (34.6)
$DAUC_{\infty}$ (h*ng/mL/mg)	121 (34.9)	145 (40.0)
DC_{max} (ng/mL/mg)	5.95 (31.3)	7.39 (36.0)

AUC_{∞} = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{0-72} = area under the concentration-time curve from time zero to 72 hours postdose; AUC_{tlast} = area under the concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; CL/F = total clearance following extravascular administration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{last} = time of the last quantifiable concentration; T_{max} = time of maximum observed plasma concentration; V_z/F = volume of distribution at terminal phase following extravascular administration.
Parameter starting with letter 'D' signifies the corresponding parameter was normalized by dose administered. Arithmetic mean (CV) statistics are presented; for T_{max} and T_{last} median (minimum-maximum) statistics are presented. Note: Because AUC_{tlast} included 168 hours postdose in some profiles, AUC_{0-72} and AUC_{tlast} are not identical in this analysis.
Reference: Table 14.2.1.2b
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224294/dev/tables/t_pp_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 23JUN2023 Protocol Reference: INS1007-104

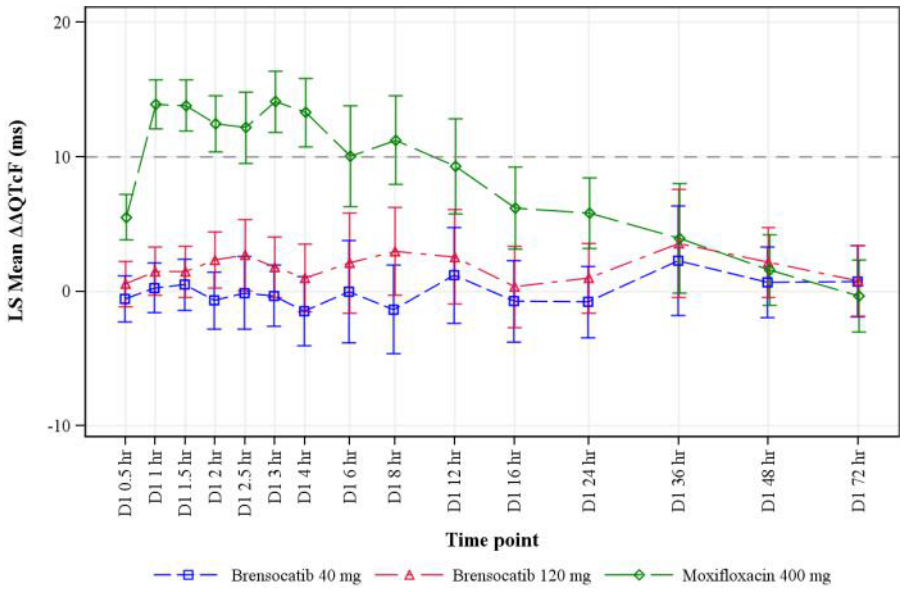
6.2.4. 心力学的特性

本試験のパート 2 では、ブレンソカチブの血漿中濃度が健康被験者の QTcF に及ぼす影響を、濃度-QTc 解析（主要解析）を用いて評価した。ベースライン時に、ブレンソカチブ 40 mg、ブレンソカチブ 120 mg、モキシフロキサシン 400 mg、及びプラセボ投与期間中に、それぞれ 30、32、31、及び 30 例のデータが得られた。

試験に使用した用量のブレンソカチブは心拍数又は心伝導、すなわち PR 間隔及び QRS 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

時点別解析では、ブレンソカチブの LS 平均ΔQTcF は投与後の時点全体でプラセボのパターンに近い変動を辿った。ブレンソカチブの LS 平均ΔΔQTcF は、40 mg 群の投与後 4 時間での - 1.5 ms（90% CI：-4.02, 1.11）から 120 mg 群の投与後 36 時間での 3.6 ms（90% CI：-0.47, 7.57）と変動幅があったが、用量依存性は示されなかった（図 7 及び表 40）。

図 7: 統計モデルによるプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）の時点間変動（時点別解析対象集団）：パート 2



Abbreviations: Δ = change-from-baseline; ΔΔ = placebo-corrected change-from-baseline; CI = confidence interval; LS = least squares; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.
LS mean and 90% CI based on a linear mixed-effects model: ΔQTcF = Baseline QTcF + Treatment + Time + Time ×Treatment + Period + Sequence. An unstructured covariance structure was used to specify the repeated measures (subject within treatment period). The horizontal gray dashed line shows the 10 ms threshold.
Reference: Clario Cardiac Safety Report, Figure 14.2.3.1 (Appendix 16.1.13).

表 40: 統計モデルによる各時点でのプラセボ補正ベースラインからの変化量 QTcF（ΔΔQTcF）（時点別解析データセット）：パート 2

Parameter: ΔΔQTcF (ms)					
Day	**Timepoint**	**Statistics**	**Brensocatib 40 mg**	**Brensocatib 120 mg**	**Moxifloxacin 400 mg**
Day 1	0.5 hr postdose	n	30	32	31
		LS Mean	-0.5	0.6	5.5
		SE	1.03	1.02	1.02
		90% CI	(−2.26; 1.17)	(−1.13; 2.25)	(3.81; 7.22)
	1 hr postdose	n	30	32	31
		LS Mean	0.3	1.5	13.9
		SE	1.10	1.09	1.10
		90% CI	(−1.56; 2.11)	(−0.30; 3.30)	(12.08; 15.72)
	1.5 hr postdose	n	30	32	31
		LS Mean	0.5	1.5	13.8
		SE	1.15	1.13	1.14
		90% CI	(−1.41; 2.40)	(−0.42; 3.34)	(11.92; 15.71)
	2 hr postdose	n	30	32	31
		LS Mean	-0.7	2.3	12.5
		SE	1.28	1.26	1.27
		90% CI	(−2.80; 1.45)	(0.22; 4.41)	(10.35; 14.57)
	2.5 hr postdose	n	30	32	31
		LS Mean	-0.1	2.7	12.2
		SE	1.62	1.60	1.61
		90% CI	(−2.79; 2.60)	(0.05; 5.36)	(9.50; 14.85)
	3 hr postdose	n	30	32	31
		LS Mean	-0.3	1.8	14.1
		SE	1.38	1.36	1.37
		90% CI	(−2.61; 1.97)	(−0.44; 4.07)	(11.85; 16.40)
	4 hr postdose	n	30	32	31
		LS Mean	-1.5	1.0	13.3
		SE	1.55	1.52	1.53
		90% CI	(−4.02; 1.11)	(−1.51; 3.54)	(10.77; 15.87)
	6 hr postdose	n	30	32	31
		LS Mean	0.0	2.1	10.1
		SE	2.29	2.25	2.27
		90% CI	(−3.81; 3.79)	(−1.63; 5.85)	(6.28; 13.82)
	8 hr postdose	n	30	31	31
		LS Mean	-1.3	3.0	11.3

Parameter: ΔΔQTcF (ms)					
Day	**Timepoint**	**Statistics**	**Brensocatib 40 mg**	**Brensocatib 120 mg**	**Moxifloxacin 400 mg**
		SE	1.99	1.97	1.98
		90% CI	(−4.65; 1.97)	(−0.30; 6.25)	(7.97; 14.54)
	12 hr postdose	n	30	32	31
		LS Mean	1.2	2.6	9.3
		SE	2.14	2.11	2.13
		90% CI	(−2.37; 4.74)	(−0.92; 6.08)	(5.79; 12.84)
	16 hr postdose	n	30	31	29
		LS Mean	-0.7	0.3	6.2
		SE	1.83	1.81	1.84
		90% CI	(−3.78; 2.30)	(−2.67; 3.35)	(3.15; 9.25)
	24 hr postdose	n	30	32	31
		LS Mean	-0.8	1.0	5.8
		SE	1.59	1.57	1.58
		90% CI	(−3.44; 1.86)	(−1.62; 3.59)	(3.18; 8.43)
	36 hr postdose	n	30	32	30
		LS Mean	2.3	3.6	4.0
		SE	2.46	2.42	2.45
		90% CI	(−1.79; 6.38)	(−0.47; 7.57)	(−0.10; 8.04)
	48 hr postdose	n	30	32	30
		LS Mean	0.7	2.2	1.6
		SE	1.59	1.56	1.59
		90% CI	(−1.95; 3.32)	(−0.44; 4.74)	(−1.04; 4.22)
	72 hr postdose	n	30	32	29
		LS Mean	0.7	0.8	-0.3
		SE	1.60	1.58	1.61
		90% CI	(−1.91; 3.41)	(−1.86; 3.38)	(−3.00; 2.35)

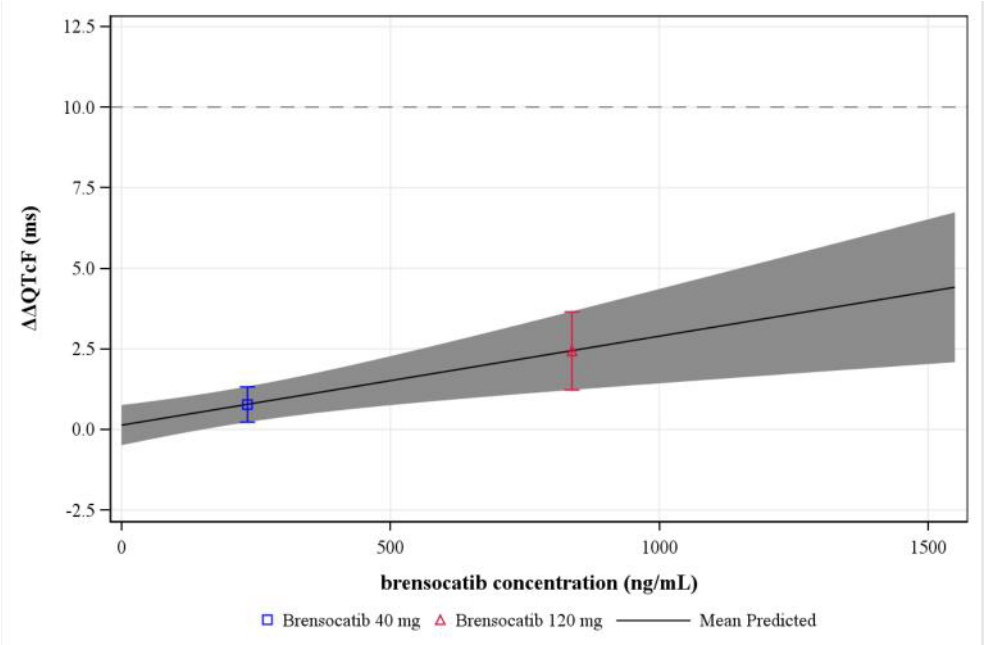
Abbreviations: Δ = change-from-baseline; ΔΔ = placebo-corrected change-from-baseline; CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of subjects with valid observations; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; SE = standard error.
Based on a linear mixed-effects model: ΔQTcF = Baseline QTcF + Treatment + Time + Time × Treatment + Period + Sequence. An unstructured covariance structure was used to specify the repeated measures (subject within treatment period).
Reference: Clario Cardiac Safety Report, Table 14.1.4.1 (Appendix 16.1.13).

濃度-QTc 解析では、ブレンソカチブの血漿中濃度について治療効果特異的切片を用いた線形モデルを当てはめ、許容可能な方法でデータを示した。

濃度-QTc 関係におけるブレンソカチブ血漿中濃度の推定の傾きは浅く、統計学的に有意［0.0028 ms/ng/mL（90% CI：0.00112, 0.00440、p 値：0.0075）］であったが、治療効果特異的切片は 0.13 ms（p 値：0.7250）と小さく、統計的に有意ではなかった。ΔΔQTcF に対する影響は、ブレンソカチブ 40 mg（234.0 ng/mL）及び 120 mg（837.3 ng/mL）の平均 C_{max} でそれぞれ 0.78 ms

（90% CI：0.23, 1.33）及び 2.44 ms（90% CI：1.23, 3.66）と予測可能だった。この濃度-QTc 解析に基づき、約 1550 ng/mL（図 8 及び表 41）までのブレンソカチブの血漿中濃度の全観察範囲内で 10 ms を超える QTcF 延長作用（ΔΔQTcF）はないものと言える。

図 8:　ブレンソカチブの幾何平均最高濃度において予測されるプラセボで補正したベースラインからの変化量 QTcF（ΔΔQTcF）（濃度-QTc 解析データセット）：パート 2



Abbreviations: ΔΔ = placebo-corrected change-from-baseline; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.
The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which is calculated from the equation ΔΔQTcF (ms) = 0.13 (ms) + 0.0028 (ms per ng/mL) × brensocatib plasma concentration (ng/mL).
The non-gray whiskers denote the estimated mean (90% CI) ΔΔQTcF with plotted points at the geometric mean Cmax of brensocatib. The horizontal gray dashed line shows the 10 ms threshold.
Reference: Clario Cardiac Safety Report, Figure 14.2.11.1 (Appendix 16.1.13).

表 41:　ブレンソカチブの幾何平均最高濃度において予測されるプラセボで補正したベースラインからの変化量 QTcF（ΔΔQTcF）（濃度-QTc 解析データセット）：パート 2

Treatment	Geometric Mean C_{max} of Brensocatib (ng/mL)	ΔΔQTcF Estimate (ms) (90% CI)
Brensocatib 40 mg	234.0	0.78 (0.23, 1.33)
Brensocatib 120 mg	837.3	2.44 (1.23, 3.66)

Abbreviations: Δ = change-from-baseline; ΔΔ = placebo-corrected change-from-baseline; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula. Based on a linear mixed-effects model with AQTcF as the dependent variable, time-matched brensocatib plasma concentration as an explanatory variable, centered baseline QTcF as an additional covariate, treatment (active = 1 or placebo = 0) and time as fixed effects, and a random intercept and slope per subject.
Reference: Clario Cardiac Safety Report, Table 14.1.10.1 (Appendix 16.1.13).

モキシフロキサシン 400 mg 経口投与後、LS 平均ΔΔQTcF の明確な延長が観察され、投与 3 時間後で 14.1 ms（90% CI：11.85, 16.40）のピーク値を示した（図 7 及び表 40）。アッセイ感度の時点別解析では、モキシフロキサシンの LS 平均ΔΔQTcF は投与 1、2 及び 4 時間後でそれぞれ 13.9、12.5 及び 13.3 ms であり、平均ΔΔQTcF の片側 95% CI の下限はすべて、事前に規定した 3

時点（投与 1、2 及び 4 時間後）で 5 ms を上回っていた。これら 3 時点での未調整 p 値は p(1)<0.0001、p(2)<0.0001、及び p(3)<0.0001 であった。Hochberg 法に基づき調整された p 値は 3*p(1)、2*p(2)及び p(3)となり、全体の有意水準が 0.05 で有意であったことから、帰無仮説は棄却され、分析時点別解析におけるアッセイ感度が示された。

要約すると、ブレンソカチブは試験に用いた用量で、試験した ECG パラメータに臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。濃度-QTc 解析に基づき、10 ms を超えるΔΔQTcF に対する影響は、最大約 1550 ng/mL までのブレンソカチブの血漿中濃度の全観察範囲内で除外できる。これらの結果は thorough QT 試験陰性であった。

6.2.5. 有効性

該当なし

6.2.6. 安全性

6.2.6.1. 治験薬の曝露状況

パート 1 では、被験者 6 例にブレンソカチブ 80 mg を単回経口投与し、6 例にブレンソカチブ 120 mg を単回経口投与し、4 例にプラセボを単回経口投与した。

パート 2 では、被験者 30 例にブレンソカチブを合計 160 mg（ブレンソカチブ 40 mg の単回経口投与及びブレンソカチブ 120 mg の単回経口投与）と、モキシフロキサシンを合計 400 mg（モキシフロキサシン 400 mg の単回経口投与）及びプラセボの単回経口投与を 4 つの投与期間にわたって実施した。

パート 2 では、試験を中止した 2 例中 1 例はブレンソカチブ合計 120 mg の投与を 1 期間受けており、1 例はブレンソカチブ合計 120 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg の投与の 2 期間を実施していた。

6.2.6.2. 有害事象

TEAE の治験薬との因果関係の紐づけは盲検下で実施した。したがって、パート 1 でプラセボのみの投与を受けていた被験者、又はパート 2 でプラセボやモキシフロキサシンの投与を受けていた被験者に、ブレンソカチブに関連する TEAE として紐づけられた可能性がある。

パート 1 及びパート 2 のすべての因果関係の TEAE を SOC 及び PT 別にそれぞれ表 42 及び表 43 に要約する。パート 1 及びパート 2 の治験薬と関連のある TEAE を SOC 及び PT 別にそれぞれ表 44 及び表 45 に要約する。

パート 1 全体では、16 例中 1 例（6.3%）に CTCAE v5.0 に基づく重症度において、Grade 1（軽度）の非重篤な TEAE が 2 件発現した。これらの事象はいずれも、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。ブレンソカチブ 120 mg 又はプラセボの投与を受けた被験者では TEAE は報告されなかった（表 42）。

パート 2 全体では、32 例中 13 例（40.6%）に 23 件の非重篤な TEAE が発現し、22 件は CTCAE v5.0 に基づく重症度において Grade 1（軽度）、1 件は Grade 2（中等度）であった（表 43）。

ブレンソカチブ 40 mg を投与された被験者 30 例中 5 例（16.7%）に CTCAE v5.0 に基づく重症度において、Grade 1（軽度）の非重篤な TEAE が 7 件発現した。このうち 1 件は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。ブレンソカチブ 120 mg を投与された被験者 32 例中 4 例（12.5%）に 6 件の非重篤な TEAE が発現し、そのうち 5 件は CTCAE v5.0 に基づく重症度において、Grade 1（軽度）、1 件は Grade 2（中等度）であった。このうち、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ものはなかった。

プラセボを投与した被験者 30 例中 3 例（10.0%）に、CTCAE v5.0 に基づく重症度において、Grade 1（軽度）の非重篤な TEAE が 4 件発現した。このうち、治験担当医師により投与と関連ありと判断されたものはなかった。

モキシフロキサシン 400 mg を投与した被験者 31 例中 5 例（16.1%）に、CTCAE v5.0 に基づく重症度において、Grade 1（軽度）の非重篤な TEAE が 6 件発現した。このうち、治験担当医師により投与と関連ありと判断されたものはなかった。

表 42:　SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した有害事象の要約：パート 1

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 4)	Cohort 1: Brensocatib 80 mg (N = 6)	Cohort 2: Brensocatib 120 mg (N = 6)	Overall (N = 16)
全体	---	1 (16.7%)	---	1 (6.3%)
胃腸障害	---	1 (16.7%)	---	1 (6.3%)
悪心	---	1 (16.7%)	---	1 (6.3%)
神経系障害	---	1 (16.7%)	---	1 (6.3%)
頭痛	---	1 (16.7%)	---	1 (6.3%)

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100).
The nS (%) statistics are presented.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
Reference: Table 14.3.1.2a
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224294/dev/tables/t_aeb_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 23JUN2023 Protocol Reference: INS1007-104

表 43: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した有害事象の要約：パート 2

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Treatment A (N = 30)	Treatment B (N = 32)	Treatment C (N = 30)	Treatment D (N = 31)	Overall (N = 32)
全体	5 (16.7%)	4 (12.5%)	3 (10.0%)	5 (16.1%)	13 (40.6%)
神経系障害	2 (6.7%)	2 (6.3%)	2 (6.7%)	1 (3.2%)	5 (15.6%)
頭痛	1 (3.3%)	1 (3.1%)	2 (6.7%)	1 (3.2%)	3 (9.4%)
浮動性めまい		1 (3.1%)	---	---	1 (3.1%)
失神寸前の状態	1 (3.3%)	---	---	---	1 (3.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.7%)	---	1 (3.3%)	1 (3.2%)	5 (15.6%)
医療機器使用部位皮膚炎	1 (3.3%)	1 (3.1%)	--	1 (3.2%)	3 (9.4%)
医療機器使用部位紅斑	1 (3.3%)	---	---	---	1 (3.1%)
血管穿刺部位血腫		1 (3.1%)	---	---	1 (3.1%)
血管穿刺部位反応		---	1 (3.3%)	---	1 (3.1%)
胃腸障害	2 (6.7%)	1 (3.1%)	---	2 (6.5%)	5 (15.6%)
腹部膨満		---	---	1 (3.2%)	1 (3.1%)
便秘	1 (3.3%)	---	---	---	1 (3.1%)
心窩部不快感	1 (3.3%)	---	---	---	1 (3.1%)
胃食道逆流性疾患		1 (3.1%)	---	---	1 (3.1%)
悪心		---	---	1 (3.2%)	1 (3.1%)
感染症および寄生虫症		1 (3.1%)	---	---	1 (3.1%)
手足口病		1 (3.1%)	---	---	1 (3.1%)
筋骨格系および結合組織障害		---	---	1 (3.2%)	1 (3.1%)
頚部痛		---	---	1 (3.2%)	1 (3.1%)
精神障害		---	1 (3.3%)	---	1 (3.1%)
初期不眠症		---	1 (3.3%)	---	1 (3.1%)
生殖系および乳房障害		---	---	1 (3.2%)	1 (3.1%)
月経困難症		---	---	1 (3.2%)	1 (3.1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.3%)	---	---	---	1 (3.1%)
丘疹性皮疹	1 (3.3%)	---	---	--	1 (3.1%)

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100).
The nS (%) statistics are presented.
Treatment A: brensocatib 40 mg; Treatment B: brensocatib 120 mg; Treatment C: placebo; Treatment D: moxifloxacin 400 mg.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
Reference: Table 14.3.1.2b
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224294/dev/tables/t_aeb_itt.sas

Program Status: FINAL Program Run: 23JUN2023 Protocol Reference: INS1007-104

表 44: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象の要約：パート 1

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 4)	Cohort 1: Brensocatib 80 mg (N = 6)	Cohort 2: Brensocatib 120 mg (N = 6)	Overall (N = 16)
全体	---	1 (16.7%)	---	1 (6.3%)
胃腸障害	---	1 (16.7%)	---	1 (6.3%)
悪心	---	1 (16.7%)	---	1 (6.3%)
神経系障害	---	1 (16.7%)	---	1 (6.3%)
頭痛	---	1 (16.7%)	---	1 (6.3%)

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100).
The nS (%) statistics are presented.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment, as determined by the investigator.
Reference: Table 14.3.1.3a
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224294/dev/tables/t_aeb_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 23JUN2023 Protocol Reference: INS1007-104

表 45: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象の要約：パート 2

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Treatment A (N = 30)	Treatment B (N = 32)	Treatment C (N = 30)	Treatment D (N = 31)	Overall (N = 32)
全体	1 (3.3%)	---	---	---	---
神経系障害	1 (3.3%)	---	---	---	---
頭痛	1 (3.3%)	---	---	---	---

nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100).
The nS (%) statistics are presented.
Treatment A: brensocatib 40 mg; Treatment B: brensocatib 120 mg; Treatment C: placebo; Treatment D: moxifloxacin 400 mg.
Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.0.
A treatment-emergent adverse event (TEAE) was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of related to the study treatment, as determined by the investigator.
Reference: Table 14.3.1.3b
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224294/dev/tables/t_aeb_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 23JUN2023 Protocol Reference: INS1007-104

6.2.6.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験期間中の死亡例又は SAE はなかった。

6.2.6.4. その他の重要な有害事象

本試験のパート 2 の投与期間 1 にブレンソカチブ 120 mg を投与した被験者 1 例で、投与後約 12.5 時間に発現し、期間が約 11 日間であった手足口病の TEAE［治験担当医師により投与と関連なしと判断された］が報告された。CTCAE v5.0 に基づく事象の重症度は、Day 2 に Grade 2（中等度）でピークに達したが、それ以外は Grade 1（軽度）であった。手足口病の治療として、Paracetamol 650 mg を Day 2 及び Day 3 に 1 日 1 回（QD）で投与した。被験者は治験を中止し、投与期間 2、3、4 では投与を受けなかった。当該事象は回復／消失した。

6.2.6.5. 臨床検査値

試験期間中、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査の平均値や個々の被験者のデータに投与に関連した傾向は見られなかった。

個々の被験者のいくつかの臨床検査値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のものであり、単一の時点で発現したものであった。

6.2.6.6. バイタルサイン

平均又は個々の被験者の仰臥位収縮期血圧／拡張期血圧、仰臥位脈拍数、口腔体温に、投与に関連する傾向は認められなかった。

単一の時点で血圧及び脈拍数に一過性の変化が認められた被験者もいたが、これらの所見はいずれも臨床的に意義があるものではなかった。

体重はスクリーニング時及び Day -1 の測定値で一貫していた。

6.2.6.7. 心電図

パート 1 及びパート 2 のいずれにおいても、ECG パラメータの平均値や被験者個々の平均値において、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に基づき予測されたように、パート 2 では、プラセボ、ブレンソカチブ 40 mg、及びブレンソカチブ 120 mg 投与後 2 時間及び 24 時間において、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 QTcF の平均減少が見られたのに対し、モキシフロキサシン投与後 2 時間及び 24 時間においては、それぞれ 6.0 ms 及び 2.3 ms の QTcF の平均増加が見られた（表 46 及び図 9）。

単一の時点で ECG パラメータに一過性の変化が認められた被験者もいたが、これらの所見はいずれも臨床的に意義があるものではなかった。全被験者の心電図には異常所見もあったが、臨床的に意義があるものはなかった。

パート 1 において、QTcF 値が 450 ms 超又はベースラインからの QTcF 増加が 30 ms を上回った被験者はいなかった。パート 2 において、QTcF 値が 450 ms を上回った被験者はおらず、4 つ

の投与期間のうちの 1 つで QTcF がベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下で増加した被験者 4 例を除いて、ベースラインからの QTcF の増加が 30 ms を上回った被験者はいなかった。

表 46:　安全性 12 誘導心電図パラメータ及びベースラインからの変化量の要約（安全性解析対象集団）：パート 2

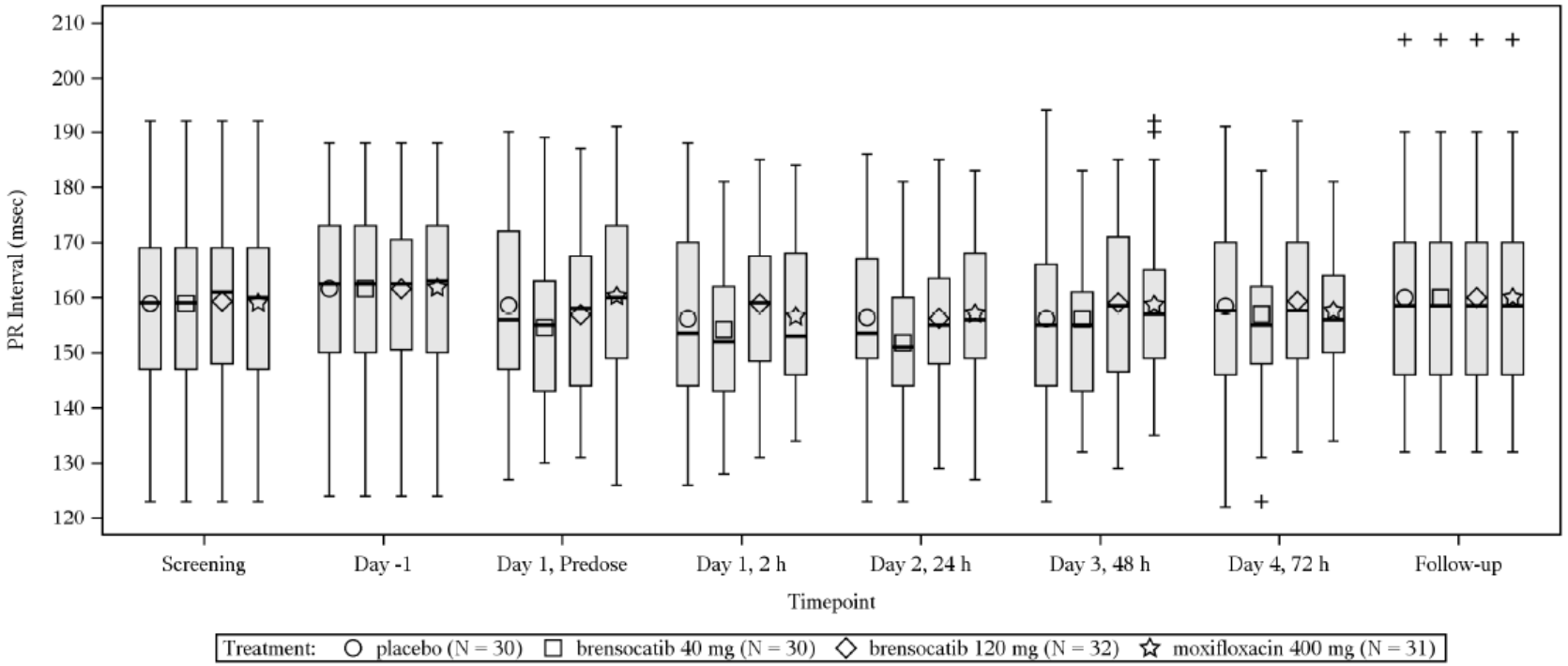
Parameter: PR Interval (msec)

Timepoint	Statistic	Treatment A (N = 30) Observed [CFB]	Treatment B (N = 32) Observed [CFB]	Treatment C (N = 30) Observed [CFB]	Treatment D (N = 31) Observed [CFB]
Screening	Mean	158.9	159.3	158.9	159.0
	SD	16.69	16.22	16.69	16.43
	Median	159.0	161.0	159.0	160.0
	Minimum	123	123	123	123
	Maximum	192	192	192	192
	n	30	32	30	31
Day -1	Mean	161.6	161.6	161.6	161.8
	SD	15.65	15.23	15.65	15.43
	Median	162.5	162.5	162.5	163.0
	Minimum	124	124	124	124
	Maximum	188	188	188	188
	n	30	32	30	31
Day 1, Predose*	Mean	154.5	156.9	158.6	160.3
	SD	15.28	15.89	16.39	16.10
	Median	155.0	158.0	156.0	160.0
	Minimum	130	131	127	126
	Maximum	189	187	190	191
	n	30	32	30	31

* Baseline visit
CFB = change from baseline; n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation Treatment A: brensocatib 40 mg/ Treatment B: brensocatib 120 mg/ Treatment C: placebo/ Treatment D: moxifloxacin 400 mg
The baseline was defined as the last value recorded prior to dosing in each period.

Reference: Listing 16.2.8.6.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224294/dev/tables/t_eg.sas
Program Status: FINAL Program Run: 15MAY2023 Protocol Reference: INS1007-104

図 9: 12 誘導心電図パラメータの箱ひげ図（安全性解析対象集団）：パート 2



IQR = interquartile range; N = number of subjects; Ql = 25th percentile; Q3 = 75th percentile
The mean shown as a marker other than a plus. The median shown as a bold line. The Ql shown as a line, which if not equal to the median forms the bottom edge of the box. The Q3 shown as a line, which if not equal to the median forms the top edge of the box. The bottom whisker shown if there are any individual values between Q1 and Q1-1.5xIQR; the minimum individual value within this criterion forms the end of the bottom whisker. The top whisker shown if there are any individual values between Q3 and Q3+1.5xIQR; the maximum individual value within this criterion forms the end of the top whisker. Any individual value outside the range of Q1-1.5xIQR to Q3+1.5xIQR classed as an outlier and shown as a plus marker.
Reference: Table 14.3.4.1b
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000224294/dev/figures/f single panel boxplot.sas
Program Status: FINAL Program Run: 15MAY2023 Protocol Reference: INS1007-104

6.2.6.8. その他の安全性評価項目

試験期間中、その他の安全性の懸念はなかった。

6.3. 結論

- ブレンソカチブ 40 mg 及び 120 mg では、検討した ECG パラメータに臨床的に意義のある影響は認められなかった。
- 濃度-QTc 解析に基づくと、約 1550ng/mL までのブレンソカチブの血漿中濃度の全観察範囲内で、ΔΔQTcF が 10ms を超えるような影響はないと考えられた。これらの結果は、ICH E14 ガイドライン Q&A (R3)に記載されているとおり、thorough QT 試験で陰性である。
- ブレンソカチブは血漿中に速やかに吸収され、T_{max} の中央値は 40、80、及び 120 mg ともに投与後約 1 ～ 1.3 時間であった。
- ブレンソカチブ 40、80 及び 120 mg の単回投与後、算術平均 $t_{1/2}$ は約 23.6～26.2 時間であった。
- ブレンソカチブ 40 mg から治療用量よりも高用量である 120 mg まで、概ね用量比例性は維持された。
- ブレンソカチブ 40 ～ 120 mg は、用量比例的な曝露量及び用量非依存的な体内動態に基づき、線形かつ予測可能な PK を示した。
- ブレンソカチブの治療用量である 40 mg、80 mg、及び治療用量よりも高用量である 120 mg の投与は、安全かつ忍容性が良好であると考えられた。
- 治験薬と関連のある TEAE は軽度であり、回復した。試験期間中に重度の TEAE 又は SAE が発現した被験者はいなかった。
- ブレンソカチブの試験期間中、臨床検査評価、バイタルサインデータ、12 誘導 ECG データ、又は身体検査所見に臨床的に重要な所見又は治験薬と関連のあるの傾向は認められなかった。予測されたとおり、モキシフロキサシンの投与は QTcF のベースラインからの増加と関連していた。

6.4. 付録

該当なし

7. INS1007-105 試験（参考資料）

7.1. 試験の概要

治験の標題	肝機能が正常な被験者及び肝機能障害を有する被験者を対象にブレンソカチブを単回投与したときの薬物動態及び安全性を評価する第 I 相非盲検試験
治験実施施設数及び実施国	3 施設（米国）
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2022 年 9 月 26 日 最後の被験者の最終観察日：2023 年 6 月 1 日
開発の相	第 I 相
目的	**主要目的：** • 肝機能障害を有する被験者を対象にブレンソカチブを単回投与したときの PK を、肝機能障害を有する被験者と条件を一致させた肝機能が正常な健康被験者（以下、健康被験者）と比較する。 **副次目的：** • 様々な程度の肝機能障害を有する被験者におけるブレンソカチブの血漿タンパク結合を、健康被験者と比較して評価する。 • 肝機能障害を有する被験者を対象にブレンソカチブを単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
治験方法	本試験は、様々な程度の肝機能障害を有する男性及び女性被験者を対象に、空腹時にブレンソカチブ 25 mg を投与したときの PK、安全性及び忍容性を、肝機能障害を有する被験者と条件を一致させた健康な男性及び女性被験者と比較、検討する非盲検、多施設共同、単回投与、並行群間比較試験であった。肝機能障害（HI）は HI の Child-Pugh スコアの数値により分類し、Child-Pugh 分類に沿って軽度、中等度又は重度にグループ分けした。 被験者を以下の各肝機能コホートに登録した。 • コホート 1：肝機能が正常な、対照となる健康被験者約 12 例 • コホート 2：軽度 HI（Child-Pugh スコア 5 ～ 6）の被験者約 6 例

	• コホート 3：中等度 HI（Child-Pugh スコア 7 ～ 9）の被験者約 6 例 • コホート 4：重度 HI（Child-Pugh スコア 10 ～ 15）の被験者最大 6 例 健康被験者を、年齢（±10 歳）、性別及び BMI（±20%）に関して HI 被験者と一致させた。健康被験者は 2 例以上の HI を有する被験者と条件が一致していた可能性があるが、各 HI コホートにつき 1 例を超えないこととした。全コホートの被験者が並行して登録可能とした。
被験者数	計画時：約 30 例を 4 コホートに登録予定とした。 解析時：27 例（安全性及び PK 解析対象集団）
診断及び主要な組入れ基準	本試験では、18 ～ 70 歳、BMI が 18.0 ～ 35.0 kg/m^2 の人種を問わない男性又は女性被験者で、該当する選択基準及び除外基準にすべて適合した被験者を組み入れた。
被験薬、用量及び投与方法	ブレンソカチブフィルムコーティング錠、25 mg。約 240 mL の常温の水で経口投与。 被験者は、投与前に一晩（8 時間以上）絶食し、投与 1 時間前から投与 2 時間後までは投与時に摂取した水分量を除き、水分の摂取を控える必要があった。
投与期間	Day 1 にブレンソカチブ 25 mg を各被験者に単回経口投与した。 治験参加期間の合計は約 6.5 週間であった。
対照薬、用量及び投与方法	該当なし
評価項目	**主要評価項目：** • 血漿：C_{max}、t_{max}、AUC_{tlast}、AUC_{∞}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F • 尿：Ae、0 時間から 168 時間までの測定対象成分の累積排泄量 $Ae_{(0-168)}$、各採取間隔における尿中回収率（%Fe）、0 時間から投与後 168 時間の累積尿中回収率（$\%Fe_{(0-168)}$）、CL_R

	副次評価項目： • 非結合型分率（F_u）、非結合型の C_{max}（$C_{max,unb}$）、非結合型の AUC_{tlast}（$AUC_{tlast,unb}$）、非結合型の AUC_{∞}（$AUC_{\infty,unb}$）、非結合型の CL/F（CL_u/F）及び非結合型の V_z/F（$V_{z,u}/F$） • AE の発現率及び重症度 • 血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査の結果に基づく臨床検査値異常の発現率 • 12 誘導 ECG パラメータ • バイタルサイン測定 • 身体所見
統計手法	**解析対象集団：** 全被験者集団には、同意説明文書に署名し、治験実施計画書に従って治験評価がデータベースに記録された全被験者を含めた。 安全性解析対象集団には、ブレンソカチブの投与を受けた全被験者を含めた。 PK 解析対象集団には、ブレンソカチブの投与を受け、評価可能な PK 濃度が 1 回以上得られた全被験者を含めた。 **薬物動態：** タンパク結合濃度及びパラメータを含むすべての PK 濃度及びパラメータを一覧にした。 血漿中 PK 濃度について、肝機能別及び投与後の時間別に要約表、算術平均値（＋標準偏差）、個々の被験者の値を重ねた表示、及び個々の被験者の値を示した。 診断的回帰に関連する PK パラメータを除き、すべての PK パラメータについて肝機能別の要約表を示した。排泄パラメータ、累積排泄パラメータ及びタンパク結合パラメータについて、肝機能別及び時間間隔別の要約表を示した。 統計解析を実施し、軽度（Child-Pugh スコア 5 ～ 6）、中等度（Child-Pugh スコア 7 ～ 9）又は重度（Child-Pugh スコア 10 ～ 15）の HI（試験の対象とする肝機能）を正常の肝機能（参照とする肝機能）と比較することにより、ブレンソカチブ治療に対する HI の影響を検討した。AUC_{tlast}、AUC_{∞}及び C_{max}（Day 1 のプロファイルの血漿

	中ブレンソカチブのみ）から自然対数変換した総 AUC 及び非結合型の AUC を、主要効果群（肝機能障害コホートと対照コホートの比較、自由度 1）を用いた ANOVA を用いて解析した。軽度、中等度又は重度の HI について、正常な肝機能と比較して別途解析を実施した。各 PK パラメータについて、各肝機能の LS 平均、試験の対象とする肝機能と参照とする肝機能の LS 平均の差、及び対応する 90% CI を算出した。これらの値を逆変換し、GLSM、GLSM の比、及び対応する 90% CI を得た。 全体及び非結合型の AUC_{tlast}、AUC_{∞}及び C_{max}（血漿ブレンソカチブのみ）とベースライン時の Child-Pugh 総スコア及び個々の構成要素の散布図を、線形回帰直線を適合させ 90% CI と合わせて示した。対照コホートの被験者には、Child-Pugh スコアとして 0 を割り当てた。Spearman の順位相関係数及び p 値も算出した。 **安全性：** すべての AE を一覧にした。TEAE は、投与中若しくは投与後に発現、又は投与前に発現していたが投与後に重症度が悪化した AE と定義した。TEAE／治験薬と関連のある TEAE が発現した被験者の頻度を肝機能別に要約し、TEAE／治験薬と関連のある TEAE の件数（すべての、重篤な、中止に至った、及び死亡に至った）を肝機能別及び重症度別に要約した。また、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE が発現した被験者の頻度を、投与と MedDRA の SOC、PT 及び肝機能別、並びに肝機能及び PT 別に要約した。 すべての臨床検査パラメータ、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を適宜一覧で示し、臨床基準値範囲外の値にはフラグを付けた。個々の被験者の値が各基準範囲外であったパラメータは、別途一覧に示した。該当する場合は血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査及び凝固パラメータ、それらのベースラインからの変化量、並びにベースラインからの変化率について、肝機能及び時点別の要約表及び箱ひげ図を示した。 すべてのバイタルサイン及び 12 誘導 ECG パラメータ、それらのベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を適宜一覧で示し、基準値範囲外の値にはフラグを付けた。該当する場合はすべてのパラメータ、それらのベースラインからの変化量、並びにベースラインからの変化率について、肝機能及び時点別の要約表及び箱ひげ図を示した。

	QTcF の外れ値解析を実施した。解析には、投与後の個々の初回値、反復値及び規定外測定値を含めた。 病歴及びその他のすべての安全性及び忍容性データは、一覧にするのみとした。
被験者数の設定根拠	本試験で選択した症例数は、FDA ガイダンス及び同様の性質を持つ過去の PK 試験と一致しており、検出力の計算に基づくものではない。
結果	**被験者の内訳と人口統計学的特性：** 全体として、27 例が治験実施計画書に従って投与を受け、25 例（92.6%）が試験を完了した。 • 軽度の HI のある被験者 1 例が Day 21 に治験を自己中止した。 • 重度の HI のある被験者 1 例に、治験薬と関連しない SAE が 2 件発現した。この被験者は Day 6 に試験を中止した。 本試験には、平均年齢 56.8 歳（範囲：41 ～ 70 歳）、平均 BMI 29.32 kg/m^2（範囲：21.0 ～ 34.9 kg/m^2）の男性 20 例及び女性 7 例を含まれた。23 例（85.2%）が白人、3 例（11.1%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例（3.7%）がアメリカインディアン又はアラスカ先住民であった。14 例（51.9%）がヒスパニック又はラテン系であった。 **薬物動態：** ブレンソカチブ 25 mg 単回経口投与後の PK プロファイルは迅速な吸収相を特徴とし、C_{max}（t_{max}）の中央値は肝機能コホート全体で投与後 1.00 ～ 2.00 時間の範囲であった。C_{max} 到達後、算術平均 $t_{1/2}$ は各コホートで同程度であり、27.9 ～ 31.4 時間であったことから、ブレンソカチブの排泄は肝機能障害によって有意に変化しなかったことが示された。 総ブレンソカチブの AUC 及び C_{max} の PK パラメータは、概して重度 HI コホートにおいて他の肝機能コホートよりも数値的に低かった。重度 HI コホートでは、算術平均 AUC_{tlast}、AUC_{∞}及び C_{max} はそれぞれ 2050 h*ng/mL、2120 h*ng/mL 及び 90.7 ng/mL であった。一方、他の HI コホート及び健康被験者コホートでは、AUC_{tlast}、AUC_{∞}及び C_{max} はそれぞれ 2510 ～ 3210 h*ng/mL、2570 ～ 3370 h*ng/mL 及び 113 ～ 133 ng/mL であった。しかし、ブレンソカチブの曝露パラメータ（AUC_{tlast}、AUC_{∞}及び C_{max}）に認められた差は、健康被験者と軽

	度 HI、中等度 HI 又は重度 HI の各コホート間で統計学的に有意ではなく、GLSM 比の 90% CI は 1 であった。 未変化体として尿中に排泄されたブレンソカチブの量（$fe_{0\text{-}216}$：HI コホート 12.5% ～ 19.1%、健康被験者コホート 16.4%）は血漿中 AUC に比例した。健康被験者コホート（1.66 L/h）の CL_R は HI コホート（1.34 ～ 1.84 L/h）と同程度であり、腎排泄は肝機能の影響を受けなかったことが示唆された。 非結合型の PK パラメータは、8496474 試験で実施した血漿タンパク結合の検証に基づいて算出した。平均 F_u は、健康被験者コホート、軽度 HI コホート及び中等度 HI コホートで同程度であり（それぞれ 17.8%、16.9%及び 19.7%）、重度 HI コホートでは 26.9%とわずかに高かった。重度 HI コホートの F_u がわずかに高かったのは、このコホートのベースライン時のアルブミン値が低かったためである可能性が高く、重度 HI コホート（$AUC_{tlast,unb}$、$AUC_{\infty,unb}$ 及び $C_{max,unb}$ がそれぞれ 17%、18%、8%高かった）では、GLSM 比の 90% CI は 1 の範囲であったが、非結合型ブレンソカチブへの全身曝露量が健康被験者コホートよりも高かった。$C_{max,unb}$、$AUC_{tlast,unb}$、$AUC_{\infty,unb}$ 及びその他の非結合型の PK パラメータは同程度であり、遊離型薬剤の曝露量は HI の影響を受けないことが示唆された。F_u 及びベースラインの血清アルブミンの回帰分析では、血清アルブミン値の低下と F_u 増加との有意な負の相関が示され、ブレンソカチブは主に血漿中アルブミンに結合したことが示唆された。 総ブレンソカチブの曝露パラメータ及び非結合型ブレンソカチブの曝露パラメータ（C_{max} 又は AUC）と Child-Pugh 総スコア（p 値 >0.05）との間に有意な関連性を示すエビデンスは認められなかった。 **安全性：** 本試験では、ブレンソカチブ 25 mg の単回投与は、HI 患者及び肝機能が正常な健康被験者において、概して安全かつ忍容性は良好であると考えられた。 重度 HI コホートの被験者 1 例に発現した 2 件の治験薬に関連しない Grade 3（重度）の SAE［（非代償性肝硬変の悪化（PT：肝硬変）及び低ナトリウム血症（悪化）］を除き、すべての TEAE は軽度であり、試験終了までに消失した。 軽度 HI コホートの被験者 1 例に発現した 2 件の TEAE（頭痛及び浮動性めまい）はブレンソカチブとの関連ありと判断されたが、両事

	象とも Grade 1（軽度）であり、試験終了までに消失した。臨床検査値、バイタルサイン、ECG、身体検査パラメータのいずれにおいても、その他の臨床的に重要な所見又は投与に関連する傾向は認められなかった。
結論	• ブレンソカチブ 25 mg 投与後、HI 被験者及び健康被験者における PK プロファイルは、吸収が速やかで排泄速度が中程度であった。 • 軽度及び中等度の HI 被験者における総ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は健康被験者と同程度であったが、重度の HI 被験者における総ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は 19% ～ 26%低下した。対照的に、非結合型ブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は、重度の HI 被験者を含むすべてのコホートで同程度であった。 • 血漿（$t_{1/2}$）及び尿（CL_R）からの排泄率は、健康被験者と様々な程度の HI を有する被験者で同程度であり、ブレンソカチブの排泄は肝機能障害の重症度の影響を受けないことが示された。 • 非結合型分率は経時的に一貫しており、時間依存性又は濃度依存性ではなかった。F_u と血清アルブミンとの強い負の相関から、ブレンソカチブは主に血漿中アルブミンに結合することが示唆された。 • 個々のブレンソカチブの PK パラメータ（全体及び非結合型の C_{max} 及び AUC）と Child-Pugh 総スコアとの間に関連性は認められず、さらにブレンソカチブの PK は HI の影響を受けないことが確認された。 • 全体として、軽度、中等度、重度のいずれの HI 被験者においても、ブレンソカチブの経口吸収の速度及び程度、並びにその排泄に統計学的に有意な変化は認められなかった。 • 本試験では、HI 被験者及び健康被験者において、ブレンソカチブ 25 mg の単回投与の忍容性は良好であった。
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

8. INS1007-106 試験（評価資料）

8.1. 試験の概要

治験の標題	健康被験者を対象にブレンソカチブを単独投与した場合、及びリファンピシン（CYP3A 誘導剤）又はエソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）の反復投与を併用した場合の薬物動態を評価する、第 I 相、非盲検、固定順序試験
治験実施施設数及び実施国	1 施設（米国）
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2023 年 4 月 14 日 最後の被験者の最終観察日：2023 年 7 月 16 日
開発の相	第 I 相
目的	**主要目的：** パート 1 ブレンソカチブの PK に対するリファンピシンの影響を評価する。 パート 2 ブレンソカチブの PK に対するエソメプラゾールの影響を評価する。 **副次目的：** パート 1 ブレンソカチブを単独投与した場合、及びリファンピシンを併用投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。 パート 2 ブレンソカチブを単独投与した場合、及びエソメプラゾールを併用投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。
治験方法	本試験は、健康被験者を対象としてブレンソカチブを単独投与した場合、及びリファンピシン（パート 1）又はエソメプラゾール（パート 2）の反復投与を併用した場合の PK、安全性及び忍容性を検討する、非盲検、固定順序、2 パート、2 期試験であった。各試験パートは互いに独立して実施された。

	初回投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを行い、適格性を評価した。被験者は Day -1（チェックイン）に治験実施施設に入院し、Day 24（パート 1）又は Day 19（パート 2）に退院するまで治験実施施設への入院を継続した。 パート 1 パート 1 では、被験者は一晩（8 時間以上）絶食後、以下の投与を受けた。 *期間 1（投与 A）* • Day 1：ブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与。 *期間 2（投与 B）* • Day 8 ～ 16：リファンピシン 600 mg を QD で経口投与。 • Day 17：ブレンソカチブ 25 mg の単回経口投与及びブレンソカチブ投与の約 4 時間後にリファンピシン 600 mg を経口投与。 • Day 18 ～ 23：リファンピシン 600 mg を QD で単独投与。 パート 1 では、期間 1 と期間 2 のブレンソカチブ投与の間に 16 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。 パート 2 パート 2 では、被験者は一晩（8 時間以上）絶食後、以下の投与を受けた。 *期間 1（投与 C）* • Day 1：ブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与。 *期間 2（投与 D）* • Day 8 ～ 11：エソメプラゾール 40 mg を QD で経口投与。 • Day 12：ブレンソカチブ 25 mg の単回経口投与とエソメプラゾール 40 mg を経口で併用投与。 パート 2 では、期間 1 と期間 2 のブレンソカチブ投与の間に 11 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。
被験者数	計画時：32 例（パート 1：16 例、パート 2：16 例） 解析時：32 例（パート 1：16 例、パート 2：16 例）

診断及び主要な組入れ基準	スクリーニング時に 18 ～ 55 歳、BMI が 18.0 ～ 30.0 kg/m^2 であり、治験実施計画書の選択／除外基準をすべて満たした健康な男性及び女性被験者を適格とした。
被験薬、用量及び投与方法	ブレンソカチブフィルムコーティング錠 25 mg を約 240 mL の水とともに単回経口投与した。 リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル × 2）及びエソメプラゾール 40 mg カプセルを、それぞれ約 240 mL の水とともに経口投与した。ブレンソカチブとエソメプラゾールを同時投与する場合は、両薬剤を約 240 mL の水とともに投与した。 被験者は、投与前に一晩（8 時間以上）絶食し、投与 1 時間前から投与 2 時間後までは投与時に摂取した水分を除き水分摂取を控えた。食事は投与後 4 時間以上経過してから摂取可能とした。
投与期間	<u>パート 1</u> Day 1 及び Day 17 に、各被験者にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与した。 Day 8 ～ 16、Day 17 及び Day 18 ～ 23 に、各被験者にリファンピシン 600 mg を QD で経口投与した。 <u>パート 2</u> Day 1 及び Day 12 に、各被験者にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与した。 Day 8 ～ 11 及び Day 12 に、各被験者にエソメプラゾール 40 mg を QD で経口投与した。 試験参加期間は、パート 1 では約 8.5 週間、パート 2 では 7.5 週間の予定とした。
対照薬、用量及び投与方法	該当なし
評価項目	**主要評価項目：** <u>パート 1</u> • 主要 PK パラメータ：AUC_{tlast}、AUC_{inf}、C_{max}、及び $t_{1/2}$ • 副次 PK パラメータ：t_{max}、CL/F 及び V_z/F

	パート 2 • 主要 PK パラメータ：AUC_{tlast}、AUC_{inf}、及び C_{max} • 副次 PK パラメータ：t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F **副次評価項目：** • AE 発現率及び重症度 • 血液学的検査、生化学的検査及び尿検査の結果に基づく臨床検査値異常の発現率 • 12 誘導 ECG パラメータ • バイタルサイン測定 • 身体所見
統計手法	**薬物動態：** すべての PK 濃度及びパラメータを一覧にした。 血漿中 PK 濃度について、投与別と投与後の時間別に要約表、算術平均値（+SD）、個々の被験者の値を重ねた表示、及び個々の被験者の値を示した。すべての図は、線形-線形スケール及び線形-対数スケールの両方で作成した。+SD 棒グラフは、線形-線形スケールでのみ表示した。 診断的回帰に関連する PK パラメータを除き、すべての PK パラメータについて投与別の要約表を示した。 各 PK パラメータについて、各投与群の LS 平均、被験薬と対照薬間の LS 平均の差、及び対応する 90% CI を個別に算出した。これらの値を逆変換し、GLSM、幾何平均値の比、及び対応する 90% CI を算出した。 **安全性：** すべての AE を一覧にした。TEAE は、初回投与中若しくは初回投与後に発現、又は初回投与前に発現していたが初回投与後に重症度が悪化した AE と定義した。TEAE は、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。TEAE 発現頻度について MedDRA の用語別に要約し、因果関係を問わない事象及び治験薬と関連があると判断された事象を示した。 すべての臨床検査パラメータ及びベースラインからの変化量を適宜一覧で示し、臨床基準値範囲外の値にはフラグを付けた。個々の被

	験者の値が各基準値範囲外であったパラメータは、別途一覧で示した。生化学的検査及び血液学的検査パラメータ、並びにベースラインからの変化量について、適宜投与順序及び投与時点別に要約表及び箱ひげ図を示した。 すべてのバイタルサイン及び 12 誘導 ECG パラメータ並びにそれらのベースラインからの変化量を一覧にした。臨床基準値範囲外の値にはフラグを付けた。バイタルサイン及び 12 誘導 ECG パラメータ並びにベースラインからの変化量について、投与順序及び投与時点別に要約表及び箱ひげ図で示した。 病歴は一覧にしなかった。その他のすべての安全性及び忍容性評価は一覧にするのみとした。 安全性及び忍容性データに関する推測統計解析は計画されなかった。
被験者数の設定根拠	各パートにつき 12 例の被験者が試験を完了できるよう、パート 1 に 16 例、パート 2 に 16 例の最大 32 例を組み入れることとした。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

8.2. 試験の結果

8.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団

全被験者集団には、同意説明文書に署名し、治験実施計画書に従って治験評価がデータベースに記録された全被験者を含めた。

安全性解析対象集団には、ブレンソカチブの投与を 1 回以上受けた全被験者を含めた。

PK 解析対象集団には、ブレンソカチブの投与を 1 回以上受け、評価可能なブレンソカチブの PK 濃度が 1 回以上得られた全被験者を含めた。

本試験のパート 1 には 16 例が登録され、14 例が試験を完了し、2 例が試験を中止した（両例とも治験参加を中止した。8.2.6.1 項を参照）。全 16 例がブレンソカチブの投与を 1 回以上受け、15 例がリファンピシンの投与を 1 回以上受けた。パート 1 の被験者 16 例全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

本試験のパート 2 には 16 例が登録され、15 例が試験を完了し、1 例が試験を中止した（当該被験者は追跡不能であった）。全 16 例がブレンソカチブの投与を 1 回以上、エソメプラゾールの投与を 1 回以上受けた。パート 2 の被験者 16 例全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

8.2.2. 人口統計学的特性

パート 1 では、16 例中 12 例（75.0%）が男性、4 例（25.0%）が女性であり、平均年齢は 37.2 歳（範囲：19 ～ 53 歳）、平均 BMI は 25.14 kg/m^2（範囲：20.6 ～ 29.4 kg/m^2）であった。16 例中 8 例（50.0%）が白人、5 例（31.3%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、2 例（12.5%）がアメリカンインディアン又はアラスカ先住民、1 例（6.3%）が複数人種であった。16 例中 6 例（37.5%）がヒスパニック又はラテン系であった（表 47）。

表 47: スクリーニング時の人口統計学的特性の要約（パート 1）

Safety Population

Demographic	**Overall (N = 16)**
Age (years)	37.2 (10.06)
Sex	
Male	12 (75.0%)
Female	4 (25.0%)
Race	
White	8 (50.0%)
Black or African American	5 (31.3%)
American Indian or Alaska Native	2 (12.5%)
Multiple	1 (6.3%)
Ethnicity	
Not Hispanic or Latino	10 (62.5%)
Hispanic or Latino	6 (37.5%)
Height (cm)	173.51 (7.364)
Body Weight (kg)	75.88 (11.615)
Body Mass Index (kg/m^2)	25.14 (2.970)

For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m^2)
Treatment Sequence: 25 mg brensocatib / 600 mg rifampin QD / 25 mg brensocatib + 600 mg rifampin
Abbreviations: n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; QD = once daily; SD = standard deviation; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
Reference: Table 14.1.2a
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000246379/dev/tables/t_dm_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 29JAN2024 Protocol Reference: INS1007-106

パート 2 では、16 例中 10 例（62.5%）が男性、6 例（37.5%）が女性であり、平均年齢は 41.6 歳（範囲：21 ～ 55 歳）、平均 BMI は 25.76 kg/m^2（範囲：21.5 ～ 29.3 kg/m^2）であった。16 例中 8 例（50.0%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、7 例（43.8%）が白人、1 例（6.3%）がアメリカンインディアン又はアラスカ先住民であった。16 例中 4 例（25.0%）がヒスパニック又はラテン系であった（表 48）。

表 48: スクリーニング時の人口統計学的特性の要約（パート 2）

Safety Population

Demographic	Overall (N = 16)
Age (years)	41.6 (10.50)
Sex	
Male	10 (62.5%)
Female	6 (37.5%)
Race	
Black or African American	8 (50.0%)
White	7 (43.8%)
American Indian or Alaska Native	1 (6.3%)
Ethnicity	
Not Hispanic or Latino	12 (75.0%)
Hispanic or Latino	4 (25.0%)
Height (cm)	169.66 (9.188)
Body Weight (kg)	74.46 (11.248)
Body Mass Index (kg/m^2)	25.76 (2.382)

For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m^2)
Treatment Sequence: 25 mg brensocatib / 40 mg esomeprazole QD / 25 mg brensocatib + 40 mg esomeprazole
Abbreviations: n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; QD = once daily;
SD = standard deviation; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
Reference: Table 14.1.2b
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000246379/dev/tables/t_dm_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 29JAN2024 Protocol Reference: INS1007-106

8.2.3. 薬物動態

PK を検討する上での留意事項を以下に示す：

- PK 解析に影響を及ぼすと考えられる AE はなかった。
- PK 解析に影響を及ぼすと考えられる併用薬はなかった。
- パート 1 では 2 例が試験を中止し、期間 2（リファンピシン＋ブレンソカチブ）の PK 濃度が得られなかった。したがって、これらについて PK パラメータは算出しなかった。
- パート 2 の 1 例について、期間 2（投与後 144 時間）の 1 つの検体に関し、実際の検体採取日の記録に誤りがあった。この記録を PK 解析から除外し、記述統計から除外したが、PK 解析への影響はなかった（濃度は定量限界未満であり、除外しない場合でも PK 解析では無視された）。
- 本試験では、10%を超える検体採取時間の逸脱が見られた。対応する濃度を記述統計から除外し、実際の検体採取時間を用いて PK 解析を行った。

パート 1 では、半減期の 2 倍未満の期間（1.95）で消失半減期が計算されたプロファイルが 1 つあった。対応する半減期を記述統計量に含めた。このプロファイルの半減期は、外挿した AUC_{inf} <20%、r^2調整値 1.00 及び半減期が同じ投与群の他のすべての被験者の半減期と一致しており、信頼性が高く、十分に説明されていると考えられた。

8.2.3.1. ブレンソカチブの薬物動態に対するリファンピシンの影響（パート 1）

ブレンソカチブの血漿中濃度を図 10 に、ブレンソカチブの PK パラメータを表 49 に要約する。

ブレンソカチブ及びリファンピシンの薬物間相互作用評価の統計解析を表 50 に示す。

図 10:　ブレンソカチブ単独の単回投与又はリファンピシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブの血漿中濃度［算術平均（+SD）］

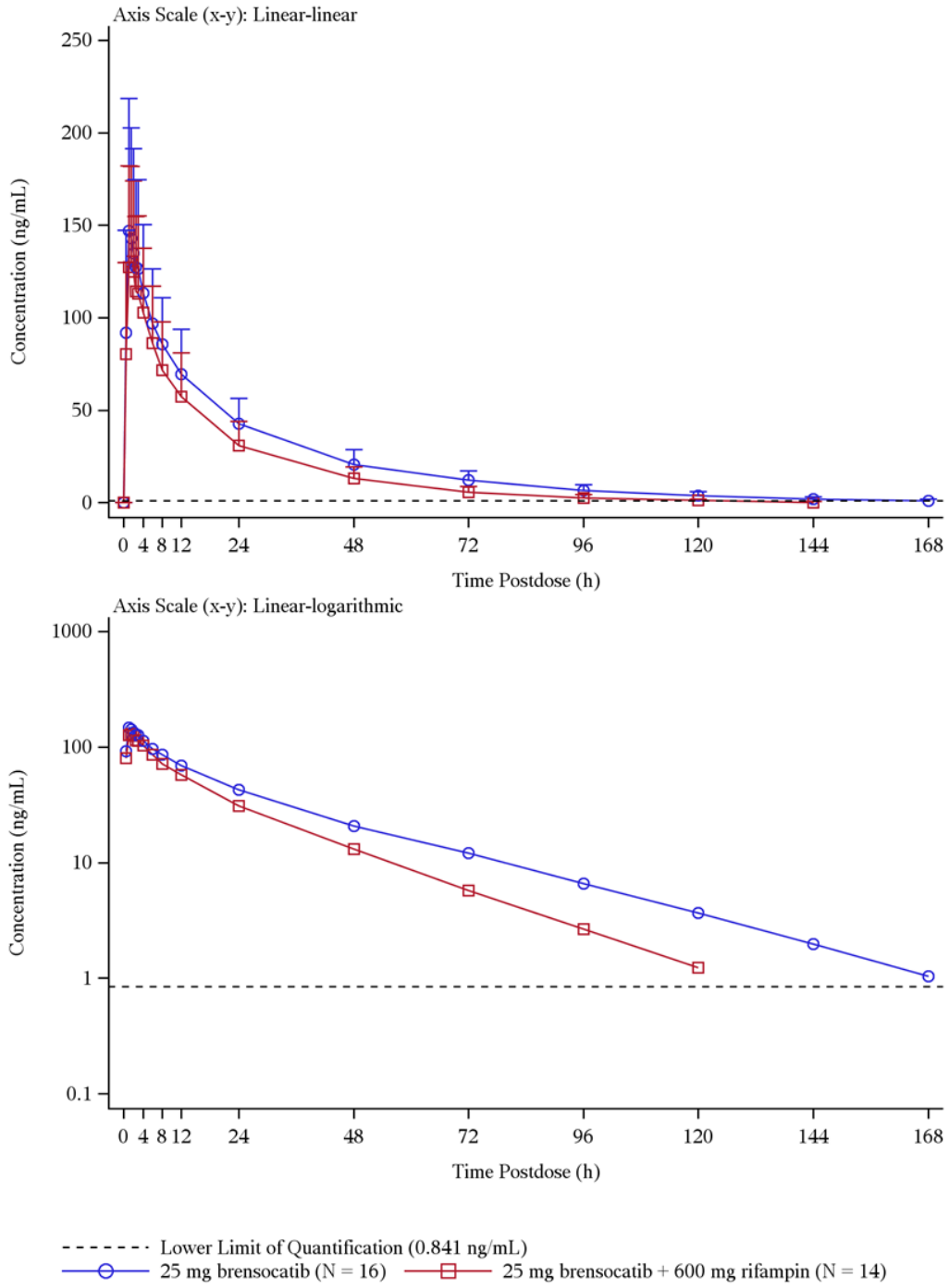


表 49: ブレンソカチブ単独の単回投与又はリファンピシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブ薬物動態パラメータの要約

Pharmacokinetic Population

Parameter	25 mg brensocatib (N = 16)	25 mg brensocatib + 600 mg rifampin (N = 14)
AUC_{tlast} (h*ng/mL)	3350 (35.0)	2390 (39.6)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	3430 (34.0)	2430 (39.0)
C_{max} (ng/mL)	164 (39.2)	141 (36.9)
t_{max} (h)	1.50 (0.583-6.00)	1.50 (0.617-3.92)
t_{last} (h)	168 (72.0-168)	120 (47.9-168)
$t_{1/2}$ (h)	27.2 (13.0)	20.5 (23.2)
CL/F (L/h)	8.24 (39.0)	13.3 (67.2)
V_z/F (L)	314 (30.5)	343 (33.6)
Ratio_AUC_{inf}	---	0.683 (19.4)
Ratio_AUC_{tlast}	---	0.683 (19.7)
Ratio_C_{max}	---	0.861 (21.5)

Arithmetic mean (arithmetic CV) statistics presented; for t_{max} and t_{last} median (minimum-maximum) statistics presented.
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;
AUC_{tlast} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration;
CL/F = total clearance after oral administration; C_{max} = maximum observed concentration;
CV = coefficient of variation (%); N = number of subjects; Ratio_AUC_{inf} = Test/Reference ratio of AUC from time of dosing to infinity; Ratio_AUC_{tlast} = Test/Reference ratio of AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration;
Ratio_C_{max} = Test/Reference ratio of Cmax; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half life; t_{last} = time of the last quantifiable concentration; t_{max} = time of the maximum observed concentration;
V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration
Reference: Table 14.2.1.2a
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000246379/dev/tables/t_pp_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 29JAN2024 Protocol Reference: INS1007-106

表 50: ブレンソカチブ単独の単回投与又はリファンピシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後の薬物動態パラメータ（薬物間相互作用評価）の統計解析

Pharmacokinetic Population

				Test versus Reference	
Parameter	**Treatment**	**n**	**GLSM**	**Ratio of GLSMs (90% CI)**	**Within-subject CV%**
AUC_{tlast} (h*ng/mL)	25 mg brensocatib (Reference)	16	3150	---	---
	25 mg brensocatib + 600 mg rifampin (Test)	14	2110	0.671 (0.606, 0.743)	15.4
AUC_{inf} (h*ng/mL)	25 mg brensocatib (Reference)	16	3240	---	---
	25 mg brensocatib + 600 mg rifampin (Test)	14	2170	0.670 (0.606, 0.741)	15.1
C_{max} (ng/mL)	25 mg brensocatib (Reference)	16	154	---	---
	25 mg brensocatib + 600 mg rifampin (Test)	14	130	0.846 (0.763, 0.938)	15.5
$t_{1/2}$ (h)	25 mg brensocatib (Reference)	16	27.0	---	---
	25 mg brensocatib + 600 mg rifampin (Test)	14	19.9	0.738 (0.675, 0.806)	13.4
$t_{1/2}$ (h)#	25 mg brensocatib (Reference)	14	27.2	---	---
	25 mg brensocatib + 600 mg rifampin (Test)	14	22.1	-6.38 (-7.85, -5.13)	---

The n, median, and Hodges-Lehmann estimate of median difference (90% CI).
Model: ln(parameter) = treatment + random error, with subject fitted as a random effect
The GLSMs, ratios of GLSMs, and corresponding CIs were obtained by taking the exponential of the LSMs, differences in LSMs, and corresponding CIs on the ln scale.
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{tlast} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least squares mean; ln = natural log; LSM = least square mean; n = number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life
Reference: Table 14.2.1.3a
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000246379/dev/tables/t_ddianal_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 29JAN2024 Protocol Reference: INS1007-106

ブレンソカチブは単回投与後、速やかに吸収され、二相性の消失プロファイルを示した。ブレンソカチブを単独投与した場合の C_{max}、AUC_{tlast}、AUC_{inf}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の算術平均値は、それぞれ 164 ng/mL、3350 h*ng/mL、3430 h*ng/mL、27.2 時間、8.24 L/h 及び 314 L であった。t_{max} の中央値は 1.50 時間であった。

絶食条件下の健康被験者にブレンソカチブをリファンピシンの定常状態曝露下で単回併用投与した場合の C_{max}、AUC_{tlast}、AUC_{inf}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の算術平均値は、それぞれ 141 ng/mL、2390 h*ng/mL、2430 h*ng/mL、20.5 時間、13.3 L/h 及び 343 L であった。t_{max} の中央値は 1.50 時間であった。

リファンピシンの前投与後及び投与継続中にブレンソカチブを投与した場合の C_{max}、AUC_{tlast} 及び AUC_{inf} の算術平均値は、それぞれ 141 ng/mL、2390 h*ng/mL 及び 2430 h*ng/mL であったのに対し、リファンピシン投与なしの場合は、それぞれ 164 ng/mL、3350 h*ng/mL 及び

3430 h*ng/mL であった。ブレンソカチブ単独の単回投与後又はリファンピシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブの t_{max} の中央値は同じ（1.50 時間）であった。ブレンソカチブの $t_{1/2}$（算術平均）は、ブレンソカチブ単独投与（27.2 時間）と比較してリファンピシン併用投与（20.5 時間）で短かった。

ブレンソカチブの CL/F（算術平均）は、ブレンソカチブ単独投与（8.24 L/h）と比較してリファンピシン併用投与（13.3 L/h）で高かった。V_z/F（算術平均）は、ブレンソカチブの単独投与とリファンピシンとの併用投与後で同程度であった（それぞれ 314 L 及び 343 L）。

統計解析及び GLSM 比に基づき、ブレンソカチブを単独投与した場合と比較して、リファンピシンとの併用投与では、ブレンソカチブの C_{max}、AUC_{tlast}、AUC_{inf}及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 15%、33%、33%及び 26%低下した。これらの結果の統計学的有意性は、C_{max}、AUC_{tlast}、AUC_{inf}及び $t_{1/2}$ の GLSM 比の 90%CI が生物学的同等性の許容範囲（0.80 ～ 1.25）から外れることで示された。

概して、幾何変動係数から評価すると、被験者内変動は 4 つの PK パラメータすべてにおいて低かった（13.4% ～ 15.5%）。

8.2.3.2. ブレンソカチブの薬物動態に対するエソメプラゾールの影響（パート 2）

ブレンソカチブの血漿中濃度を図 11 に、PK パラメータを表 51 に要約する。

ブレンソカチブ及びエソメプラゾールの薬物間相互作用評価の統計解析を表 52 に示す。

図 11:　ブレンソカチブ単独の単回投与又はエソメプラゾールの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブの血漿中濃度［算術平均（+SD）］

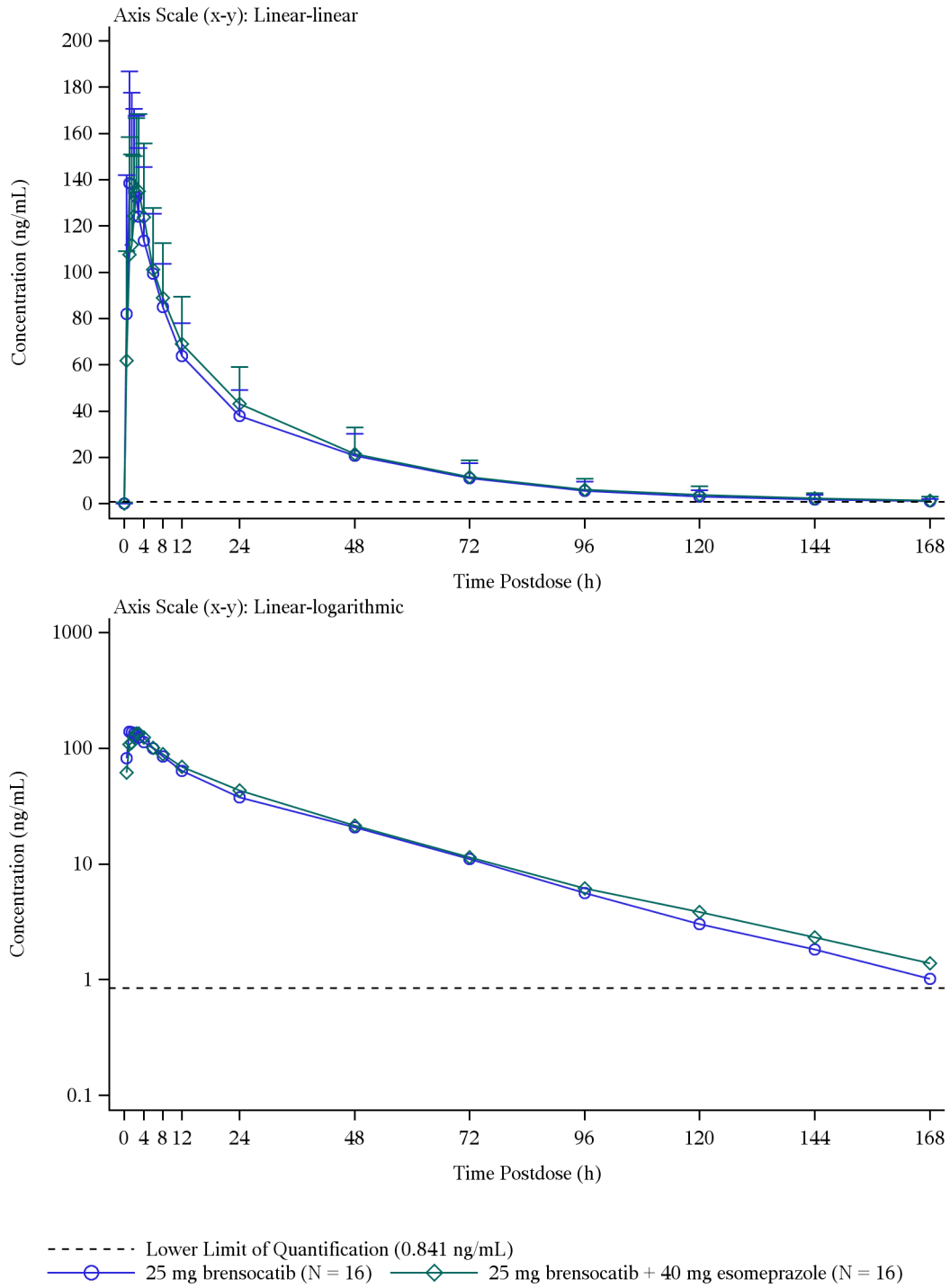


表 51: ブレンソカチブ単独の単回投与又はエソメプラゾールの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブ薬物動態パラメータの要約

Pharmacokinetic Population

Parameter	25 mg brensocatib (N = 16)	25 mg brensocatib + 40 mg esomeprazole (N = 16)
AUC_{tlast} (h*ng/mL)	3170 (32.4)	3360 (37.8)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	3230 (32.6)	3450 (38.8)
C_{max} (ng/mL)	160 (26.6)	152 (22.2)
t_{max} (h)	1.25 (0.500-4.00)	2.50 (0.500-4.00)
t_{last} (h)	168 (95.7-168)	168 (95.8-168)
$t_{1/2}$ (h)	25.3 (28.3)	26.8 (31.8)
CL/F (L/h)	8.74 (39.7)	8.42 (41.8)
V_z/F (L)	296 (27.6)	297 (29.1)
Ratio_AUC_{inf}	---	1.05 (8.3)
Ratio_AUC_{tlast}	---	1.05 (8.1)
Ratio_C_{max}	---	0.982 (21.7)

Arithmetic mean (arithmetic CV) statistics presented; for t_{max} and t_{last} median (minimum-maximum) statistics presented.
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity;
AUC_{tlast} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration;
CL/F = total clearance after oral administration; C_{max} = maximum observed concentration;
CV = coefficient of variation (%); N = number of subjects; Ratio_AUC_{inf} = Test/Reference ratio of AUC from time of dosing to infinity; Ratio_AUC_{tlast} = Test/Reference ratio of AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration;
Ratio_C_{max} = Test/Reference ratio of Cmax; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half life; t_{last} = time of the last quantifiable concentration; t_{max} = time of the maximum observed concentration;
V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration
Reference: Table 14.2.1.2b
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000246379/dev/tables/t_pp_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 29JAN2024 Protocol Reference: INS1007-106

表 52: ブレンソカチブ単独の単回投与又はエソメプラゾールの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後の薬物動態パラメータ（薬物間相互作用評価）の統計解析

Pharmacokinetic Population

				Test versus Reference	
Parameter	**Treatment**	**n**	**GLSM**	**Ratio of GLSMs (90% CI)**	**Within-subject CV%**
AUC_{tlast} (h*ng/mL)	25 mg brensocatib (Reference)	16	2990	---	---
	25 mg brensocatib + 40 mg esomeprazole (Test)	16	3140	1.05 (1.01, 1.08)	5.51
AUC_{inf} (h*ng/mL)	25 mg brensocatib (Reference)	16	3050	---	---
	25 mg brensocatib + 40 mg esomeprazole (Test)	16	3210	1.05 (1.01, 1.09)	5.64
C_{max} (ng/mL)	25 mg brensocatib (Reference)	16	154	---	---
	25 mg brensocatib + 40 mg esomeprazole (Test)	16	148	0.959 (0.868, 1.06)	16.2

Model: ln(parameter) = treatment + random error, with subject fitted as a random effect
The GLSMs, ratios of GLSMs, and corresponding CIs were obtained by taking the exponential of the LSMs, differences in LSMs, and corresponding CIs on the ln scale.
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{tlast} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); GLSM = geometric least squares mean; ln = natural log; LSM = least square mean; n = number of subjects with valid observations
Reference: Table 14.2.1.3b
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000246379/dev/tables/t_ddianal_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 29JAN2024 Protocol Reference: INS1007-106

ブレンソカチブを単回投与した場合のブレンソカチブの C_{max}、t_{max}、AUC_{tlast}、AUC_{inf}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の算術平均値は、それぞれ 160 ng/mL、3170 h*ng/mL、3230 h*ng/mL、25.3 時間、8.74 L/h 及び 296 L であった。t_{max} の中央値は 1.25 時間であった。

エソメプラゾールを 4 日間 QD で経口投与した後、Day 12 にブレンソカチブをエソメプラゾールと併用投与した場合のブレンソカチブの C_{max}、AUC_{tlast}、AUC_{inf}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の算術平均値は、それぞれ 152 ng/mL、3360 h*ng/mL、3450 h*ng/mL、26.8 時間、8.42 L/h 及び 297 L であり、ブレンソカチブを単独投与した場合と同程度であった。しかし、t_{max} の中央値はブレンソカチブ単独投与の 1.25 時間に対し、エソメプラゾール併用投与では 2.50 時間と、わずかに（1.25 時間）遅延した。

統計解析に基づくと、C_{max}、AUC_{tlast} 及び AUC_{inf} の GLSM 比と 90%CI は、ブレンソカチブ単独投与した場合と比較して、ブレンソカチブをエソメプラゾールと併用投与した場合、完全に生物学的同等性の許容範囲内［それぞれ 0.959（0.868 ～ 1.06）、1.05（1.01 ～ 1.08）及び 1.05（1.01 ～ 1.09）］であった。すべての PK パラメータの被験者内変動は小さかった（5.51% ～ 16.2%）。

8.2.4. 薬力学的特性

該当なし

8.2.5. 有効性

該当なし

8.2.6. 安全性

8.2.6.1. 治験薬の曝露状況

パート 1 では、被験者 14 例にブレンソカチブ合計 50 mg（Day 1 及び Day 17 に 25 mg を単回投与）、リファンピシン合計 9600 mg（Day 8 ～ 23 に 600 mg QD）を投与した。パート 1 の 16 例中 2 例が投与を中止し、このうち 1 例は Day 1 にブレンソカチブ 25 mg の単回投与、リファンピシン合計 5400 mg（Day 8 ～ 16 に 600 mg QD）の投与を受け、もう 1 例は Day 1 にブレンソカチブ 25 mg の単回投与のみを受けた。

パート 2 では、被験者 16 例にブレンソカチブ合計 50 mg（Day 1 及び Day 12 に 25 mg を単回投与）及びエソメプラゾール合計 200 mg（Day 8 ～ 12 に 40 mg QD）を投与した。

8.2.6.2. 有害事象

パート 1 及びパート 2 の安全性解析対象集団の TEAE の要約を、それぞれ表 53 及び表 54 に示す。

パート 1 全体で、16 例中 4 例（25.0%）に計 9 件の非重篤な TEAE が発現し、重症度はいずれも軽度であった。9 件の TEAE のうち、2 件はブレンソカチブ単独投与後、6 件はリファンピシンの QD 投与後、1 件はブレンソカチブとリファンピシン投与後に発現した。ブレンソカチブと関連ありと判断された TEAE はなかったが、治験担当医師により 1 件の TEAE（消化不良）がリファンピシンと関連ありと判断された。

パート 2 全体で、16 例中 1 例（6.3%）に 1 件の非重篤な TEAE が発現し、重症度は軽度であった。TEAE はエソメプラゾール QD 投与後に発現し、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

表 53: 治験薬投与下で発現した有害事象の要約：パート 1

Safety Population

	25 mg brensocatib (N = 16)	600 mg rifampin QD (N = 15)	25 mg brensocatib + 600 mg rifampin (N = 14)	Overall (N = 16)
TEAEs				
Overall	2 (12.5%) [2]	3 (20.0%) [6]	1 (7.1%) [1]	4 (25.0%) [9]
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Mild	2 (12.5%) [2]	3 (20.0%) [6]	1 (7.1%) [1]	4 (25.0%) [9]
Moderate	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs (brensocatib)				
Overall	---	---	---	---
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Mild	---	---	---	---
Moderate	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs (rifampin)				
Overall	---	1 (6.7%) [1]	---	1 (6.3%) [1]
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Mild	---	1 (6.7%) [1]	---	1 (6.3%) [1]
Moderate	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---

The nS (%) [nE] statistics presented.
A TEAE was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of possibly related or related to the study treatment, as determined by the investigator.
Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1 TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
Abbreviations: nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)

Reference: Table 14.3.1.1a
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000246379/dev/tables/t_aea_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 29JAN2024 Protocol Reference: INS1007-106

表 54: 治験薬投与下で発現した有害事象の要約：パート 2

Safety Population

	25 mg brensocatib (N = 16)	40 mg esomeprazole QD (N = 16)	25 mg brensocatib + 40 mg esomeprazole (N = 16)	Overall (N = 16)
TEAEs				
Overall	---	1 (6.3%) [1]	---	1 (6.3%) [1]
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Mild	---	1 (6.3%) [1]	---	1 (6.3%) [1]
Moderate	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs (brensocatib)				
Overall	---	---	---	---
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Mild	---	---	---	---
Moderate	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs (esomeprazole)				
Overall	---	---	---	---
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Mild	---	---	---	---
Moderate	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---

The nS (%) [nE] statistics presented.
A TEAE was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of possibly related or related to the study treatment, as determined by the investigator.
Where a subject experienced multiple TEAEs with the same preferred term for the same treatment, this was counted as 1

TEAE for that treatment under the maximum severity recorded.
Abbreviations: nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Reference: Table 14.3.1.1b
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000246379/dev/tables/t_aea_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 29JAN2024 Protocol Reference: INS1007-106

パート 1 及びパート 2 の因果関係を問わない TEAE を SOC 及び PT 別にそれぞれ表 55 及び表 56 に要約する。パート 1 の治験薬と関連のある TEAE を SOC 及び PT 別に表 57 に要約する。パート 2 では、治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった。

パート 1 の因果関係を問わない TEAE について、全体で最も多く報告された SOC は「胃腸障害」であった［16 例中 2 例（12.5%）］。被験者 1 例に、リファンピシンに関連する軽度の消化不良の TEAE が 1 件発現した。その他の SOC はすべて 1 例のみで報告され、治験薬と関連なしと判断された。

パート 2 では、16 例中 1 例（6.3%）のみに神経系障害の錯感覚の TEAE が発現し、治験薬と関連なしと判断された。

本試験のパート 1 及びパート 2 全体で、16 例中 1 例（6.3%）より多く報告された PT はなかった。

表 55: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した有害事象の要約：パート 1

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	25 mg brensocatib (N = 16)	600 mg rifampin QD (N = 15)	25 mg brensocatib + 600 mg rifampin (N = 14)	Overall (N = 16)
全体	2 (12.5%)	3 (20.0%)	1 (7.1%)	4 (25.0%)
胃腸障害	---	2 (13.3%)	---	2 (12.5%)
便秘	---	1 (6.7%)	---	1 (6.3%)
消化不良	---	1 (6.7%)	---	1 (6.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (6.3%)	---	---	1 (6.3%)
血小板増加症	1 (6.3%)	---	---	1 (6.3%)
眼障害	---	1 (6.7%)	---	1 (6.3%)
眼瞼痙攣	---	1 (6.7%)	---	1 (6.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	---	1 (6.7%)	---	1 (6.3%)
疲労	---	1 (6.7%)	---	1 (6.3%)
傷害、中毒および処置合併症	---	1 (6.7%)	---	1 (6.3%)
口腔挫傷	---	1 (6.7%)	---	1 (6.3%)
精神障害	1 (6.3%)	1 (6.7%)	---	1 (6.3%)
錯乱状態	---	1 (6.7%)	---	1 (6.3%)
易刺激性	1 (6.3%)	---	---	1 (6.3%)

System Organ Class Preferred Term	25 mg brensocatib (N = 16)	600 mg rifampin QD (N = 15)	25 mg brensocatib + 600 mg rifampin (N = 14)	Overall (N = 16)
皮膚および皮下組織障害	---	---	1 (7.1%)	1 (6.3%)
毛孔拡大腫	---	---	1 (7.1%)	1 (6.3%)

Adverse events were coded using the MedDRA Version 26.0.
A TEAE was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Reference: Table 14.3.1.2a
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000246379/dev/tables/t_aeb_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 29JAN2024 Protocol Reference: INS1007-106

表 56: SOC 及び PT 別の治療下で発現した有害事象の要約 - パート 2

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	25 mg brensocatib (N = 16)	40 mg esomeprazole QD (N = 16)	25 mg brensocatib + 40 mg esomeprazole (N = 16)	Overall (N = 16)
全体	---	1 (6.3%)	---	1 (6.3%)
神経系障害	---	1 (6.3%)	---	1 (6.3%)
錯感覚	---	1 (6.3%)	---	1 (6.3%)

Adverse events were coded using the MedDRA Version 26.0.
A TEAE was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Reference: Table 14.3.1.2b
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000246379/dev/tables/t_aeb_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 29JAN2024 Protocol Reference: INS1007-106

表 57: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した治験薬と関連のある有害事象の要約：パート 1

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	25 mg brensocatib (N = 16)	600 mg rifampin QD (N = 15)	25 mg brensocatib + 600 mg rifampin (N = 14)	Overall (N = 16)
全体	---	1 (6.7%)	---	1 (6.3%)
胃腸障害	---	1 (6.7%)	---	1 (6.3%)
消化不良	---	1 (6.7%)	---	1 (6.3%)

Adverse events were coded using the MedDRA Version 26.0.
A TEAE was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of possibly related or related to the study treatment, as determined by the investigator.
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)

Reference: Table 14.3.1.3.2a
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000246379/dev/tables/t_aeb_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 29JAN2024 Protocol Reference: INS1007-106

8.2.6.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

試験期間中、死亡、SAE 又は重大な TEAE は発現しなかった。

8.2.6.4. 臨床検査値

試験期間中、生化学的検査、血液学的検査、尿検査の平均値や個々の被験者のデータに投与に関連した傾向は見られなかった。

個々の被験者のいくつかの臨床検査値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のものであり、単一の時点で発現したものであった。

8.2.6.5. バイタルサイン

平均又は個々の被験者の仰臥位収縮期血圧／拡張期血圧、仰臥位脈拍数、口腔体温に、投与に関連した傾向は認められなかった。

一部の被験者では、血圧及び脈拍数に一過性の変化が単一の時点で認められたが、これらの所見はいずれも臨床的に意義があるものではなかった。

体重はスクリーニング及び Day -1 の測定値で概ね一貫していた。

8.2.6.6. 心電図

平均値又は個々の被験者の 12 誘導 ECG パラメータに投与に関連した傾向は見られなかった。

一部の被験者では、ECG パラメータに一過性の変化が単一の時点で認められたが、これらの所見はいずれも臨床的に意義があるものではなかった。全被験者の心電図には異常所見もあったが、臨床的に意義があるものはなかった。

パート 1 において、QTcF が 450 ms を上回った又はベースラインからの QTcF 延長が 30 ms を上回った被験者はいなかった。パート 2 において、QTcF 値が 450 ms を上回った被験者はおらず、QTcF がベースラインから 34 ms 延長した被験者 1 例（臨床的に重要ではないと判断された）を除いて、ベースラインからの QTcF 延長が 30 ms を上回った被験者はいなかった。

8.2.6.7. その他の安全性評価項目

試験期間中に実施した身体検査では、臨床的に重要な所見は認められなかった。

8.3. 結論

- 健康被験者にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与した後のブレンソカチブは速やかに経口吸収され、二相性の消失を示した。
- ブレンソカチブをリファンピシンの定常状態曝露下で投与した場合、C_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 15%、33%、26%低下したが、t_{max} は変化しなかった。このことは、誘導された

CYP3A 及び P-gp 活性がブレンソカチブの経口吸収速度に及ぼす影響は軽微であるが、ブレンソカチブの消失速度を速め、全身曝露量を低下させることを示している。

- 制酸剤であるエソメプラゾールの併用投与は、ブレンソカチブの曝露量（C_{max}、AUC）及びブレンソカチブの体内動態（$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F）に影響を及ぼさなかったが、吸収速度（t_{max}）はわずかに延長した。
- エソメプラゾール併用の有無にかかわらず、C_{max}、AUC_{tlast} 及び AUC_{inf} の GLSM 及びその 90%CI は生物学的同等性の許容範囲（0.80 ～ 1.25）内であり、胃内 pH の上昇がブレンソカチブの経口吸収及び全身曝露量に影響しないことが示唆された。
- ブレンソカチブは、単独投与においてもリファンピシン又はエソメプラゾールとの併用投与においても安全かつ忍容性良好であった。TEAE は、本試験の両パートで軽度かつ一過性であった。本試験のいずれのパートでも、SAE、重度の AE 又は死亡は報告されなかった。本試験のいずれのパートにおいても、臨床検査値、バイタルサイン、ECG、身体検査に臨床的に重要な所見又は傾向は認められなかった。

8.4. 付録

該当なし

9. INS1007-109 試験（評価資料）

9.1. 試験の概要

治験の標題	健康被験者を対象に、強力な CYP3A4 阻害剤であるクラリスロマイシンがブレンソカチブの薬物動態に及ぼす影響を検討する、第 I 相、非盲検、固定順序試験
治験実施施設数及び実施国	1 施設（米国）
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2023 年 7 月 28 日 最後の被験者の最終観察日：2023 年 10 月 9 日
開発の相	第 I 相
目的	**主要目的：** ブレンソカチブ単回投与時の PK に対するクラリスロマイシンの影響を評価する。 **副次目的：** 単独又はクラリスロマイシンとの併用でブレンソカチブを単回経口投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。
治験方法	本試験は、健康被験者を対象としてブレンソカチブ単回投与の PK に対するクラリスロマイシン併用投与の影響を検討する、非盲検、固定順序試験であった。 初回投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを行い、適格性を評価した。被験者は Day -1 に治験実施施設に入院し、Day 20 に退院した。退院から 7（±1）日後に、安全性評価のための電話で追跡調査を行った。 全被験者は以下の投与を受けた。 • Day 1：一晩（8 時間以上）絶食後にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与 • Day 8 ～ 12：クラリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回（BID、12 時間ごと）、毎日ほぼ同じ時刻に食事とともに経口投与 • Day 13：一晩（8 時間以上）絶食後の朝に、ブレンソカチブ 25 mg の単回経口投与に、クラリスロマイシン 500 mg を併用経口投与。クラリスロマイシン 500 mg の 2 回目は食事とともに投

	与可能とし、午前の投与から 12 時間後に実施した。クラリスロマイシンの投与は、Day 8 ～ 12 とほぼ同じ時刻に実施した。 • Day 14 ～ 19：クラリスロマイシン 500 mg BID（12 時間ごと）を Day 8 ～ 12 とほぼ同じ時刻に食事とともに経口投与。
被験者数	計画時：20 例 解析時：22 例（安全性及び PK 解析対象集団）
診断及び主要な組入れ基準	治験実施計画書の選択／除外基準に従い、18 ～ 65 歳、BMI が 18.0 ～ 32.0 kg/m^2 の健康な男性又は妊娠する可能性のない女性被験者を適格とした。
被験薬、用量及び投与方法	ブレンソカチブ 25 mg 錠を約 240 mL の水とともに経口投与した。 市販のクラリスロマイシン 500 mg 錠を約 240 mL の水とともに経口投与した。ブレンソカチブとクラリスロマイシンを同時投与する場合、水は両剤で 240 mL のみとした。
投与期間	Day 1 及び Day 13 にブレンソカチブ 25 mg を各被験者に単回経口投与した。 Day 8 ～ 19 まで、各被験者にクラリスロマイシン 500 mg BID を経口投与した。 各被験者の試験参加期間（スクリーニングから電話による追跡調査まで）は、合計で約 8 週間の予定とした。
対照薬、用量及び投与方法	該当なし
評価項目	主要評価項目： • ブレンソカチブの主要血漿中 PK パラメータ：AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、$t_{1/2}$ • ブレンソカチブの副次血漿中 PK パラメータ：T_{max}、CL/F、V_z/F 副次評価項目： • AE 発現頻度及び重症度 • 臨床検査値のベースラインからの変化量（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査） • 12 誘導 ECG パラメータのベースラインからの変化量

	• バイタルサインのベースラインからの変化量 • 身体検査所見のベースラインからの変化
統計手法	**薬物動態：** ブレンソカチブ 25 mg とクラリスロマイシン 500 mg BID の併用投与（被験薬群）とブレンソカチブ 25 mg（対照薬群）を比較し、ブレンソカチブの PK に対する薬物間相互作用の可能性を統計解析により検討した。血漿中ブレンソカチブの自然対数変換した AUC_{tlast}、AUC_{inf} 及び C_{max} を、混合モデルを用いてそれぞれ解析した。このモデルには、固定効果として実際の投与、及びランダム効果として被験者を含めた。各 PK パラメータについて、各投与群の LS 平均、群間の LS 平均の差及び対応する 90% CI を個別に算出した。これらの値を逆変換し、GLSM、GLSM 比、及び対応する 90% CI を算出した。GLSM 比（被験薬群 vs 対照薬群）の 90% CI が事前に規定した許容範囲（0.8000 ～ 1.2500）内に完全に含まれている場合に、薬物間相互作用はないと結論付けた。この手順は、Schuirmann の 2 回の片側検定（有意水準 0.05）と同等であった。見かけの $t_{1/2}$ は、Wilcoxon 符号付き順位和検定を用いて解析した。 **安全性：** すべての AE を一覧にした。TEAE は、投与中若しくは投与後に発現、又は投与前に発現していたが投与後に重症度が悪化した AE と定義した。TEAE／治験薬と関連のある TEAE が発現した被験者数（頻度）を投与群別に要約し、TEAE／治験薬と関連のある TEAE の件数（すべての AE、SAE、中止に至った AE、及び死亡に至った AE）を重症度別及び投与群別に要約した。また、TEAE／治験薬と関連のある TEAE が発現した被験者数（頻度）を、投与群及び MedDRA の SOC 及び PT 別に要約した。 すべての臨床検査パラメータ及びベースラインからの変化量を一覧に示し、臨床基準値範囲外の値にはフラグを付けた。個々の被験者の値が臨床基準値範囲外であったパラメータは、別途一覧に示した。生化学的検査及び血液学的検査パラメータ、並びにベースラインからの変化について、投与時点別に要約表及び箱ひげ図を示した。 すべてのバイタルサイン及び 12 誘導 ECG パラメータ並びにそれらのベースラインからの変化量を一覧にした。臨床基準値範囲外の値にはフラグを付けた。すべてのバイタルサイン及び 12 誘導 ECG パ

	ラメータ並びに該当するベースラインからの変化量について、投与時点別に要約表及び箱ひげ図を示した。 その他のすべての安全性及び忍容性評価データ（病歴データを除く）は一覧にするのみとした。
被験者数の設定根拠	16 例が試験を完了できるよう、最大 22 例を組み入れることとした。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

9.2. 試験の結果

9.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団

全被験者集団には、同意説明文書に署名し、治験実施計画書に従って治験評価をデータベースに記録した全被験者を含めた。

安全性解析対象集団には、治験薬（ブレンソカチブ又はクラリスロマイシン）の投与を 1 回以上受けた全被験者を含めた。

PK 解析対象集団には、ブレンソカチブの投与を 1 回以上受け、評価可能なブレンソカチブの PK 濃度が 1 回以上得られた全被験者を含めた。

全体で 22 例が登録され、試験を完了した。22 例全例がブレンソカチブの投与を 1 回以上、クラリスロマイシンの投与を 1 回以上完了し、かつブレンソカチブとクラリスロマイシンの併用投与を受けた。

9.2.2. 人口統計学的特性

男性が 20 例、女性が 2 例であり、平均年齢は 44.0 歳（範囲：22 ～ 61 歳）、平均 BMI は 26.25 kg/m^2（範囲：20.6 ～ 30.7 kg/m^2）であった。22 例中 10 例（45.5%）が白人、9 例（40.9%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例（4.5%）がアメリカンインディアン又はアラスカ先住民、1 例（4.5%）がアジア人、1 例（4.5%）がその他であった。3 例（13.6%）がヒスパニック又はラテン系であった（表 58）。

表 58: スクリーニング時の人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）

Demographic	**Overall (N = 22)**
Age (years)	44.0 (12.12)
Sex	
Male	20 (90.9%)
Female	2 (9.1%)
Race	
White	10 (45.5%)
Black or African American	9 (40.9%)

Demographic	Overall (N = 22)
American Indian or Alaska Native	1 (4.5%)
Asian	1 (4.5%)
Other	1 (4.5%)
Ethnicity	
Not Hispanic or Latino	19 (86.4%)
Hispanic or Latino	3 (13.6%)
Height (cm)	174.78 (7.381)
Body Weight (kg)	80.47 (10.538)
Body Mass Index (kg/m^2)	26.25 (2.241)

For continuous data, mean (SD) statistics presented; for categorical data, n (%) statistics presented.
Treatment Sequence: 25 mg Brensocatib (Day 1) / 500 mg Clarithromycin BID (Days 8 to 12) / 25 mg Brensocatib + 500 mg Clarithromycin BID (Day 13) / 500 mg Clarithromycin BID (Days 14 to 19).
Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m)^2
Abbreviations: BID = twice daily; n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects; SD = standard deviation; % = percentage of subjects with valid observations (n/N×100)
Reference: Table 14.1.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000249598/dev/tables/t_dm_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 28FEB2024 Protocol Reference: INS1007-109

9.2.3. 薬物動態

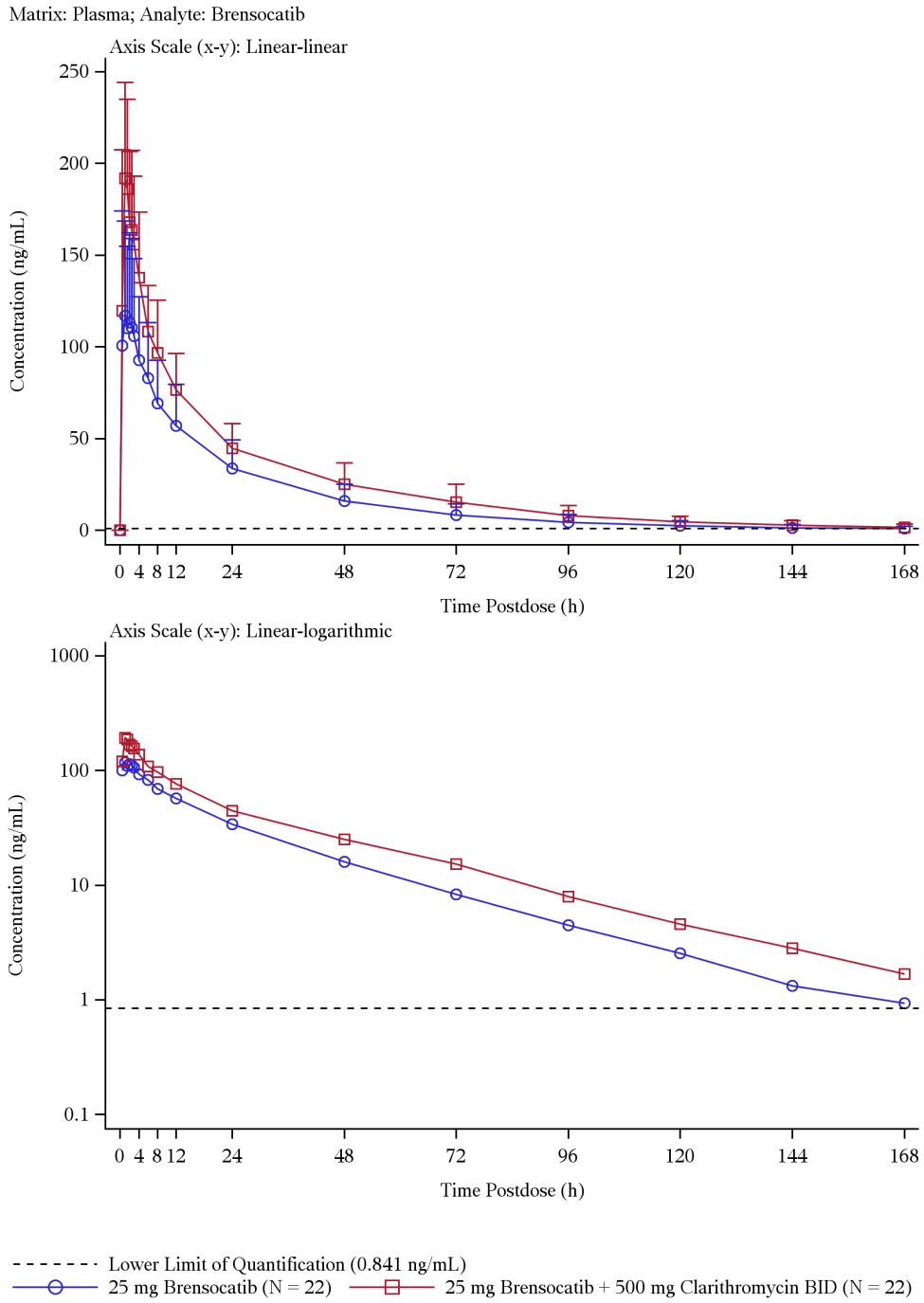
ブレンソカチブの血漿中濃度の全プロファイルを図 10 に、24 時間のプロファイルを図 13 に示す。ブレンソカチブの PK パラメータを表 59 に要約する。

ブレンソカチブ単独の単回経口投与後、ブレンソカチブは速やかに吸収され、二相性の消失プロファイルを示した。ブレンソカチブの C_{max}、AUC_{tlast}、AUC_{inf}、$t_{1/2}$ の算術平均値、見かけの CL/F 及び見かけの V_z/F 値は、それぞれ 136 ng/mL、2660 h*ng/mL、2720 h*ng/mL、25.0 時間、11.4 L/h 及び 370 L であった。T_{max} の中央値は 1.52 時間であった。

クラリスロマイシンの定常状態曝露下でブレンソカチブを単回投与した場合のブレンソカチブの全身曝露量（C_{max}、AUC_{tlast}、AUC_{inf}）はクラリスロマイシン曝露下でより高く（それぞれ 213 ng/mL、3920 h*ng/mL、4010 h*ng/mL）、$t_{1/2}$ は 29.0 時間長くなり、CL/F 及び V_z/F はそれに応じて低下した（それぞれ 6.93 L/h 及び 280 L）が、T_{max} は比較的影響を受けなかった（1.00 時間）。

図 12: ブレンソカチブ単独の単回投与又はクラリスロマイシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブの血漿中濃度（算術平均）［線形（+SD）及び片対数スケール］

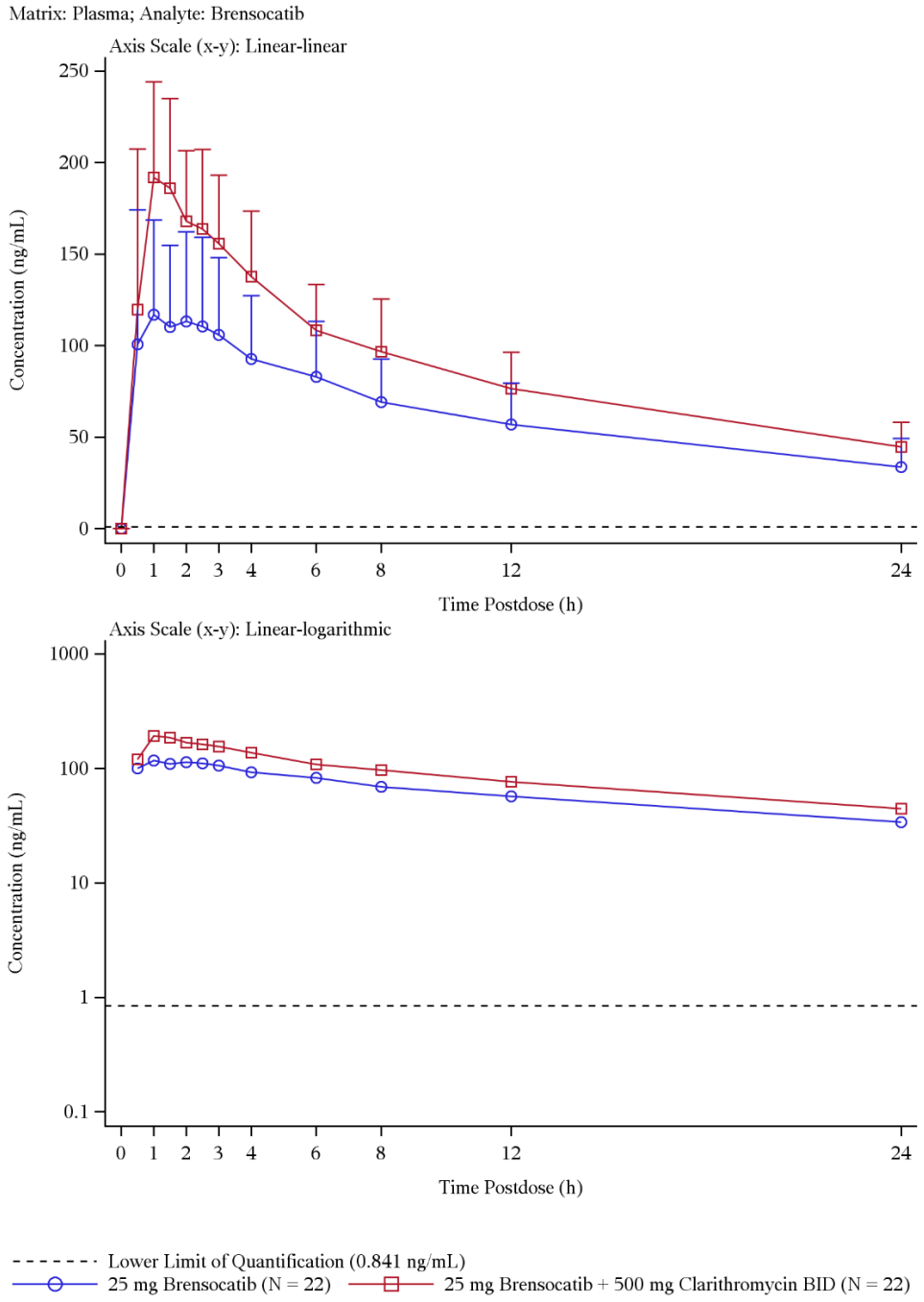
Pharmacokinetic Population



BID = twice daily; N = number of subjects; SD = standard deviation
Reference: Table 14.2.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000249598/dev/figures/f_pcmean_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 28FEB2024 Protocol Reference: INS1007-109

図 13: ブレンソカチブ単独の単回投与又はクラリスロマイシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブの 24 時間にわたる血漿中濃度（算術平均）［線形（+SD）及び片対数スケール］

Pharmacokinetic Population



BID = twice daily; N = number of subjects; SD = standard deviation
Reference: Table 14.2.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000249598/dev/figures/f_pcmean_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 28FEB2024 Protocol Reference: INS1007-109

表 59: ブレンソカチブ単独の単回投与又はクラリスロマイシンの定常状態曝露下における ブレンソカチブ単回投与後のブレンソカチブ薬物動態パラメータの要約

Pharmacokinetic Population

Parameter	25 mg Brensocatib (N = 22)	25 mg Brensocatib + 500 mg Clarithromycin BID (N = 22)
AUC_{tlast} (h*ng/mL)	2660 (48.0)	3920 (35.5)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	2720 (48.5)	4010 (36.6)
C_{max} (ng/mL)	136 (44.6)	213 (23.9)
T_{max} (h)	1.52 (0.500-6.00)	1.00 (0.500-3.00)
T_{last} (h)	144 (72.0-168)	168 (119-168)
$t_{1/2}$ (h)	25.0 (29.1)	29.0 (17.6)
CL/F (L/h)	11.4 (47.4)	6.93 (31.3)
V_z/F (L)	370 (31.9)	280 (25.8)

Arithmetic Mean (arithmetic CV) statistics presented; for T_{max} and T_{last}, median (minimum-maximum) statistics presented.
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{tlast} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); N = number of subjects; T_{max} = time of the maximum observed concentration; T_{last} = time of the last quantifiable concentration; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; CL/F = apparent total clearance; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.
Reference: Table 14.2.1.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000249598/dev/tables/t_pp_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 28FEB2024 Protocol Reference: INS1007-109

統計解析及び GLSM 比に基づくと、ブレンソカチブをクラリスロマイシンと併用投与した場合の AUC_{tlast}、AUC_{inf} 及び C_{max} は、ブレンソカチブを単独投与した場合と比較してそれぞれ平均 56%、56%及び 68%高かった。これらの結果の統計学的有意性は、GLSM 比と 90% CI が事前に規定した生物学的同等性の許容範囲（0.80 ～ 1.25）外であった［それぞれ 1.558（1.456 ～ 1.668）、1.555（1.455 ～ 1.662）及び 1.675（1.501 ～ 1.870）］ことにより示された。$t_{1/2}$ 中央値の差についても、ブレンソカチブをクラリスロマイシンと併用投与した場合に 4 時間の延長を示し、90%CI は 2.486 ～ 5.402 であった（表 60）。

概して、幾何 CV%からの評価では、被験者内変動は C_{max} で中程度（21.4%）、AUC_{tlast} 及び AUC_{inf} パラメータで低値（約 13%）であった（表 60）。

表 60: ブレンソカチブ単独の単回投与又はクラリスロマイシンの定常状態曝露下におけるブレンソカチブ単回投与後の薬物動態パラメータ（薬物間相互作用評価）の統計解析（PK 解析対象集団）

				Test versus Reference	
Parameter	**Treatment**	**n**	**GLSM**	**Ratio of GLSMs (90% CI)**	**Within-subject CV**
AUC_{tlast} (h*ng/mL)	25 mg Brensocatib (Reference)	22	2390	---	---
	25 mg Brensocatib + 500 mg Clarithromycin BID (Test)	22	3720	1.558 (1.456, 1.668)	13.1
AUC_{inf} (h*ng/mL)	25 mg Brensocatib (Reference)	22	2440	---	---
	25 mg Brensocatib + 500 mg Clarithromycin BID (Test)	22	3800	1.555 (1.455, 1.662)	12.9
C_{max} (ng/mL)	25 mg Brensocatib (Reference)	22	124	---	---
	25 mg Brensocatib + 500 mg Clarithromycin BID (Test)	22	207	1.675 (1.501, 1.870)	21.4
$t_{1/2}$ (h)#	25 mg Brensocatib (Reference)	22	24.8	---	---
	25 mg Brensocatib + 500 mg Clarithromycin BID (Test)	22	28.2	4.118 (2.486, 5.402)	---

The n, median, and Hodges-Lehmann estimate of median difference (90% CI) from the Wilcoxon signed-rank test presented.
Model: ln(parameter) = treatment + subject + random error, with subject fitted as a random effect
The GLSMs, ratios of GLSMs, and corresponding CIs were obtained by taking the exponential of the LSMs, differences in LSMs, and corresponding CIs on the ln scale.
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{tlast} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; BID = twice daily; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; GLSM = geometric least squares mean; ln = natural log; LSM = least squares mean; n = number of subjects; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life
Reference: Table 14.2.1.3
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000249598/dev/tables/t_pkanal_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 28FEB2024 Protocol Reference: INS1007-109

9.2.4. 薬力学的特性

該当なし

9.2.5. 有効性

該当なし

9.2.6. 安全性

9.2.6.1. 治験薬の曝露状況

全被験者（22 例）にブレンソカチブ合計 50 mg（Day 1 及び Day 13 に 25 mg を単回投与）及びクラリスロマイシン合計 12000 mg（Day 8 ～ 19 に 500 mg BID）を投与した。

9.2.6.2. 有害事象

安全性解析対象集団の TEAE の要約を表 61 に示す。全体で、22 例中 3 例（13.6%）に計 4 件の非重篤な TEAE が発現し、いずれも重症度は軽度であった。

4 件の TEAE のうち 1 件はブレンソカチブ単独投与後に発現し、3 件はクラリスロマイシンの単独 BID 投与後に発現した。

ブレンソカチブと関連ありと判断された TEAE はなかった。クラリスロマイシン単独 BID 投与後に発現した 3 件の TEAE 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。

表 61: 治験薬投与下で発現した有害事象の要約

Safety Population

	25 mg Brensocatib (N = 22)	**500 mg Clarithromycin BID (N = 22)**	**25 mg Brensocatib + 500 mg Clarithromycin BID (N = 22)**	**Overall (N = 22)**
TEAEs				
Overall	1 (4.5%) [1]	2 (9.1%) [3]	---	3 (13.6%) [4]
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Mild	1 (4.5%) [1]	2 (9.1%) [3]	---	3 (13.6%) [4]
Moderate	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs (Brensocatib)				
Overall	---	---	---	---
Serious	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Mild	---	---	---	---
Moderate	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs (Clarithromycin)				
Overall	---	2 (9.1%) [3]	---	2 (9.1%) [3]
Serious	---	---	---	---

	25 mg Brensocatib (N = 22)	500 mg Clarithromycin BID (N = 22)	25 mg Brensocatib + 500 mg Clarithromycin BID (N = 22)	Overall (N = 22)
Leading to Discontinuation	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---
Severity				
Mild	---	2 (9.1%) [3]	---	2 (9.1%) [3]
Moderate	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---

The nS (%) [nE] statistics presented.
A TEAE occurring during or after Day 1 dosing and prior to Day 8 dosing was assigned to '25 mg Brensocatib'; during or after Day 8 dosing and prior to Day 13 dosing to '500 mg Clarithromycin BID'; and during or after Day 13 dosing to '25 mg Brensocatib + 500 mg Clarithromycin BID'.
A TEAE was defined as an adverse event that started during or after the first dose, or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of possibly related or related to the study treatment, as determined by the investigator.
Abbreviations: BID = twice daily; nE = number of adverse events; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Reference: Table 14.3.1.1
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000249598/dev/tables/t_aea_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 28FEB2024 Protocol Reference: INS1007-109

安全性解析対象集団について、因果関係を問わない TEAE を SOC 及び PT 別に表 62 に要約する。安全性解析対象集団について、クラリスロマイシンに関連するすべての TEAE を SOC 及び PT 別に表 63 に要約する。

報告された TEAE の SOC は、「胃腸障害」［2 例（9.1%）］、「先天性、家族性及び遺伝性障害」［1 例（4.5%）］及び「神経系障害」［1 例（4.5%）］（表 62）であった。

報告された TEAE の PT は下痢、悪心、ジルベール症候群及び味覚不全であり、いずれも各 1 例（4.5%）のみに発現した（表 62）。

下痢、悪心及び味覚不全の TEAE はクラリスロマイシンと関連ありと判断され（表 63）、ブレンソカチブと関連ありと判断された TEAE はなかった。

被験者 1 例（3[redacted] 歳男性）は、クラリスロマイシン初回投与前の Day 8 に総ビリルビン値が 1.3 mg/dL（基準値：0.0 ～ 1.2 mg/dL）、間接ビリルビン値が 1.02 mg/dL（基準値：0.10 ～ 0.80 mg/dL）に上昇していた。スクリーニング時及び Day 1 にジルベール症候群の徴候はなく、総ビリルビン値はそれぞれ 0.4 mg/dL 及び 0.3 mg/dL であった。そのため、ジルベール症候群の TEAE は Day 8 から発現したとされた。総ビリルビン値及び間接ビリルビン値は、Day 20 で退院するまで持続的に上昇していたが（それぞれ 1.5 mg/dL 及び 1.2 mg/dL）、9 日後にはそれぞれ 0.4 mg/dL 及び 0.25 mg/dL と基準値の範囲内に戻った。また、被験者のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、直接ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼ濃度はすべて、スクリーニング時、Day 1 及び治験期間を通してそれぞれの基準値の範囲内であった。

表 62: SOC 及び PT 別の治験薬投与下で発現した有害事象の要約

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	25 mg Brensocatib (N = 22)	500 mg Clarithromycin BID (N = 22)	25 mg Brensocatib + 500 mg Clarithromycin BID (N = 22)	Overall (N = 22)
全体	1 (4.5%)	2 (9.1%)	---	3 (13.6%)
胃腸障害	---	2 (9.1%)	---	2 (9.1%)
下痢	---	1 (4.5%)	---	1 (4.5%)
悪心	---	1 (4.5%)	---	1 (4.5%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (4.5%)	---	---	1 (4.5%)
ジルベール症候群	1 (4.5%)	---	---	1 (4.5%)
神経系障害	---	1 (4.5%)	---	1 (4.5%)
味覚不全	---	1 (4.5%)	---	1 (4.5%)

The nS (%) statistics presented.
A TEAE occurring during or after Day 1 dosing and prior to Day 8 dosing was assigned to '25 mg Brensocatib'; during or after Day 8 dosing and prior to Day 13 dosing to '500 mg Clarithromycin BID'; and during or after Day 13 dosing to '25 mg Brensocatib + 500 mg Clarithromycin BID'.
Adverse events were coded using the MedDRA Version 26.0.
A TEAE was defined as an adverse event that started during or after the first dose or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
Abbreviations: BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Reference: Table 14.3.1.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000249598/dev/tables/t_aeb_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 28FEB2024 Protocol Reference: INS1007-109

表 63: SOC 及び PT 別の治験薬（クラリスロマイシン）と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象の要約

Safety Population

System Organ Class Preferred Term	25 mg Brensocatib (N = 22)	500 mg Clarithromycin BID (N = 22)	25 mg Brensocatib + 500 mg Clarithromycin BID (N = 22)	Overall (N = 22)
全体	---	2 (9.1%)	---	2 (9.1%)
胃腸障害	---	2 (9.1%)	---	2 (9.1%)
下痢	---	1 (4.5%)	---	1 (4.5%)
悪心	---	1 (4.5%)	---	1 (4.5%)
神経系障害	---	1 (4.5%)	---	1 (4.5%)
味覚不全	---	1 (4.5%)	---	1 (4.5%)

The nS (%) statistics presented.
A TEAE occurring during or after Day 1 dosing and prior to Day 8 dosing was assigned to '25 mg Brensocatib'; during or after Day 8 dosing and prior to Day 13 dosing to '500 mg Clarithromycin BID'; and during or after Day 13 dosing to '25 mg Brensocatib + 500 mg Clarithromycin BID'.
Adverse events were coded using the MedDRA Version 26.0.
A TEAE was defined as an adverse event that started during or after the first dose or started prior to the first dose and increased in severity after the first dose.
A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship of possibly related or related to the study treatment, as determined by the investigator.
Abbreviations: BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; nS = number of subjects with an adverse event; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event; % = percentage of subjects with an adverse event (nS/N×100)
Reference: Table 14.3.1.3.2
Program Location: /cvn/projects/prj/ecb/programs/000000249598/dev/tables/t_aeb_itt.sas
Program Status: FINAL Program Run: 28FEB2024 Protocol Reference: INS1007-109

9.2.6.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

試験期間中、死亡、SAE 又は重大な TEAE は発現しなかった。

9.2.6.4. 臨床検査値

試験期間中、生化学的検査、血液学的検査、尿検査の平均値や個々の被験者のデータに投与に関連した傾向は見られなかった。

個々の被験者のいくつかの臨床検査値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のものであり、試験期間中の単一の時点で発現したものであった。Day 8 から総ビリルビン上昇及び間接ビリルビン上昇によるジルベール症候群の TEAE が発現した被験者 1 例（9.2.6.2 項を参照）を除き、試験期間中に臨床的に意義があると考えられるその他の所見は認められなかった。

9.2.6.5. バイタルサイン

平均又は個々の被験者の仰臥位収縮期血圧／拡張期血圧、仰臥位脈拍数、口腔体温に、投与に関連した傾向は認められなかった。

一部の被験者では、バイタルサインパラメータに一過性の変化が単一の時点で認められたが、これらの所見はいずれも臨床的に意義があるものではなかった。

体重は、スクリーニング及び Day -1 の測定値で概ね一貫していた。

9.2.6.6. 心電図

ECG パラメータの平均値や個々の被験者の ECG パラメータに、投与に関連した傾向は見られなかった。

一部の被験者では、ECG パラメータに一過性の変化が単一の時点で認められたが、これらの所見はいずれも臨床的に意義があるものではなかった。全被験者の心電図には異常所見もあったが、臨床的に意義があるものはなかった。

9.2.6.7. その他の安全性評価項目

スクリーニング時に実施した身体検査では臨床的に重要な所見は認められず、臨床的に重要なベースラインからの変化も報告されなかった。

9.3. 結論

- 健康被験者にブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与した後、ブレンソカチブは速やかに経口吸収され、二相性の消失を示した。
- ブレンソカチブをクラリスロマイシンの定常状態曝露下で投与した場合、AUC_{tlast}、AUC_{inf}及び C_{max} はそれぞれ 56%、56%及び 68%上昇し、$t_{1/2}$ は約 4 時間遅延した。
- 本試験の PK データから、CYP3A4 及び P-gp の阻害によりブレンソカチブの全身曝露量が有意に増加し、消失速度が低下することが示された。
- ブレンソカチブは、単独投与においてもクラリスロマイシンとの併用投与のいずれにおいても安全かつ忍容性良好であった。TEAE の重症度はいずれも軽度であり、試験中に SAE 又は死亡は報告されなかった。試験期間中、バイタルサイン、ECG、身体検査において臨床的に重要な所見や傾向は認められず、臨床検査値についてもブレンソカチブ又はクラリスロマイシンに関連する臨床的に重要な所見は認められなかった。

9.4. 付録

該当なし

10. INS1007-110 試験（参考資料）

10.1. 試験の概要

治験の標題	健康被験者を対象にブレンソカチブ小児用経口液剤及び錠剤の単回経口投与の相対バイオアベイラビリティ（BA）を評価する非盲検、無作為化、2 期間クロスオーバー、第 I 相試験
治験実施施設数及び実施国	1 施設（米国）
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2024 年 4 月 2 日 最後の被験者の最終観察日：2024 年 5 月 24 日
開発の相	第 I 相
目的	**主要目的：** • 健康被験者にブレンソカチブの小児用経口液剤と経口錠剤を投与し、相対 BA を評価する。 **副次目的：** • 健康被験者にブレンソカチブの 2 種類の剤形を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • 健康被験者にブレンソカチブ 25 mg の 2 種類の剤形を単回経口投与したときの PK プロファイルを評価する。
治験方法	本試験は、男女の健康成人被験者を対象として、絶食条件下で 2 種類の剤形の治験薬を投与する、単施設、単回投与、無作為化、非盲検、2 剤 2 順序 2 期間クロスオーバー、第 I 相試験であった。 被験者候補を治験薬初回投与前の約 28 日間以内にスクリーニングし、試験参加の適格性を評価した。被験者は、Day -1 に追加の適格性及び安全性の確認後、Day 19 の退院まで治験実施施設に入院した。本試験は 2 つの投与期間からなり、各投与期間の Day 1 に治験薬を投与し、各投与間は 9 日間のウォッシュアウト期間とした。投与期間終了後は安全性追跡調査のための電話連絡を実施した。なお、被験者は以下の 2 剤の治験薬の投与を受けた： • 投与 A：小児用経口液剤（ブレンソカチブ 25 mg） • 投与 B：錠剤（ブレンソカチブ 25 mg）

	適格な被験者を、予め設定した 2 つの投与期間からなる 2 つの投与順序（AB 又は BA）に 1：1 の比率で無作為化した。
被験者数	計画時：24 例 解析時：24 例
診断及び主要な組入れ基準	本試験では、18 ～ 65 歳、体重 50 kg 以上、BMI が 18.0 ～ 32.0 kg/m^2 の人種は問わない健康な男性又は女性被験者で、選択基準及び除外基準にすべて適合した被験者を組み入れた。
被験薬、用量及び投与方法	ブレンソカチブ 25 mg 錠剤： 一晩（8 時間以上）絶食後に、錠剤を室温の水約 240 mL とともに経口投与した（ロット番号：[redacted]）。 ブレンソカチブ 25 mg 小児用経口液剤： 一晩（8 時間以上）絶食後に、投与用容器に入ったブラックチェリー風味の小児用経口液剤を経口投与した。投与用容器は約 20 mL の水で 2 回すすいだ。すすぎ水及び追加として約 190 mL の水を経口液剤の一部として投与した（ロット番号：[redacted]）。
投与期間	ブレンソカチブ 25 mg 小児用経口液剤又は錠剤を、各投与期間の Day 1（すなわち Day 1 又は Day 10）に単回経口投与した。 各被験者の合計試験参加期間（スクリーニングから退院まで）は約 7 週間であった。
対照薬、用量及び投与方法	該当なし
評価項目	**主要評価項目：** • AUC_{∞}、AUC_{tlast} 及び C_{max} **副次評価項目：** • AE の発現率及び重症度 • 臨床検査値異常の発現率（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の結果） • 12 誘導 ECG パラメータ • バイタルサイン測定 • 身体検査

	• AUC_{∞}、AUC_{tlast}、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F
統計手法	**解析対象集団：** PK 解析対象集団には、ブレンソカチブの投与を 1 回以上受け、PK パラメータを正確に推定するために十分な濃度データが 1 つ以上得られている被験者を含めた。 安全性解析対象集団には、ブレンソカチブが 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。 全被験者集団には、同意説明文書に署名し、治験実施計画書に従って治験評価がデータベースに記録されている全被験者を含めた。 **薬物動態：** すべての PK 濃度及びパラメータを一覧にした。血漿中 PK 濃度について、要約表、名目上の時間を用いた算術平均値（+標準偏差）の図、実際の時間を使用した個々の被験者の値を重ねた図、投与と実際の投与後の時間別の個々の被験者の値を重ねた図を提示した。診断的回帰に関連する PK パラメータを除き、すべての PK パラメータについて、投与別の要約表を示した。 統計解析を実施し、小児用経口液剤（試験対象の治験薬）と錠剤（参照薬）の間で相対 BA を検討した。 AUC_{tlast}、AUC_{∞}及び C_{max} を自然対数変換し、混合モデルを用いて解析した。このモデルには、固定効果として予定された投与順序、期間及び実際の投与を、ランダム効果として予定された投与順序で投与を受けた被験者を含めた。AUC_{tlast}、AUC_{∞}、及び C_{max} について、投与ごとの LS 平均、小児経口液剤と錠剤間の LS 平均の差、及び対応する 90% CI を算出した。ついでこれらの値を逆変換し、GLSM、GLSM の比、及び対応する 90% CI を得た。AUC_{tlast}、AUC_{∞}及び C_{max} について、GLSM の比の 90% CI が予め規定した許容範囲（0.8000 ～ 1.2500）に完全に入っていれば、小児経口液剤と錠剤は生物学的に同等であると結論付けた。この手順は、Schuirmann の 2 回の片側検定（TOST）（有意水準 0.05）と同等であった。T_{max} は、Wilcoxon の符号付き順位和検定で解析した。

	安全性： すべての AE を一覧にした。TEAE は、初回投与時又は投与後に発現した AE、又は、初回投与前に発現していたが初回投与後に重症度が悪化した AE と定義した。治験薬と関連のある TEAE は、治験担当医師により治験薬と関連があると判断された TEAE と定義した。 TEAE と各治験薬との割り当ては次のように判断した： • 投与期間 1 の治験薬投与時又は投与後、かつ投与期間 2 の治験薬投与前に発現した TEAE は、投与期間 1 に投与した治験薬に割り当てた。 • 投与期間 2 の治験薬投与時又は投与後に発現した TEAE は、投与期間 2 に投与した治験薬に割り当てた。 TEAE が発現した被験者／治験薬と関連のある TEAE が発現した被験者の頻度、及び TEAE／治験薬と関連のある TEAE の数（すべての TEAE、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE）を、投与別及び重症度と投与別に要約した。また、TEAE が発現した被験者の頻度は、すべての TEAE と治験薬と関連のある TEAE に分け、投与別及び MedDRA の SOC 及び PT 別、並びに投与と PT 別に要約した。 すべての臨床検査パラメータを一覧にした。基準値範囲外の値にはフラグを付けた。個々の被験者の値が基準値範囲外であったパラメータは別途一覧にした。血液学的パラメータ及び血液生化学的パラメータについて、投与別と時点別の要約表及び箱ひげ図を提示した。 すべてのバイタルサイン（及びベースラインからの変化量）、並びに 12 誘導 ECG パラメータを一覧で示した。基準値範囲外の値にはフラグを付けた。すべてのバイタルサイン及びベースラインからの変化量について、投与別と時点別の要約表及び箱ひげ図を示した。 病歴データを除く、その他のすべての安全性及び忍容性データは一覧にするのみとした。 安全性データについて、正式な統計解析は計画しなかった。
被験者数の設定根拠	評価可能な被験者が 20 例であれば C_{max} の GLSM の比の 90% CI が生物学的同等性の許容範囲である 0.80 ～ 1.25 に含まれる確率が

	92%となることから、20 例を確保することを目的として合計で最大 24 例を登録した。この計算は、本試験以前に実施された食事の影響を評価する試験及び thorough QT 試験から得られたデータに基づき、有意水準を 0.05、GLSM の真の比を 1.00、被験者内変動（CV）の推定値を 20%とした TOST 手順に基づいている。脱落率及び不遵守率（治験実施計画書からの逸脱）も考慮した。早期に離脱又は試験治療と関連のない理由での中止が生じたときには、試験を完了する被験者の数が 20 例未満となる場合のみ被験者を補充することができた。
結果	**被験者の内訳と人口統計学的特性：** 被験者 24 例が無作為化され試験を完了した。この全例に対し、ブレンソカチブの小児用経口液剤と錠剤が 1 回ずつ投与された。 全体で、平均年齢 40.3 歳（範囲：21 ～ 65 歳）、BMI 平均値 25.59 kg/m^2（範囲：20.9 ～ 30.4 kg/m^2）の男性 12 例、女性 12 例を本試験に組み入れた。24 例中 18 例（75.0%）が白人、4 例（16.7%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人及び 2 例（8.3%）がアジア人であった。 24 例全例を安全性解析対象集団と PK 解析対象集団に含めた。 **薬物動態：** ブレンソカチブ 25 mg の錠剤を単回投与したとき、速やかに吸収され、二相性の消失プロファイルを示した。ブレンソカチブの C_{max}、AUC_{tlast}、AUC_{∞}、見かけの $t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の値の算術平均値はそれぞれ 146 ng/mL、3060 h*ng/mL、3110 h*ng/mL、29.8 時間、9.46 L/h、372 L であった。T_{max} の中央値は 1.50 時間であった。 ブレンソカチブ 25 mg の小児用経口液剤を単回投与したときの PK プロファイルは錠剤投与後のプロファイルと類似しており、2 つのプロファイルは重複していた。ブレンソカチブの C_{max}、AUC_{tlast}、AUC_{∞}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の値の算術平均値はそれぞれ 156 ng/mL、3090 h*ng/mL、3150 h*ng/mL、29.7 時間、9.15 L/h 及び 357 L であった。t_{max} の中央値は 1.00 時間であった。 これらの値を比較すると、ブレンソカチブの全身曝露量（AUC 及び C_{max}）は小児用経口液剤及び錠剤で数値的に類似していたが、t_{max} は小児用経口液剤において錠剤よりわずかに短かった。曝露パラメータの被験者間変動は 2 種類の剤形の間で同程度の約 28% ～

	37%であり、これらの値はこれまでに行われた試験で観察された値とも類似していた。 GLSM の統計解析では、AUC_{tlast}、AUC_{∞}及び C_{max} の GLSM の比の 90% CI は、予め規定した生物学的同等性の許容範囲（0.8000 ～ 1.2500）内に完全に含まれており、小児用経口液剤と錠剤は生物学的に同等であることが示された。AUC_{tlast}、AUC_{∞}及び C_{max} について、投与間の幾何 CV で評価した被験者内変動は小さかった（6.10% ～ 12.9%）。 t_{max} の差の中央値及び 90% CI は、小児用経口液剤において錠剤よりも速やかに吸収されることを示し（それぞれ 1.00 時間と 1.50 時間）、90% CI は-0.767、- 0.250 であった。なお、以前に得られていた母集団 PK 解析では、成人用経口液剤を投与したときの吸収速度は、錠剤を投与したときよりわずかに早かったことが示されている。これは小児用経口液剤での結果と一致するものであり、経口液剤において予想された結果であった。 **安全性：** 全般的に、ブレンソカチブ 25 mg の小児用経口液剤又は錠剤の単回経口投与は安全かつ忍容性も良好であった。すべての TEAE は Grade 1 又は 2 で、試験中に SAE、死亡、及び AE による投与中止の報告はなかった。4 例で合計 4 件の TEAE が報告され、そのうち 3 件については、治験担当医師がブレンソカチブと関連あり（1 件は小児用経口液剤、2 件は錠剤と関連あり）と判断した。すべての TEAE は試験終了前に消失した。試験中、臨床検査やバイタルサインのデータに臨床的に重大な所見又は傾向は認められなかった。
結論	• AUC_{tlast}、AUC_{∞}及び C_{max} の GLSM の比及び 90% CI に基づき、ブレンソカチブの小児用経口液剤と錠剤の単回経口投与は生物学的に同等であった。 • 健康被験者に小児用経口液剤及び錠剤を投与したとき、いずれも PK プロファイルの被験者間及び被験者内変動は小さかった。 • 小児用経口液剤は錠剤よりも吸収速度がわずかに速く、t_{max} の中央値はそれぞれ 1.00 時間及び 1.50 時間であった。これは経口液剤では予想された結果であり、以前に得られていた成人

	用経口液剤において錠剤より吸収速度がわずかに速いという結果とも一致していた。 • ブレンソカチブ 25 mg の小児用経口液剤又は錠剤を健康被験者に単回経口投与したところ、安全性及び忍容性は良好であった。
報告書作成日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

11. INS1007-201 試験（評価資料）

11.1. 試験の概要

治験の標題	非嚢胞性線維症性気管支拡張症患者を対象にブレンソカチブを 1 日 1 回 24 週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性並びに薬物動態を評価する、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（WILLOW 試験）
治験実施施設数及び実施国	116 施設（オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、ドイツ、デンマーク、スペイン、英国、イタリア、韓国、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、シンガポール、米国）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：2017 年 10 月 31 日 最後の被験者の完了日：2019 年 12 月 12 日
開発の相	第 II 相
目的	**主要目的：** ブレンソカチブが最初の呼吸器疾患増悪（PEx）までの時間に及ぼす影響を 24 週間の投与期間にわたりプラセボと比較して評価する。 **副次目的：** 以下に対するブレンソカチブの効果をプラセボと比較して評価する。 • 24 週間の投与期間中の生活の質（QOL）に関する質問票－気管支拡張症（QOL-B）Respiratory Symptoms Domain score（呼吸器症状ドメインスコア）により評価した QOL • 気管支拡張薬投与後の 1 秒量（FEV_1）により評価した 24 週間の投与期間中の肺機能 • 投与前及び投与中の濃度の差により評価した喀痰中 NE 濃度 • 24 週間の投与期間中の PEx 発生率 **安全性の目的：** AE、バイタルサイン、ECG、身体検査、呼吸機能検査及び臨床検査に基づいて、ブレンソカチブの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。

	主な PK の目的： • ブレンソカチブの PK を評価する。 • ブレンソカチブの PK 測定値と有効性、安全性及びバイオマーカーの尺度（喀痰中及び試薬で刺激した血中の活性型 NE 濃度など）の関係性を評価する。 **主な PD の目的：** ブレンソカチブが投与前及び投与中の濃度の差により測定した喀痰中の活性型 NE に及ぼす影響をプラセボと比較して評価する。
治験方法	本試験は、非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFBE）患者を対象にブレンソカチブを QD で 24 週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性、並びに PK を評価する、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。 スクリーニング期（Visit 1）には、同意取得、並びに最大 6 週間の選択基準及び除外基準に基づいた適格性評価が含まれた。スクリーニングの完了後、被験者を、予定する 24 週間の投与期間にブレンソカチブ 10 mg 群若しくは 25 mg 群又はマッチさせたプラセボ群に 1:1:1 の割合で無作為化した。また、スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の陽性／陰性、ベースライン時の抗生物質の長期投与の有／無により層別化した。 Visit 2 と Visit 9 の間に治験薬の投与、並びに有効性、安全性、治験薬投与の遵守状況及び PK/PD の評価を行った。各来院時の手順には、臨床的な報告及び検査（特に皮膚及び歯／歯周の状態）、喀痰、血液及び尿検体の採取、治験薬の交付並びに治験薬投与の遵守状況の評価、QOL に関する質問票の記入が含まれた。 被験者は、Week 28 の試験終了来院（Visit 10）時に投与終了後の最終評価を受ける必要があった。 PK/PD： Visit 4、6 及び 9 にすべての被験者を対象に行ったスパース PK サンプリングに加え、PK サブスタディに含まれた部分集団を対象に Visit 2、3、4、6、9 及び 10 に集中 PK サンプリングを行った。PK 解析対象集団は、治験薬の投与を受け、血漿中ブレンソカチブ濃度が 1 回以上得られている被験者で構成された。集中 PK 解析対象集団の被験者は、試験期間中に計 18 検体を採取されたのに対し、PK 解析対象集団の被験者は 6 検体のみ採取された。PK 用検体は継続的に解

	析され、薬物濃度データは被験者のブレンソカチブ曝露量が想定された範囲内であることを確認する上で解析、評価された。 PD 評価用に測定したバイオマーカーには、喀痰及び血中 NE、PR3 及び CatG が含まれた。PD 解析対象集団は、治験薬又はプラセボの投与を 1 回以上受け、NE、PR3、CatG、又は他のバイオマーカーの投与前後の両方の測定値が 1 回以上得られており、かつ PD データの解析に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者で構成された。
被験者数	計画時：240 例 解析時：256 例［intent-to-treat（ITT）解析対象集団］、196 例（Per Protocol 解析対象集団）、255 例（安全性解析対象集団）、234 例（PK 解析対象集団）、253 例（PD 解析対象集団）
診断及び主要な組入れ基準	診断： 胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより NCFBE と診断された被験者 主な選択基準： 1. スクリーニング時点で 18 歳以上 85 歳以下の男性又は女性 2. スクリーニング時点の BMI が 18.5 超である。 3. 胸部 CT により確認された NCFBE と一致する病歴がある。 4. 慢性の喀痰の既往歴があり、かつ現在喀痰が出ていてスクリーニング時に喀痰検体を提出できる患者。 5. スクリーニング時の喀痰が粘液膿性又は膿性である。 6. スクリーニング前の過去 12 箇月間に PEx が 2 回以上あった。 すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しなかった被験者（歯科の除外基準を除く）を対象に、歯科基準スクリーニングのための歯科検査を実施した。すべての適格性基準を満たした被験者は、無作為化前に歯周部のクリーニングを受けた。

<table>
<tr><td>被験薬、用量及び投与方法</td><td>被験薬（ブレンソカチブ）は、以下に示す錠剤を 35 錠入りボトルで供給された。
<table>
<tr><th>用量</th><th>剤形</th><th>投与経路及び回数</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>10 mg</td><td>[redacted]の円形両凸フィルムコーティング錠</td><td>1 日 1 回朝食前に経口投与</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>25 mg</td><td>[redacted]の円形両凸フィルムコーティング錠</td><td>1 日 1 回朝食前に経口投与</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>スクリーニング期間を除き、各被験者は最大 24 週間投与を受けた。</td></tr>
<tr><td>対照薬、用量及び投与方法</td><td>対照薬（プラセボ）は、以下に示す錠剤を 35 錠入りボトルで供給された。
<table>
<tr><th>用量</th><th>剤形</th><th>投与経路及び回数</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>有効成分なし</td><td>[redacted]の円形両凸フィルムコーティング錠</td><td>経口投与、1 日 1 回朝食前に 24 週間</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>主要評価項目：
主要評価項目は、24 週間の投与期間中の最初の PEx までの時間であった。PEx は、以下の症状の 3 つ以上が 48 時間以上継続し、抗生物質の処方を必要とした場合と定義した（ただし、マクロライド系抗生物質の長期投与を受けている被験者において用量又は投与回数のみが調整された場合は、増悪の定義に該当しない）：
• 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／又は運動耐容能の低下
• 疲労及び／又は倦怠感
• 喀血
副次評価項目：
1. 24 週間の投与期間にわたる QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量
2. 24 週間の投与期間にわた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</td></tr>
</table>

	3. 24 週間の投与期間にわたる PEx 発生率（人時間あたりの事象数） 4. 喀痰中の活性型 NE 濃度の投与前から投与中の変化量 **安全性評価項目：** AE、12 誘導 ECG 測定値、臨床検査結果、バイタルサイン測定値、身体検査、肺機能検査測定値。AESI には、過角化、歯周炎／歯肉炎、及び症例報告書で治験担当医師により特定された他の感染症が含まれた。 **PK/PD 評価項目：** C_{max}、T_{max}、C_{ss} 又は C_{avg}、$C_{max,ss}$、$T_{max,ss}$、最低血漿中濃度（C_{min}）、$C_{min,ss}$、投与前の血漿中濃度（$C_{predose}$）、C_{trough}、AUC_{last}、0 時間から投与後 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-8)}$）
統計手法	**主要評価項目－24 週間の投与期間中の最初の PEx までの時間：** 最初の PEx までの時間（日数）は、無作為化の日から PEx が最初に記録された日までとして算出した。試験中に PEx が生じなかった被験者は、試験参加の最終日で打ち切りとした。有効性の解析には、治験実施計画書に規定された PEx のみを含めた。 最初の増悪までの時間に関する有効性は、ITT 解析対象集団を対象として、カプラン・マイヤー曲線を使用して層別化ログランク検定で解析した。層別化は、ベースライン時の緑膿菌の陽性／陰性、及び抗生物質の長期投与の有／無に基づいて行った。 階層検定手順を使用した。帰無仮説では最初の PEx までの時間は治療とは関連がないと仮定し、対立仮説は最初の PEx 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。仮説検定では片側αを 0.1 とした。生存関数のカプラン・マイヤー（積極限）推定量（無事象が持続する確率）の中央値とその 80% CI、25 パーセンタイルと 75 パーセンタイル、及び最小値と最大値を要約した。 ブレンソカチブ 10 mg に関する仮説検定は、ブレンソカチブ 25 mg とプラセボを比較した主要解析でブレンソカチブ 25 mg の優越性が片側α=0.1 で支持された場合にのみ行うこととした。プラセボに対するブレンソカチブ 10 mg の主要解析は片側αを 0.05 とした。生存関数のカプラン・マイヤー（積極限）推定量の中央値とその 90% CI、25 パーセンタイルと 75 パーセンタイル、及び最小値と最大値を要約する。

	主要解析の頑健性を評価するために、主要解析について以下の感度分析を行うこととした： • Per protocol 解析対象集団を対象として主要評価項目を同じ方法で解析する。 • 層別化 Cox 比例ハザードモデルを使用して、無作為化時の層別化因子の影響を評価する解析を行う（ベースライン時の緑膿菌の陽性／陰性及び抗生物質の長期投与の有／無）。 • Cox 比例ハザードモデルで投与群を主効果、無作為化時の層別化因子を共変量として、追加の共変量に対するモデルの頑健性を評価する解析を行う。 事前に規定した解析の他に、カプラン・マイヤー及び Cox 比例ハザード解析について両側 p 値と 95% CI を適用した探索的解析を行い、報告する。 **副次評価項目：** ブレンソカチブの各用量の副次評価項目についての仮説検定は、主要評価項目においてプラセボに対するブレンソカチブの各用量の優越性が示された場合にのみ行うこととした。優越性の片側α検定を使用して、副次評価項目である QOL、FEV_1 及び PEx 発生率の仮説検定を行った。 24 週間の投与期間にわたる QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量を、制限付き最尤推定法（REML）に基づいた反復測定混合モデル（MMRM）を使用して投与群間で比較した。モデルには、投与群、ベースライン時の緑膿菌の陽性／陰性及び抗生物質の長期投与の有／無、並びに投与群と来院の交互作用を固定されたカテゴリカル効果として含め、被験者をランダム効果として含めた。 24 週間の投与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を、ベースライン時の緑膿菌の陽性／陰性及びマクロライド系抗生物質の長期投与の有／無を共変量とした共分散分析を使用して投与群間で比較した。仮説を生成するために、visit 6 時点での ppFEV1 のスクリーニングからの変化量を投与群間で比較した。全体的な治療効果と 2 つの共変量について p 値を算出した。 24 週間の投与期間にわたる PEx 発生率（年率換算、人時間あたり）は、被験者ごとに PEx の合計数を合計追跡調査期間（年）で除算し

	て算出した。PEx 発生率については探索的解析も行うこととし、サブグループ解析、投与群間の差を記述する負の二項モデルの使用、及び Anderson-Gill モデルを使用した感度分析を含めた。 喀痰中 NE 濃度を各時点とベースラインとの間で比較し、ANOVA モデルと濃度の対数変換値を使用して投与群間で比較した。プラセボとの差については両側 p 値 0.05 を適用した。様々な PD バイオマーカーについて探索的解析を行い、PK/PD 統計解析計画書に記載した。
被験者数の設定根拠	プラセボ群の PEx 発生率を被験者あたり年間 1.2 事象と仮定すると、計 216 例の被験者を 1:1:1 の割合で 3 つの投与群に無作為化し、各群 72 例の被験者が投与完了した場合、階層検定手順下で第一種過誤を 0.1、24 週間投与後に予想される初回事象発生までの期間の差が 40%と仮定すると、80%の検出力が得られる。24 週間の投与を完了する前に被験者の 10%が試験を中止すると仮定し、約 216 例の被験者が試験を完了するように、約 240 例の NCFBE の被験者を無作為化する。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

11.2. 試験の結果

11.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団

計 256 例の被験者を無作為化した［プラセボ群 87 例、ブレンソカチブ 10 mg 群（以下、10mg 群）82 例及びブレンソカチブ 25 mg 群（以下、25mg 群）87 例］。

計 225 例（87.9%）の被験者が本試験を完了した（プラセボ群、10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 85.1%、92.7%及び 86.2%）。

本試験を早期に中止した主な理由は「被験者による同意の撤回」であり、プラセボ群、10 mg 群、25 mg 群でそれぞれ 11.5%、2.4%、4.6%であった。試験中の死亡例は 1 例であり、25 mg 群の 1 例に死亡に至る呼吸不全の SAE が発現した（治験薬との関連はなしと評価された）。

無作為化された被験者の計 45 例（17.6%）が治験薬の投与を中止した。主な理由は、「被験者による治験薬投与の中止の決定」であり、プラセボ群、10 mg 群、25 mg 群でそれぞれ 12.6%、2.4%及び 6.9%であった。

以下の 5 つの解析対象集団を定義した：ITT（有効性）、安全性（曝露、AE）、PK（集中サンプリングサブスタディ及びスパースサンプリング）、PD 及び per protocol（主要評価項目の感度分析）。

計 256 例の被験者を無作為に投与群に割り付け、ITT 解析対象集団とした。プラセボ群に割り付けられた被験者 1 例が治験薬の投与を受ける前に試験を中止したため、安全性解析対象集団から除外された。2 例の被験者（プラセボ群に割り付けられた被験者 1 例及び 10 mg 群に割り付けられた被験者 1 例）がブレンソカチブ 25 mg の投与を受けた。これらの被験者は、ITT 解析対象集団では割り付けられた投与群に、安全性解析対象集団では 25 mg 群に含まれた。

11.2.2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

ITT 解析対象集団は、主に白人（87.9%）、女性（68%）、65 歳以上（58.6%）であり、これは NCFBE の既知の疫学と一致していた。被験者の約 3 分の 1 に喫煙歴があった。プラセボ群でアジア人の割合が高いことを除き（他の群が 5.7% ～ 9.0%であるのに対しプラセボ群では 14.9%）、人口統計学的特性について投与群間のバランスは取れていた（表 64）。

表 64: 人口統計学的特性の要約（ITT 集団）

	Placebo (N=87)	**INS1007 10 mg (N=82)**	**INS1007 25 mg (N=87)**	**All Subjects (N=256)**
Age (years)				
Mean (SD)	64.0 (11.86)	64.6 (12.42)	63.7 (12.67)	64.1 (12.27)
Median	67.0	67.5	66.0	66.0
Min, Max	31, 84	26, 83	22, 80	22, 84
>= 65 years, n (%)	54 (62.1)	48 (58.5)	48 (55.2)	150 (58.6)
>= 75 years, n (%)	14 (16.1)	20 (24.4)	14 (16.1)	48 (18.8)
Sex, n (%)				
Female	55 (63.2)	57 (69.5)	62 (71.3)	174 (68.0)
Race, n (%)				
Caucasian (White)	71 (81.6)	76 (92.7)	78 (89.7)	225 (87.9)
African American/Black of African origin	2 (2.3)	0	2 (2.3)	4 (1.6)
Asian	13 (14.9)	5 (6.1)	5 (5.7)	23 (9.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	3 (1.2)
Multiple	0	0	0	0
Other	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
Ethnicity, n, (%)				
Not Hispanic or Latino	87 (100)	80 (97.6)	83 (95.4)	250 (97.7)
Hispanic or Latino	0	2 (2.4)	4 (4.6)	6 (2.3)
Not reported	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
Ever smoked (yes), n (%)	30 (34.5)	28 (34.1)	28 (32.2)	86 (33.6)

	Placebo (N=87)	INS1007 10 mg (N=82)	INS1007 25 mg (N=87)	All Subjects (N=256)
Mean (SD) pack years smoked	15.81 (18.171)	13.76 (14.264)	11.83 (13.557)	13.85 (15.439)
Median pack years smoked	10.00	10.00	5.25	9.90
Min, Max pack years smoked	0.0, 74.0	0.1, 60.0	0.3, 49.0	0.0, 74.0
Height (cm)				
Mean (SD)	165.4 (9.31)	165.9 (8.50)	165.5 (9.38)	165.6 (9.05)
Median	165.0	166.0	165.0	165.0
Min, Max	149, 193	145, 190	147, 191	145, 193
Weight (kg)				
Mean (SD)	71.3 (18.23)	71.7 (17.96)	71.0 (16.40)	71.3 (17.47)
Median	69.9	68.0	69.0	69.0
Min, Max	45, 127	40, 155	42, 125	40, 155
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	25.93 (5.670)	25.89 (5.415)	25.90 (5.378)	25.91 (5.469)
Median	24.68	25.10	25.08	25.01
Min, Max	18.5, 44.8	18.7, 53.8	18.3, 42.7	18.3, 53.8

Source: Table 14.1.3.1.1
Notes: Percentages are based on the total number of subjects in the ITT population per treatment or overall as the denominator
BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

ベースラインの疾患特性は投与群間で概ねバランスが取れていた。過去 12 箇月間に PEx が 3 回以上生じた被験者の割合は、25 mg 群（41.0%）でプラセボ群及び 10 mg 群（それぞれ 28.7%及び 28%）よりも高かった。ベースライン時に吸入コルチコステロイドを使用していた被験者は 50%超であった（プラセボ群、10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 59.8%、52.4%、及び 56.3%）。喀痰中 NE 濃度は被験者の 30%未満で定量下限未満（BLQ）であった（プラセボ群、10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 20.7%、28%及び 24.1%）。長期的な抗生物質の使用率は、プラセボ群及び 25 mg 群（それぞれ 16.1%及び 18.4%）で 10 mg 群（12.2%）よりも高かった。ベースライン時の喀痰培養では、プラセボ群、10 mg 群及び 25 mg 群のそれぞれ 33.3%、32.9%及び 37.9%で緑膿菌が陽性であった。平均 $ppFEV_1$ スコアは、プラセボ群、10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 67.3、65.9 及び 70.0 であった。慢性閉塞性肺疾患（COPD）の既往歴を有する被験者の割合はプラセボ群で最も高く（19.5%）、10 mg 群及び 25 mg 群ではそれぞれ 14.6%及び 14.9%であった。気管支拡張症重症度指数（BSI）のスコアが 9 以上の被験者の割合はプラセボ群で最も低く（39.1%）、10 mg 群及び 25 mg 群ではそれぞれ 45.1% 及び 49.4%であった（表 65）。

表 65:　ベースラインの疾患特性の要約（ITT 集団）

	Placebo (N=87)	**INS1007 10 mg (N=82)**	**INS1007 25 mg (N=87)**	**All Subjects (N=256)**
Exacerbations in Prior 12 Months, n (%)				
0-2	61 (70.1)	59 (72.0)	51 (58.6)	171 (66.8)
3 or more	25 (28.7)	23 (28.0)	36 (41.4)	84 (32.8)
Hospitalized for Exacerbation in Prior 24 Months	30 (34.5)	31 (37.8)	31 (35.6)	92 (35.9)
Use of Inhaled Steroids	52 (59.8)	43 (52.4)	49 (56.3)	144 (56.3)
Maintenance use of Macrolides	14 (16.1)	10 (12.2)	16 (18.4)	40 (15.6)
History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	17 (19.5)	12 (14.6)	13 (14.9)	42 (16.4)
History of Asthma	25 (28.7)	18 (22.0)	21 (24.1)	64 (25.0)
$ppFEV_1$, n	85	82	87	254
Mean (SD)	67.3 (23.93)	65.9 (23.91)	70.0 (23.24)	67.8 (23.65)
Median	70.0	64.5	71.0	68.0
Min, Max	23, 122	20, 135	25, 127	20, 135
$ppFEV_1 < 50\%$	24 (27.6)	23 (28.0)	18 (20.7)	65 (25.4)
Forced Vital Capacity (L), n	85	82	87	254
Mean (SD)	2.670 (0.8997)	2.600 (0.8115)	2.744 (0.8926)	2.673 (0.8683)
Median	2.600	2.525	2.670	2.570
Min, Max	1.24, 5.42	0.84, 4.90	1.14, 6.11	0.84, 6.11
Peak Expiratory Flow (L/sec), n	85	82	87	254
Mean (SD)	4.965 (2.0570)	4.991 (1.9786)	5.217 (1.8242)	5.060 (1.9500)
Median	4.630	4.780	5.150	4.885
Min, Max	1.44, 10.05	1.33, 10.52	1.90, 10.41	1.33, 10.52
Forced Expiratory Flow 25-75 (L/sec, n)	85	82	87	254
Mean (SD)	1.227 (1.0669)	1.127 (0.7896)	1.267 (0.9258)	1.209 (0.9340)
Median	0.860	0.830	1.060	0.930
Min, Max	0.14, 4.86	0.20, 3.32	0.16, 4.51	0.14, 4.86
Neutrophil Elastase (NE) in Sputum, n (%)	84	82	86	252
BLQ	18 (20.7)	23 (28.0)	21 (24.1)	62 (24.2)
LLOQ to < 20 ug/mL	42 (48.3)	28 (34.1)	36 (41.4)	106 (41.4)
>= 20 ug/mL	24 (27.6)	31 (37.8)	29 (33.3)	84 (32.8)
Quantifiable NE in Sputum (n)	66	59	65	190
Mean (SD)	27.26 (41.08)	38.10 (54.22)	32.50 (44.10)	32.41 (46.47)
Median	13.381	22.525	15.900	15.925

	Placebo (N=87)	INS1007 10 mg (N=82)	INS1007 25 mg (N=87)	All Subjects (N=256)
Min, Max	0.16, 189.33	0.16, 314.75	0.16, 197.50	0.16, 314.75
Pseudomonas aeruginosa, n (%)				
Positive	29 (33.3)	27 (32.9)	33 (37.9)	89 (34.8)
Negative	54 (62.1)	53 (64.6)	51 (58.6)	158 (61.7)
Unknown	4 (4.6)	2 (2.4)	3 (3.4)	9 (3.5)
Bronchiectasis Severity Index (BSI) Score				
Mean (SD)	7.9 (4.30)	8.5 (4.55)	8.4 (4.33)	8.3 (4.38)
Median	7.0	8.0	8.0	8.0
Min, Max	0, 19	1, 21	0, 19	0, 21
BSI Score Categories, n (%)				
<= 4	17 (19.5)	18 (22.0)	18 (20.7)	53 (20.7)
5 - 8	36 (41.4)	27 (32.9)	26 (29.9)	89 (34.8)
>= 9	34 (39.1)	37 (45.1)	43 (49.4)	114 (44.5)
CT Scan confirmation of Bronchiectasis (yes), n (%)	87 (100)	82 (100)	87 (100)	256 (100)

Source: Table 14.1.3.1.1
Notes: Percentages are calculated based on the total number of subjects in the ITT population per treatment or overall as the denominator.
BSI = Bronchiectasis Severity Index; CT = computed tomography; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NE = neutrophil elastase; SD = standard deviation

11.2.3. 有効性

主要評価項目の解析

24 週間の投与期間中の最初の PEx までの時間

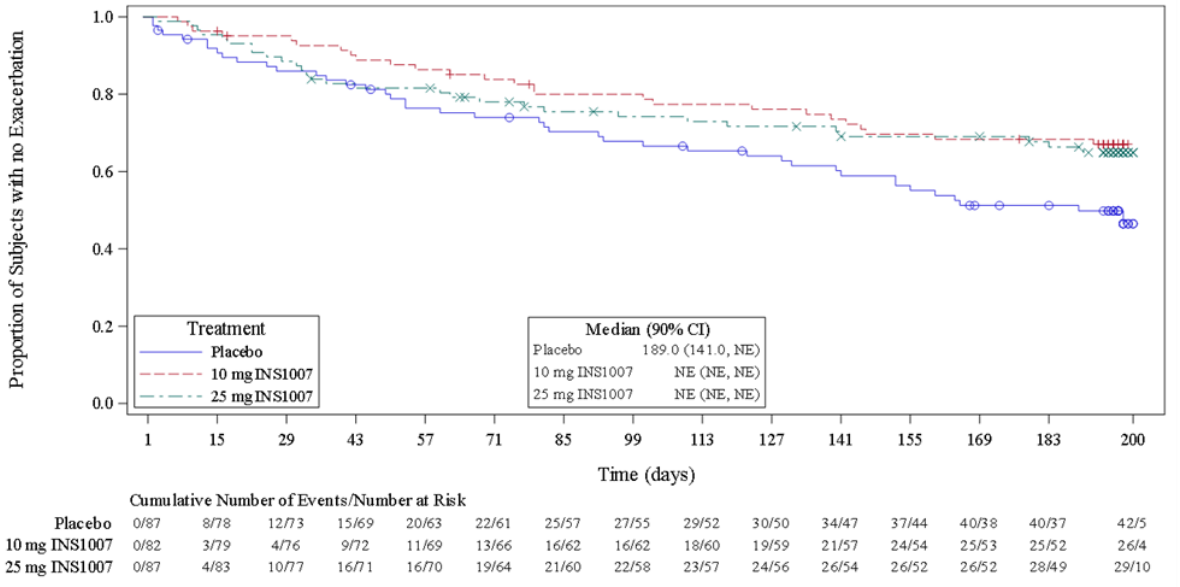
プラセボ群の被験者 42 例（48.3%）に PEx が発生したのに対し、10 mg 群及び 25 mg 群ではそれぞれ 26 例（31.7%）及び 29 例（33.3%）であった（Cochran-Mantel-Haenszel 検定で 10 mg 群 vs プラセボ群及び 25 mg 群 vs プラセボ群における p 値はそれぞれ 0.017 及び 0.019）。プラセボ群では最初の PEx までの時間の中央値は 189 日であったが、両ブレンソカチブ群では増悪した例数が少なかったため、最初の PEx までの時間の中央値は推定できなかった。プラセボ群と比較した最初の PEx までの時間の層別化ログランク検定の片側 p 値は、10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 0.014 及び 0.022 であった。（表 66 及び図 14）。

表 66: 最初の呼吸器疾患増悪までの時間のカプラン・マイヤー及び層別化ログランク検定（ITT 解析対象集団）

	Placebo (N=87)	INS1007 10 mg (N=82)	INS1007 25 mg (N=87)
Subject Status:			
At least one exacerbation, n (%)	42 (48.3)	26 (31.7)	29 (33.3)
Censored, n (%)	45 (51.7)	56 (68.3)	58 (66.7)
Stratified[a] Log-rank test *P*-value[b]	--	0.014	0.022
Un-stratified Log-rank test *P*-value[b]	--	0.010	0.028
Kaplan-Meier Estimates (days):	--	--	--
Median	189.0	NE	NE
90% CI of Median	(141.0, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
80% CI of Median	(152.0, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
Q1, Q3	(67.0, NE)	(134.0, NE)	(96.0, NE)
Min, Max[c]	(2, 204)	(7, 276)	(3, 211)

Source: Table 14.2.1.1.1.1.
[a] Stratified by P aeruginosa colonization status and maintenance antibiotic use at baseline
[b] P values are one-sided for superiority
[c] Maximum value is censored
Notes: Time to first exacerbation defined as the time (days) from the date of randomization to the date of first documentation of exacerbation. Percentages are based on the number of subjects in the ITT Population.
CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; NE = not evaluable; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile

図 14: 最初の呼吸器疾患増悪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: Figure 14.2.1.1.1.3.
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.
NE=not estimable

感度分析

Cox 比例ハザード比

10 mg 群及び 25 mg 群の両方でプラセボ群と比較して PEx までの時間に対する統計学的に有意な治療効果が認められ、主要解析の結果と一致した。10 mg 群 vs プラセボ群の層別化ハザード比は 0.578（90% CI：0.382、0.875、片側 p 値：0.015）であった。25 mg の用量に対する層別化ハザード比は 0.615（90% CI：0.412, 0.918、片側 p 値：0.023）であった（表 67）。相当する両側 p 値は 10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 0.029 及び 0.046 であった。

表 67:　　最初の呼吸器疾患増悪までの時間の Cox 比例ハザード比（ITT 解析対象集団）

	INS1007 10 mg vs. Placebo	**INS1007 25 mg vs. Placebo**
Un-stratified Hazard Ratio	0.564	0.634
P-value[a]	0.011	0.029
(90% CI)	(0.374,0.851)	(0.426,0.943)
(80% CI)	(0.410,0.777)	(0.465,0.864)
INS1007, n	82	87
Placebo, n	87	87
Stratified Hazard Ratio[b]	0.578	0.615
P-value[a]	0.015	0.023
(90% CI)	(0.382,0.875)	(0.412,0.918)
(80% CI)	(0.419,0.798)	(0.451,0.840)
INS1007, n	82	87
Placebo, n	87	87

Source: Table 14.2.1.1.3.1
[a] P values are one-sided for superiority
[b] Stratified by P 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. Percentages are based on the number of subjects in ITT population.
CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat

副次評価項目

24 週間の投与期間中の PEx の年間発生率

無調整の人年あたりの PEx 発生率は、10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 0.80 及び 0.96 であり、プラセボ群では 1.25 であった。10 mg 群とプラセボ群の群間差は統計学的に有意であり（相対リスク：0.64、95% CI：0.42, 0.99、両側 p 値：0.043）、25 mg 群では統計学的有意性は達成されなかった（相対リスク：0.77、95% CI：0.52, 1.15、両側 p 値：0.205）（表 68）。

表 68: 呼吸器疾患増悪の年間発生率（負の二項回帰モデル、ITT 解析対象集団）

	Placebo (N=87)	INS1007 10 mg (N=82)	INS1007 25 mg (N=87)
Number of subjects with >=1 exacerbation event	42 (48.3%)	26 (31.7%)	29 (33.3%)
Total number of pulmonary exacerbations	54	34	42
Total Person-Years followed	43.3	42.4	43.7
Rate of pulmonary exacerbations per person-year (95% CI)	1.25 (0.96, 1.63)	0.80 (0.57, 1.12)	0.96 (0.71, 1.30)
Relative Risk (95% CI)	--	0.64 (0.42, 0.99)	0.77 (0.52, 1.15)
P-value	--	0.043	0.205

Source: Table 14.2.1.2.3.2b
Note: Values for rate of pulmonary exacerbations and relative risk are rounded to 2 decimal places
CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat

PEx 発生率の感度分析

調整年間発生率：年間 PEx 発生率を投与群、ベースライン時の層別因子及び投与期間で統計学的に調整した。調整した発生率について、10 mg 群の治療効果は統計学的に有意であった（相対リスク：0.64、95% CI：0.42, 0.98、両側 p 値：0.041）。25 mg 群の治療効果は統計学的有意性を達成できなかった（相対リスク：0.752、95% CI：0.50, 1.13、両側 p 値：0.167）。

副次評価項目の解析

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（反復測定混合モデル：MMRM）：QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインの平均値は、10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 55.2 ± 19.2 及び 56.1 ± 18.9 であったのに対し、プラセボ群では 51.9 ± 18.7 であった。ベースラインから最終評価来院までの LS 平均の変化量（SE）は、10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 3.8（0.78）及び 5.9（0.76）、プラセボ群で 5.7（0.77）であった。プラセボとの LS 平均（SE）の差は、10 mg 群で−2.0（1.01）及び 25 mg 群で 0.2（1.01）であった。各群間差は統計学的に有意ではなかった。投与群、緑膿菌コロニー形成の状態、又はベースラインの長期的な抗生物質の使用を固定効果としてモデルに追加したとき、ブレンソカチブ群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

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、スクリーニングから 24 週間の投与期間にわたっての変化量の ANCOVA により、Week 12 及び Week 24 時点で投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

11.2.4. 安全性

11.2.4.1. 治験薬の曝露状況

投与期間の平均値及び中央値は、投与群全体でそれぞれ 152.2 ～ 157.0 日及び 168 ～ 169 日であった。

11.2.4.2. 有害事象

TEAE が 1 件以上発現した被験者は、プラセボ群で 67 例（78.8%）であったのに対し、10 mg 群及び 25 mg 群ではそれぞれ 75 例（92.6%）及び 74 例（83.1%）であった。すべての投与群の TEAE のほとんどは軽度又は中等度と判断され、重度の事象は 10 mg 群（3.7%）又は 25 mg 群（6.7%）と比較してプラセボ群（15.3%）で発現頻度が高かった。CTCAE に基づいて Grade 3 以上の TEAE が発現した被験者の割合はプラセボ群で高く（15.3%）、10 mg 群及び 25 mg 群ではそれぞれ 4.9%及び 7.9%であった。

TEAE のほとんどは、SOC 別に「感染症および寄生虫症」（10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 45.7%及び 39.3%、プラセボ群で 47.1%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（同 39.5%及び 36.0%、36.5%）であった。高頻度で報告された PT は、咳嗽（10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 18.5%及び 13.5%、プラセボ群で 11.8%）及び上気道感染（同 7.4%及び 4.5%、プラセボ群 4.7%）であった（表 77）。

治験薬と関連のある TEAE が発現した被験者の割合は、すべての投与群で同程度であった（10 mg 群、25 mg 群、プラセボ群でそれぞれ 46.9%、41.6%、41.2%）。最も多く報告された投与と関連のある TEAE は皮膚炎であった（10 mg 群及び 25 mg 群で 2.5%及び 2.2%、プラセボ群で 0%）（表 78）。

11.2.4.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

11.2.4.3.1. 死亡

治験薬投与下で発現した死亡が 1 件あった（PT：呼吸不全）。試験期間中にブレンソカチブ 25 mg 群の被験者 1 例に治験薬との関連のない呼吸不全が発現し、死亡した。詳細な叙述は CSR の[Section 14.3.3]に記載する。

11.2.4.3.2. その他の重篤な有害事象

計 40 例の被験者に 60 件の SAE を発現した。SAE が発現した被験者の割合が最も高かったのはプラセボ群であり、19 例（22.4%）に 26 件の SAE が発現した。2 つのブレンソカチブ群での SAE の報告頻度は同程度であった。感染による気管支拡張症の増悪が最も多く報告された SAE であり、プラセボ群［9 例（10.6%）］で両ブレンソカチブ投与群よりも報告頻度が高かった［10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 5 例（6.2%）及び 4 例（4.5%）］（表 69）。

SAE の叙述は、CSR の[Section 14.3.3]に記載する。

表 69: SOC 及び PT 別の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）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	INS1007 10 mg (N=81) n (%) m	INS1007 25 mg (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
1 件以上の重篤な TEAE が発現した被験者	19 (22.4) 26	11 (13.6) 19	10 (11.2) 15	21 (12.4) 34
感染症および寄生虫症	13 (15.3) 15	8 (9.9) 11	7 (7.9) 9	15 (8.8) 20
感染による気管支拡張症の増悪	9 (10.6) 10	5 (6.2) 7	4 (4.5) 4	9 (5.3) 11
肺炎	3 (3.5) 3	0	4 (4.5) 5	4 (2.4) 5
気管支炎	0	1 (1.2) 2	0	1 (0.6) 2
アスペルギローマ	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
皮下組織膿瘍	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
インフルエンザ	1 (1.2) 1	0	0	0
細菌性肺炎	1 (1.2) 1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.5) 4	0	3 (3.4) 3	3 (1.8) 3
呼吸困難	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
鼻出血	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
呼吸不全	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
喀血	2 (2.4) 2	0	0	0
肺浸潤	1 (1.2) 1	0	0	0
胃腸障害	2 (2.4) 3	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
痔核	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
腸閉塞	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
大腸炎	1 (1.2) 2	0	0	0
胃炎	1 (1.2) 1	0	0	0
神経系障害	1 (1.2) 1	2 (2.5) 3	0	2 (1.2) 3
頚動脈閉塞	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
頚動脈狭窄	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
一過性脳虚血発作	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
リンパ球増加症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
心臓障害	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
心室性期外収縮	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	INS1007 10 mg (N=81) n (%) m	INS1007 25 mg (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
発熱	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
肝胆道系障害	1 (1.2) 1	0	0	0
胆道仙痛	1 (1.2) 1	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
過量投与	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
代謝および栄養障害	1 (1.2) 1	0	0	0
栄養障害	1 (1.2) 1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
足変形	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
精神障害	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
アルコール乱用	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
腎および尿路障害	1 (1.2) 1	0	0	0
腎結石症	1 (1.2) 1	0	0	0

Source: Table 14.3.1.8
Notes: n is the number of subjects experiencing events, m is the number of events
TEAE=treatment emergent adverse event

11.2.4.4. その他の重要な有害事象

11.2.4.4.1. 投与中止に至った有害事象

計 21 例の被験者（2 つのブレンソカチブ群の被験者各 6 例及びプラセボ群 9 例）が有害事象により投与を中止した（表 70）。プラセボ群の 2 例に発現した肺炎及び 25 mg 群の 2 例に発現した頭痛を除き、投与中止に至った TEAE のほとんどはそれぞれ 1 例のみに発現した。

表 70: SOC 及び PT 別の投与中止に至った TEAE（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	INS1007 10mg (N=81) n (%) m	INS1007 25mg (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
1 件以上の投与中止に至った TEAE が発現した被験者	9 (10.6) 11	6 (7.4) 8	6 (6.7) 6	12 (7.1) 14
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
リンパ球増加症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
胃腸障害	4 (4.7) 4	3 (3.7) 3	1 (1.1) 1	4 (2.4) 4
口腔灼熱感症候群	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	INS1007 10mg (N=81) n (%) m	INS1007 25mg (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
消化器痛	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
歯周病	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
直腸出血	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
大腸炎	1 (1.2) 1	0	0	0
下痢	1 (1.2) 1	0	0	0
好酸球性食道炎	1 (1.2) 1	0	0	0
胃炎	1 (1.2) 1	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (4.7) 5	0	0	0
感染による気管支拡張症の増悪	1 (1.2) 1	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.2) 1	0	0	0
歯周炎	1 (1.2) 1	0	0	0
肺炎	2 (2.4) 2	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
過量投与	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
神経系障害	0	1 (1.2) 1	2 (2.2) 2	3 (1.8) 3
頭痛	0	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
ウェルニッケ脳症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
精神障害	0	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
アルコール乱用	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
不安	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
うつ病	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2) 2	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
高粘稠性気管支分泌物	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
肺浸潤	1 (1.2) 1	0	0	0
呼吸不全	1 (1.2) 1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
手掌紅斑	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1

Source: Table 14.3.1.4a
Notes: n is the number of subjects experiencing events, m is the number of events
TEAE = treatment emergent adverse event

11.2.4.4.2. 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った TEAE は、プラセボ群の被験者の 3.5%で発現したのに対し、10 mg 群及び 25 mg 群ではそれぞれ 3.7%及び 4.5%で報告された（表 71）。試験中止に至った TEAE は PT 別でそれぞれ 1 例のみに発現し、2 例以上に発現した PT はなかった。

表 71: SOC 及び PT 別の試験中止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）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	INS1007 10 mg (N=81) n (%) m	INS1007 25 mg (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
1 件以上の試験中止に至った TEAE が発現した被験者	3 (3.5) 3	3 (3.7) 6	4 (4.5) 4	7 (4.1) 10
胃腸障害	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
口腔灼熱感症候群	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
消化器痛	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
胃炎	1 (1.2) 1	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
気管支炎	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
肺炎	1 (1.2) 1	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
過量投与	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
精神障害	0	1 (1.2) 3	0	1 (0.6) 3
アルコール乱用	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
アルコール症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
薬物依存	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
腎および尿路障害	1 (1.2) 1	0	0	0
腎結石症	1 (1.2) 1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
高粘稠性気管支分泌物	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
呼吸不全	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
手掌紅斑	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1

Source: Table 14.3.1.4
Notes: n is the number of subjects experiencing events, m is the number of events
TEAE=treatment emergent adverse event

11.2.4.4.3. 特に注目すべき有害事象

治験薬投与下で発現した AESI には、過角化、歯肉炎／歯周炎及び感染症が含まれた。治験担当医師は、AE が AESI に該当するか否かを症例報告書に示すよう依頼した。治験担当医師の報告に加え、最終的な安全性データベースで、AESI と認められると考えられる基本語について MedDRA 標準検索式（SMQ）を用いた。

治験担当医師により 85 例の被験者に発現した 142 件の AESI が報告された。AESI が発現した被験者数はプラセボ群でブレンソカチブ群と比較して少なかった（プラセボ群、10 mg 群、25 mg 群でそれぞれ 27.1%、33.3%、39.3%）（表 72）。

表 72:　SOC 及び PT 別の治験担当医師により報告された AESI（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	INS1007 10 mg (N=81) n (% m)	INS1007 25 mg (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
1 件以上の該当する AESI が発現した被験者	23 (27.1) 36	27 (33.3) 51	35 (39.3) 56	62 (36.5) 107
感染症および寄生虫症	16 (18.8) 23	13 (16.0) 19	15 (16.9) 17	28 (16.5) 36
副鼻腔炎	3 (3.5) 4	3 (3.7) 3	2 (2.2) 2	5 (2.9) 5
上気道感染	1 (1.2) 1	2 (2.5) 2	2 (2.2) 2	4 (2.4) 4
肺炎	1 (1.2) 1	0	3 (3.4) 4	3 (1.8) 4
口腔カンジダ症	0	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
尿路感染	3 (3.5) 3	1 (1.2) 1	2 (2.2) 2	3 (1.8) 3
急性副鼻腔炎	0	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
せつ	1 (1.2) 1	1 (1.2) 2	0	1 (0.6) 2
口腔ヘルペス	1 (1.2) 1	1 (1.2) 2	0	1 (0.6) 2
耳感染	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
毛包炎	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
咬傷感染	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
下気道感染	1 (1.2) 2	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
上咽頭炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
歯周炎	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
急性腎盂腎炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
ブドウ球菌感染	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
皮下組織膿瘍	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
扁桃炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
帯状疱疹	1 (1.2) 1	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.2) 1	0	0	0
爪真菌症	1 (1.2) 1	0	0	0
歯冠周囲炎	1 (1.2) 1	0	0	0
細菌性肺炎	1 (1.2) 1	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.2) 1	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (1.2) 1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (7.1) 6	11 (13.6) 21	18 (20.2) 23	29 (17.1) 44
過角化	0	3 (3.7) 3	1 (1.1) 1	4 (2.4) 4
皮膚乾燥	2 (2.4) 2	1 (1.2) 1	2 (2.2) 3	3 (1.8) 4
紅斑性皮疹	0	2 (2.5) 3	1 (1.1) 1	3 (1.8) 4
皮膚炎	0	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
湿疹	0	0	3 (3.4) 3	3 (1.8) 3
皮膚剥脱	0	3 (3.7) 3	0	3 (1.8) 3

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	INS1007 10 mg (N=81) n (% m)	INS1007 25 mg (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
紅斑	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
手掌紅斑	1 (1.2) 1	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
発疹	1 (1.2) 1	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
皮膚病変	0	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
光線角化症	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
接触皮膚炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
斑状出血	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
斑	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
爪甲剥離症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
そう痒症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
乾癬	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
皮膚亀裂	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
皮膚色素過剰	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
蕁麻疹	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
乾皮症	1 (1.2) 1	0	0	0
胃腸障害	2 (2.4) 2	6 (7.4) 6	9 (10.1) 11	15 (8.8) 17
歯周病	0	2 (2.5) 2	5 (5.6) 5	7 (4.1) 7
歯肉痛	0	0	3 (3.4) 4	3 (1.8) 4
口腔粘膜紅斑	0	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
歯肉出血	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
歯肉障害	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
歯の知覚過敏	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
非感染性歯肉炎	1 (1.2) 1	0	0	0
歯痛	1 (1.2) 1	0	0	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）	2 (2.4) 2	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
脂漏性角化症	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
口腔乳頭腫	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
皮膚乳頭腫	2 (2.4) 2	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
歯牙破折	0	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
皮膚擦過傷	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
末梢性浮腫	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
末梢腫脹	1 (1.2) 1	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	INS1007 10 mg (N=81) n (% m)	INS1007 25 mg (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2) 2	0	1 (1.1) 2	1 (0.6) 2
咳嗽	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
喀痰増加	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
血管障害	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
血管破裂	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1

Source: Table 14.3.1.15.
Notes: n is the number of subjects experiencing events, n is the number of events
PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

感染症：

投与群全体で最も高頻度で報告された SOC は「感染症および寄生虫症」であった（プラセボ群、10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 18.8%、16.0%及び 16.9%）。投与群全体で最も多く報告された PT は副鼻腔炎であった（プラセボ群、10 mg 群及び 25 mg 群のそれぞれ 3.5%、3.7%及び 2.2%）。

過角化：

皮膚に関連する AESI は、プラセボ群よりもブレンソカチブ群で多く報告された。過角化の事象が 5 例で報告された（プラセボ群 1 例、10 mg 群 3 例及び 25 mg 群 1 例）。試験終了時点でいずれも回復又は軽快しており、治験薬の投与が中断された症例はなかった。

歯周炎／歯肉炎：

スクリーニング、Week 8 及び Week 24 時点ですべての被験者が、口腔軟部組織、歯肉及び歯の状態の評価を含む歯科検査を受けた。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。試験期間中にいずれの投与群でも歯肉の炎症スコアに低下が認められた。ベースライン時の歯肉の炎症スコアは、プラセボ群、10 mg 群及び 25 mg 群で 0 又は 1 であり、それぞれ被験者の 85.2%、85.6%及び 88.1%であった。Week 24 までにスコアが 0 又は 1 であったのはそれぞれ 90.7%、92.6%及び 91.7%であった。

ベースラインでの歯周ポケットの深さは投与群にわたり 2.1 ± 0.95 ～ 2.1 ± 0.99 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、投与群間で同程度であった。SE はすべての投与群及び時点にわたり 0 ～ 0.01 であった。95% CI からは、投与群間の統計学的有意差は試験期間を通じて示されなかった。3 つ以上の領域で歯周ポケットの深さ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、すべての投与群で同程度であった。Week 8 では、10 mg 群及び 25 mg 群でそれぞれ 13.5%及び 13.9%、プラセボ群の 12.7%がこれらの基準を満たした。Week 24 では、10 mg 群及び 25 mg 群ではそれぞれ 16.9%及び 19.2%であったのに対し、プラセボ群では 13.0%であった。

11.2.4.5. 臨床検査値

血液学的検査、生化学的検査及び尿検査の平均値及びベースラインからの平均変化量は概ね正常範囲内であり、臨床検査値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

11.2.4.6. バイタルサイン

バイタルサインの平均値及びベースラインからの平均変化量は正常範囲内であり、臨床的に意義のある経時的変化は認められなかった。

11.2.4.7. 心電図

ベースラインから試験終了までの様々な来院時点で、臨床的に重要な所見を伴う ECG の異常が 7 例の被験者に発現した。QT/QTc シグナルは、通常、絶対変化量が 50 ms を超え、かつ QT 間隔が 500 ms に達すると定義される。全体として、これらの 7 例の被験者での観察は定義されたこの閾値に該当しなかったため、QT/QTc 延長のシグナルを示唆するとは考えられなかった。

11.2.4.8. その他の安全性評価項目

特記すべきその他の安全性評価項目はない。

11.2.5. 薬物動態

ブレンソカチブへの全身曝露は用量比例的であった。PK サブスタディと PK 解析対象集団間でトラフ濃度は同程度であった。C_{max}、AUC 及び C_{min} などの PK パラメータの被験者間でのばらつきは中程度であり、定常状態で約 2 ～ 2.7 倍の蓄積を示した（表 73）。PK-PD 解析は、定常状態の AUC とベースライン後の喀痰中 NE が BLQ となることの重要な関連性を示した。ブレンソカチブの PK と安全性に臨床的に意義のある関係性は認められなかった。

表 73:　主な PK パラメータの要約（PK サブスタディ／集中サンプリング）

PK parameter	Summary Statistics	INS1007 10 mg (N=11)		INS1007 25 mg (N=16)	
		Day 1	Day 29	Day 1	Day 29
t_{max} (h)	n	8	8	12	12
	Median (min,max)	0.55 (0.0, 2.0)	2.9 (1.0, 8.0)	1.0 (0.0, 6.0)	1.1 (0.0, 4.0)
C_{max} (ng/mL)	n	8	8	12	12
	Mean (CV%)	21.23 (110.0)	80.11 (32.8)	96.58 (79.9)	218.9 (62.2)
RC_{max} (ng/mL)	n	--	4	--	8
	Mean (CV%)	--	2.198 (16.3)	--	1.980 (41.2)
C_{min} (ng/mL)	n	8	8	12	12
	Mean (CV%)	0.000 (-)	58.66 (38.8)	0.000 (-)	119.9 (75.1)
AUC_{0-8} (h*ng/mL)	n	8	7	11	11
	Mean (CV%)	114.4 (114.4)	529.9 (32.4)	428.7 (87.1)	1298 (62.5)
$RAUC_{0-8}$ (h*ng/mL)	n	--	3	--	7
	Mean (CV%)	--	2.742 (11.8)	--	2.525 (48.2)
AUC_{last} (h*ng/mL)	n	4	8	8	11
	Mean (CV%)	226.7 (30.3)	568.7 (34.5)	686.5 (27.4)	1513 (52.3)

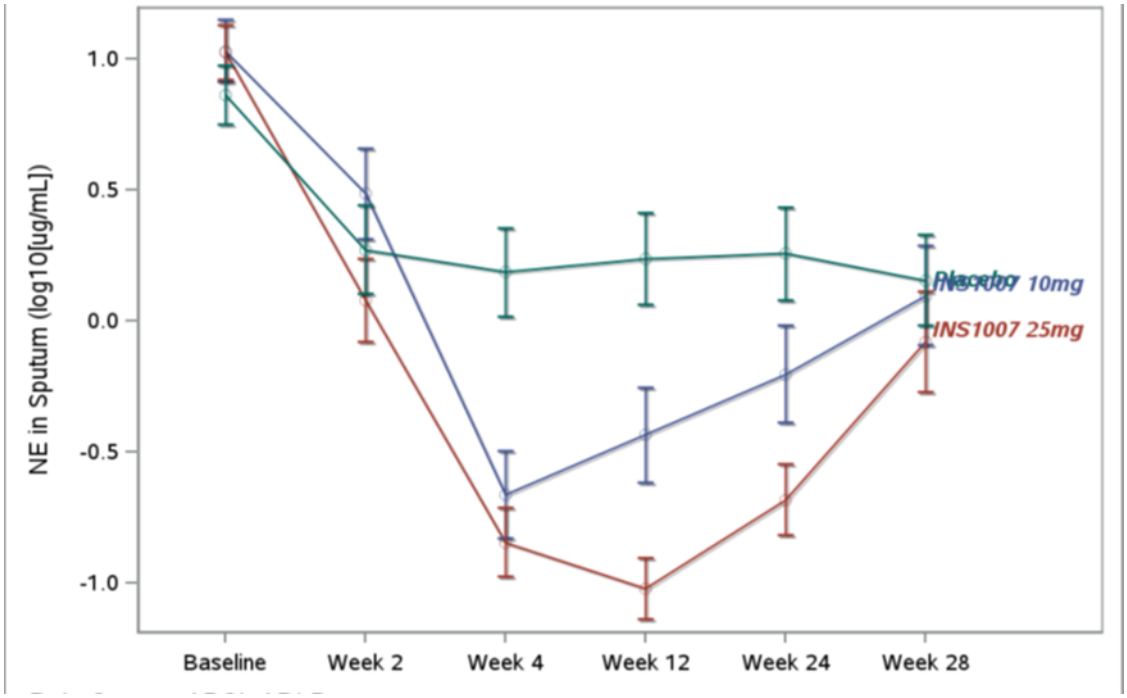
Source: Table 14.2.2.2
R=Ratio Day 29:Day 1; max = maximum; min = minimum; PK = pharmacokinetic(s); CV = coefficient of variation

11.2.6.　薬力学的特性

いずれの投与群でも、ベースライン後の喀痰中 NE 濃度の平均値に統計学的に有意な、一貫した低下が認められた。

2 つのブレンソカチブ投与群では 24 週間の投与期間中、喀痰中 NE 濃度の平均値が用量比例的に低下した。投与中止後、喀痰中 NE 濃度は 4 週間以内にベースライン値に近づいた（図 15）。投与群間での喀痰中 NE 濃度の平均値の比較により、Day 29 ～ 169 で、ブレンソカチブの両投与量のプラセボに対する統計学的に有意な治療効果が示された（表 74）。

図 15:　喀痰中 NE 濃度の平均値（log 10）の経時的変化（PD 解析対象集団）



Source: Figure 14.2.3.3.1g
NE = neutrophil elastase; SE = standard error

表 74:　ブレンソカチブ群とプラセボ群の喀痰中 NE 濃度の比較（対数変換 LS 平均濃度）（PD 解析対象集団）

Timepoint	Statistic	Placebo	INS1007 10 mg	INS1007 25 mg	INS1007 10 mg vs. Placebo	INS1007 25 mg vs. Placebo
Baseline	LS Mean (SE)	1.99 (0.25)	2.35 (0.27)	2.3 (0.25)	0.36 (0.37)	0.31 (0.36)
	P-value	--	--	--	0.33	0.38
	GMR (90% CI)	--	--	--	1.44 (0.78, 2.65)	1.36 (0.76, 2.45)
Day 15	LS Mean (SE)	0.53 (0.36)	1.05 (0.41)	0.14 (0.37)	0.52 (0.54)	-0.39 (0.52)
	P-value	--	--	--	0.343	0.455
	GMR (90% CI)	--	--	--	1.68 (0.68, 4.12)	0.68 (0.29, 1.6)
Day 29	LS Mean (SE)	0.53 (0.34)	-1.59 (0.37)	-2.07 (0.35)	-2.12 (0.50)	-2.59 (0.49)
	P-value	--	--	--	<0.001	<0.001
	GMR (90%CI)	--	--	--	0.12 (0.05, 0.28)	0.08 (0.03, 0.17)
Day 85	LS Mean (SE)	0.49 (0.36)	-0.87 (0.39)	-2.49 (0.37)	-1.37 (0.53)	-2.99 (0.52)
	P-value	--	--	--	0.011	<0.001

Timepoint	Statistic	Placebo	INS1007 10 mg	INS1007 25 mg	INS1007 10 mg vs. Placebo	INS1007 25 mg vs. Placebo
	GMR (90% CI)	--	--	--	0.26 (0.11, 0.61)	0.05 (0.02, 0.12)
Day 169	LS Mean (SE)	0.58 (0.36)	-0.58 (0.41)	-1.82 (0.37)	-1.16 (0.54)	-2.40 (0.51)
	P-value	--	--	--	0.035	<0.001
	GMR (90%CI)	--	--	--	0.32 (0.13, 0.77)	0.091 (0.04, 0.21)
Day 197	LS Mean (SE)	0.44 (0.39)	0.25 (0.42)	-0.19 (0.40)	-0.19 (0.57)	-0.62 (0.56)
	P-value	--	--	--	0.741	0.267
	GMR (90% CI)	--	--	--	0.83 (0.32, 2.14)	0.54 (0.21, 1.35)

Source: Table 14.2.3.3.3
Notes: Baseline is the average of the Screening and Day 1 pre-dose values. Estimates of the mean and CI limits for the ln values were exponentiated. LS means of the ln values were estimated from a mixed-effect model having treatment as a fixed effect and subject as a random effect. PD value for placebo is used as the reference dose for pairwise comparisons. All values except *P*-values are rounded to 2 decimal places
CI = Cconfidence Iinterval; GMR = Ggeometric Mmean rRatio; LS = Lleast Ssquares; NE = neutrophil elastase; PD = pharmacodynamic(s); SE = Sstandard Eerror

ベースライン後の喀痰中 NE 濃度の BLQ への到達は、PEx の予測指標であることが示された（表 75）。

表 75: 呼吸器疾患増悪が発現した被験者（ベースライン後の喀痰中 NE 濃度の BLQ への到達有無別）

Study Population	Sputum NE BLQ Post-Baseline?	Pulmonary Exacerbation	
		Yes	No
All subjects[a]	**Yes**	47	113
	No	48	29
Active INS1007[b]	**Yes**	32	87
	No	22	14

Source: Appendix 16.1.10, PK-PD report, Table 14.
[a] Positive Predictive Value = 0.706; Negative Predictive Value = 0.623
[b] Positive Predictive Value = 0.731; Negative Predictive Value = 0.611
BLQ = below the limit of quantification; NE = neutrophil elastase

ブレンソカチブ群の血中 NE 濃度のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意ではなかった（表 76）。

表 76:　ブレンソカチブ群とプラセボ群における血中 NE のベースラインからの変化量の比較（PD 解析対象集団）

Timepoint	Biomarker / matrix	Statistic	Placebo	INS1007 10 mg	INS1007 25 mg	Contrasts (Differences) INS1007 10 mg vs Placebo	Contrasts (Differences) INS1007 25 mg vs Placebo
Day 15	NE (ug/mL) / blood	LS Mean (SE)	-0.579 (0.443)	0.480 (0.457)	-0.507 (0.406)	1.059 (0.636)	0.072 (0.601)
		P-value	--	--	--	0.099	0.905
Day 29	NE (ug/mL) / blood	LS Mean (SE)	-0.107 (0.447)	-0.701 (0.459)	-2.429 (0.415)	-0.594 (0.641)	-2.322 (0.610)
		P-value	--	--	--	0.355	<0.001
Day 85	NE (ug/mL) / blood	LS Mean (SE)	-0.848 (0.502)	-0.987 (0.513)	-2.157 (0.452)	-0.139 (0.718)	-1.309 (0.675)
		P-value	--	--	--	0.847	0.055
Day 169	NE (ug/mL) / blood	LS Mean (SE)	-0.633 (0.542)	-0.952 (0.553)	-1.217 (0.491)	-0.318 (0.774)	-0.584 (0.731)
		P-value	--	--	--	0.681	0.426
Day 197	NE (ug/mL) / blood	LS Mean (SE)	-1.958 (0.608)	0.696 (0.625)	0.780 (0.541)	2.654 (0.872)	2.738 (0.814)
		P-value	--	--	--	0.003	<0.001

Source: Table 14.2.3.3.3.3a.
Notes: Least squares means of the change from Baseline values were estimated from a mixed-effect model having treatment as a fixed effect and subject as a random effect. PD value for placebo was used as the reference dose for pairwise comparisons. Baseline is the last nonmissing value before the first dose of study medication.
LS = least squares;. NE = neutrophil elastase; PD = pharmacodynamic(s); SE = standard error

11.3. 結論

有効性の結論：

- ブレンソカチブの 2 つの用量（10 mg 及び 25 mg）の両方において、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PEx 発生までの時間の延長をもたらした。
- ブレンソカチブ 10 mg は、PEx の年間発生率に対して、プラセボよりも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た。ブレンソカチブ 25 mg はプラセボを投与した被験者と比較して数値的に低い増悪発生率を示した。
- プラセボ群の被験者は、$ppFEV_1$においてブレンソカチブの 2 つの用量と比較して肺機能のより大きな低下を示したが、その差は統計学的有意性には達しなかった。

薬物動態の結論：

- ブレンソカチブに対する曝露量は用量比例的であった。
- 定常状態の AUC は、ベースライン後の喀痰中 NE の BLQ 達成の重要な予測因子であることが示された。
- ブレンソカチブの PK と安全性の間に臨床的に意義のある関係性は認められなかった。

薬力学的結論：

- ブレンソカチブは喀痰中 NE 濃度を用量比例的に低下させ、予想されたブレンソカチブの作用機序を裏付けた。
- ベースライン後の喀痰中 NE 濃度の BLQ 達成は、PEx までの時間に対する統計学的に有意かつ臨床的に意義のある効果をもたらした。
- 血中 NE 濃度に対して、統計学的に有意なブレンソカチブの治療効果は認められなかった。

安全性の結論：

- ブレンソカチブの両用量の忍容性は概ね良好であった。新たな安全性シグナルは特定されなかった。
- 治験薬投与下で発現した皮膚及び歯科に関連する AESI はブレンソカチブ群において数値的に高かったが、全体的な安全性プロファイルは投与群全体で類似していた。
- 血液学的検査、生化学的検査若しくは尿検査、又はバイタルサインに臨床的に意義のある所見は認められなかった。

11.4. 付録

表 77: SOC 及び PT 別の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	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
すべての TEAE	67 (78.8) 301	75 (92.6) 349	74 (83.1) 304	149 (87.6) 653
血液およびリンパ系障害	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	3 (3.4) 4	4 (2.4) 5
血小板減少症	0	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
リンパ節症	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
リンパ球増加症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
好中球減少症	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
白血球減少症	1 (1.2) 1	0	0	0
心臓障害	2 (2.4) 2	1 (1.2) 1	5 (5.6) 5	6 (3.5) 6
心房細動	0	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
心房粗動	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
心不全	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
冠動脈疾患	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
心室性期外収縮	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
狭心症	1 (1.2) 1	0	0	0
房室ブロック	1 (1.2) 1	0	0	0
耳および迷路障害	5 (5.9) 6	3 (3.7) 4	6 (6.7) 9	9 (5.3) 13
回転性めまい	4 (4.7) 5	2 (2.5) 2	2 (2.2) 2	4 (2.4) 4
耳漏	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
耳鳴	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 2	1 (0.6) 2
耳垢栓塞	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
耳痛	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
耳管機能障害	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
中耳滲出液	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
鼓膜穿孔	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
内分泌障害	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
甲状腺腫	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
眼障害	2 (2.4) 2	3 (3.7) 3	0	3 (1.8) 3
眼のアレルギー	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
眼瞼浮腫	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
眼瞼発疹	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
涙道の炎症	1 (1.2) 1	0	0	0
前房狭隅角	1 (1.2) 1	0	0	0
胃腸障害	30 (35.3) 58	28 (34.6) 39	20 (22.5) 32	48 (28.2) 71

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
下痢	9 (10.6) 12	5 (6.2) 5	3 (3.4) 3	8 (4.7) 8
歯周病	0	2 (2.5) 2	5 (5.6) 5	7 (4.1) 7
悪心	4 (4.7) 4	3 (3.7) 3	1 (1.1) 2	4 (2.4) 5
便秘	3 (3.5) 3	2 (2.5) 2	2 (2.2) 2	4 (2.4) 4
歯肉痛	0	0	3 (3.4) 4	3 (1.8) 4
嘔吐	3 (3.5) 3	2 (2.5) 3	1 (1.1) 1	3 (1.8) 4
上腹部痛	3 (3.5) 4	3 (3.7) 3	0	3 (1.8) 3
口腔粘膜紅斑	0	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
痔核	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 2	2 (1.2) 3
腹部膨満	1 (1.2) 1	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
腹痛	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
口内乾燥	2 (2.4) 2	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
消化不良	0	1 (1.2) 2	0	1 (0.6) 2
口腔灼熱感症候群	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
歯不快感	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
糞塊	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
鼓腸	1 (1.2) 2	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
食中毒	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
消化器痛	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
歯肉出血	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
歯肉不快感	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
歯肉障害	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
歯肉退縮	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
歯の知覚過敏	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
腸閉塞	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
腸管ポリープ	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
口腔内出血	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
口腔障害	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
口腔内痛	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
直腸出血	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
舌不快感	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
舌乾燥	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
歯痛	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
大腸炎	1 (1.2) 5	0	0	0
齲歯	1 (1.2) 1	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
小腸炎	1 (1.2) 1	0	0	0
好酸球性食道炎	1 (1.2) 1	0	0	0
心窩部不快感	1 (1.2) 1	0	0	0
おくび	1 (1.2) 1	0	0	0
胃炎	3 (3.5) 4	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.4) 2	0	0	0
血便排泄	1 (1.2) 1	0	0	0
嵌頓臍ヘルニア	1 (1.2) 1	0	0	0
非感染性歯肉炎	1 (1.2) 1	0	0	0
咳嗽後嘔吐	1 (1.2) 3	0	0	0
口内炎	1 (1.2) 1	0	0	0
歯の障害	1 (1.2) 1	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (12.9) 13	13 (16.0) 19	17 (19.1) 20	30 (17.6) 39
疲労	6 (7.1) 6	3 (3.7) 3	7 (7.9) 7	10 (5.9) 10
発熱	2 (2.4) 3	4 (4.9) 8	4 (4.5) 4	8 (4.7) 12
胸部不快感	0	1 (1.2) 1	4 (4.5) 4	5 (2.9) 5
運動耐性低下	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
医薬品副作用	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
胸痛	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
早期満腹	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
顔面浮腫	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
注射部位疼痛	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
非心臓性胸痛	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
末梢性浮腫	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
疼痛	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
末梢腫脹	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
無力症	1 (1.2) 1	0	0	0
捻髪音	1 (1.2) 1	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.2) 1	0	0	0
胆道仙痛	1 (1.2) 1	0	0	0
免疫系障害	0	3 (3.7) 3	0	3 (1.8) 3
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
ワクチンアレルギー	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
過敏症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
感染症および寄生虫症	40 (47.1) 66	37 (45.7) 58	35 (39.3) 49	72 (42.4) 107

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
上気道感染	4 (4.7) 4	6 (7.4) 6	4 (4.5) 4	10 (5.9) 10
感染による気管支拡張症の増悪	9 (10.6) 10	5 (6.2) 7	4 (4.5) 4	9 (5.3) 11
副鼻腔炎	6 (7.1) 7	5 (6.2) 5	4 (4.5) 5	9 (5.3) 10
上咽頭炎	3 (3.5) 3	4 (4.9) 7	2 (2.2) 2	6 (3.5) 9
肺炎	3 (3.5) 3	1 (1.2) 1	5 (5.6) 6	6 (3.5) 7
気管支炎	1 (1.2) 1	4 (4.9) 5	1 (1.1) 1	5 (2.9) 6
尿路感染	4 (4.7) 4	2 (2.5) 2	3 (3.4) 3	5 (2.9) 5
下気道感染	1 (1.2) 2	1 (1.2) 1	3 (3.4) 3	4 (2.4) 4
口腔カンジダ症	0	2 (2.5) 2	2 (2.2) 2	4 (2.4) 4
結膜炎	0	0	3 (3.4) 3	3 (1.8) 3
耳感染	1 (1.2) 1	3 (3.7) 3	0	3 (1.8) 3
鼻炎	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	2 (2.2) 2	3 (1.8) 3
膿性痰	1 (1.2) 1	3 (3.7) 3	0	3 (1.8) 3
真菌感染	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 4	2 (1.2) 5
口腔ヘルペス	1 (1.2) 1	1 (1.2) 2	1 (1.1) 1	2 (1.2) 3
急性副鼻腔炎	0	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
せつ	1 (1.2) 1	1 (1.2) 2	0	1 (0.6) 2
アスペルギローマ	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
真菌性耳感染	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
毛包炎	2 (2.4) 2	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
ウイルス性胃炎	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
歯肉炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
咬傷感染	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
インフルエンザ	4 (4.7) 4	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
ウイルス性下気道感染	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
口腔真菌感染	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
歯周炎	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
急性腎盂腎炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
ブドウ球菌感染	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
皮下組織膿瘍	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
扁桃炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
ウイルス感染	2 (2.4) 2	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
外陰膣真菌感染	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
カンジダ感染	3 (3.5) 4	0	0	0
憩室炎	1 (1.2) 1	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
ウイルス性胃腸炎	1 (1.2) 1	0	0	0
帯状疱疹	1 (1.2) 1	0	0	0
爪真菌症	1 (1.2) 1	0	0	0
口腔感染	1 (1.2) 1	0	0	0
中耳炎	1 (1.2) 1	0	0	0
歯冠周囲炎	1 (1.2) 1	0	0	0
咽頭炎	1 (1.2) 1	0	0	0
細菌性肺炎	1 (1.2) 1	0	0	0
気道感染	1 (1.2) 1	0	0	0
皮膚感染	1 (1.2) 1	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.2) 1	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (1.2) 1	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (8.2) 10	14 (17.3) 24	12 (13.5) 14	26 (15.3) 38
歯牙破折	2 (2.4) 3	4 (4.9) 6	1 (1.1) 2	5 (2.9) 8
皮膚擦過傷	1 (1.2) 1	2 (2.5) 4	2 (2.2) 2	4 (2.4) 6
挫傷	0	3 (3.7) 3	0	3 (1.8) 3
動物による引っかき傷	0	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
肉離れ	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
皮膚裂傷	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
熱傷	0	1 (1.2) 2	0	1 (0.6) 2
脳振盪	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
転倒	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
足骨折	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
骨折	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
靭帯捻挫	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
四肢損傷	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
筋断裂	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
過量投与	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
外傷後疼痛	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
処置による疼痛	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
肋骨骨折	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
尿道損傷	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
創傷	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
耳部損傷	1 (1.2) 1	0	0	0
半月板損傷	1 (1.2) 1	0	0	0
ワクチン接種合併症	1 (1.2) 2	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
臨床検査	6 (7.1) 7	14 (17.3) 21	8 (9.0) 10	22 (12.9) 31
血中クレアチニン増加	0	3 (3.7) 3	1 (1.1) 1	4 (2.4) 4
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	2 (2.2) 2	3 (1.8) 3
心拍数増加	0	2 (2.5) 6	0	2 (1.2) 6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
心電図ＱＴ延長	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
血圧上昇	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
尿中血陽性	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
心雑音	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
好酸球数増加	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
大腸菌検査陽性	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
努力呼気量減少	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
肝機能検査異常	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
血小板数減少	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
プロトロンビン時間延長	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
肺機能検査値低下	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
尿検査異常	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
尿中白血球エステラーゼ	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
体重減少	2 (2.4) 2	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
血中コレステロール増加	1 (1.2) 1	0	0	0
血中カリウム増加	1 (1.2) 1	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (1.2) 1	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (4.7) 4	5 (6.2) 6	6 (6.7) 6	11 (6.5) 12
食欲亢進	1 (1.2) 1	3 (3.7) 3	2 (2.2) 2	5 (2.9) 5
高コレステロール血症	0	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
食欲減退	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
脱水	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
糖尿病	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
高トリグリセリド血症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
体液貯留	1 (1.2) 1	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (1.2) 1	0	0	0
栄養障害	1 (1.2) 1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	17 (20.0) 23	18 (22.2) 23	13 (14.6) 15	31 (18.2) 38
関節痛	1 (1.2) 1	6 (7.4) 6	1 (1.1) 1	7 (4.1) 7
筋痙縮	2 (2.4) 2	3 (3.7) 3	1 (1.1) 1	4 (2.4) 4

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
背部痛	3 (3.5) 3	1 (1.2) 1	2 (2.2) 2	3 (1.8) 3
四肢痛	3 (3.5) 3	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
側腹部痛	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
筋骨格系胸痛	1 (1.2) 3	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
筋肉痛	2 (2.4) 2	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
変形性関節症	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
関節リウマチ	0	1 (1.2) 2	0	1 (0.6) 2
滑液包炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
デュプイトラン拘縮	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
足変形	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
関節腫脹	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
四肢腫瘤	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
中足骨痛	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
筋骨格硬直	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
頚部痛	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
骨粗鬆症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
足底筋膜炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
関節炎	1 (1.2) 1	0	0	0
筋骨格痛	4 (4.7) 4	0	0	0
顎痛	1 (1.2) 1	0	0	0
腱炎	1 (1.2) 1	0	0	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）	2 (2.4) 2	2 (2.5) 2	3 (3.4) 5	5 (2.9) 7
脂漏性角化症	0	1 (1.2) 1	2 (2.2) 2	3 (1.8) 3
基底細胞癌	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
脂肪腫	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
口腔乳頭腫	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
扁平上皮癌	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
皮膚乳頭腫	2 (2.4) 2	0	0	0
神経系障害	11 (12.9) 13	16 (19.8) 35	17 (19.1) 26	33 (19.4) 61
頭痛	3 (3.5) 4	8 (9.9) 11	12 (13.5) 16	20 (11.8) 27
浮動性めまい	3 (3.5) 3	2 (2.5) 4	3 (3.4) 4	5 (2.9) 8
味覚異常	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
失語症	0	1 (1.2) 2	0	1 (0.6) 2
頚動脈閉塞	0	1 (1.2) 2	0	1 (0.6) 2

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
頚動脈狭窄	0	1 (1.2) 2	0	1 (0.6) 2
会話障害	0	1 (1.2) 2	0	1 (0.6) 2
異痛症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
灼熱感	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
手根管症候群	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
認知症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
注意力障害	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
感覚鈍麻	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
味覚減退	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
嗜眠	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
片頭痛	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
パーキンソン病	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
下肢静止不能症候群	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
坐骨神経痛	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
一過性脳虚血発作	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
振戦	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
ウェルニッケ脳症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
網膜性片頭痛	1 (1.2) 1	0	0	0
製品の問題	1 (1.2) 1	0	0	0
医療機器閉塞	1 (1.2) 1	0	0	0
精神障害	6 (7.1) 6	5 (6.2) 7	3 (3.4) 3	8 (4.7) 10
不安	2 (2.4) 2	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
アルコール乱用	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
アルコール症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
注意欠陥多動性障害	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
抑うつ気分	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
うつ病	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
薬物依存	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
不眠症	2 (2.4) 2	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
睡眠障害	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
腎および尿路障害	3 (3.5) 4	4 (4.9) 5	1 (1.1) 1	5 (2.9) 6
血尿	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
腎結石症	1 (1.2) 2	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
夜間頻尿	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
頻尿	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
蛋白尿	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
腹圧性尿失禁	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
尿臭異常	1 (1.2) 1	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
骨盤痛	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
腟出血	1 (1.2) 1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (36.5) 50	32 (39.5) 57	32 (36.0) 64	64 (37.6) 121
咳嗽	10 (11.8) 11	15 (18.5) 16	12 (13.5) 14	27 (15.9) 30
喀痰増加	6 (7.1) 7	9 (11.1) 11	9 (10.1) 10	18 (10.6) 21
呼吸困難	2 (2.4) 2	3 (3.7) 3	9 (10.1) 10	12 (7.1) 13
喀血	2 (2.4) 3	6 (7.4) 8	2 (2.2) 2	8 (4.7) 10
口腔咽頭痛	2 (2.4) 2	2 (2.5) 2	3 (3.4) 5	5 (2.9) 7
喘鳴	1 (1.2) 1	2 (2.5) 4	2 (2.2) 2	4 (2.4) 6
鼻出血	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	3 (3.4) 3	4 (2.4) 4
発声障害	2 (2.4) 2	1 (1.2) 1	2 (2.2) 2	3 (1.8) 3
湿性咳嗽	1 (1.2) 1	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
副鼻腔うっ血	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	2 (2.2) 2	3 (1.8) 3
気道うっ血	3 (3.5) 3	2 (2.5) 3	0	2 (1.2) 3
喘息	1 (1.2) 1	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
鼻閉	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
アレルギー性鼻炎	1 (1.2) 1	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
上気道咳症候群	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
気管支痙攣	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
労作性呼吸困難	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
高粘稠性気管支分泌物	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
鼻痂皮	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
鼻部不快感	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
胸膜痛	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
肺高血圧症	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
ラ音	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
呼吸不全	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
変色痰	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
気管支分泌増加	1 (1.2) 1	0	0	0
喉頭浮腫	1 (1.2) 1	0	0	0
肺浸潤	1 (1.2) 1	0	0	0
副鼻腔分泌過多	1 (1.2) 1	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
呼吸器症状	1 (1.2) 1	0	0	0
鼻痛	1 (1.2) 1	0	0	0
鼻漏	4 (4.7) 5	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	18 (21.2) 26	18 (22.2) 36	24 (27.0) 36	42 (24.7) 72
皮膚乾燥	4 (4.7) 6	2 (2.5) 4	4 (4.5) 5	6 (3.5) 9
紅斑性皮疹	0	3 (3.7) 6	1 (1.1) 1	4 (2.4) 7
皮膚炎	0	2 (2.5) 2	2 (2.2) 4	4 (2.4) 6
皮膚病変	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	3 (3.4) 4	4 (2.4) 5
過角化	1 (1.2) 1	3 (3.7) 3	1 (1.1) 1	4 (2.4) 4
そう痒症	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	3 (3.4) 3	4 (2.4) 4
発疹	2 (2.4) 2	3 (3.7) 3	1 (1.1) 1	4 (2.4) 4
湿疹	1 (1.2) 1	0	3 (3.4) 3	3 (1.8) 3
紅斑	1 (1.2) 1	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
皮膚剥脱	0	3 (3.7) 3	0	3 (1.8) 3
手掌紅斑	1 (1.2) 1	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
皮膚潰瘍	0	1 (1.2) 2	0	1 (0.6) 2
光線角化症	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
アトピー性皮膚炎	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
接触皮膚炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
斑状出血	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
貨幣状湿疹	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
斑	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
寝汗	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
爪甲剥離症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
丘疹	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
光線過敏性反応	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
乾癬	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
皮膚障害	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
皮膚亀裂	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
皮膚色素過剰	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
蕁麻疹	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
ざ瘡	1 (1.2) 1	0	0	0
脱毛症	1 (1.2) 1	0	0	0
水疱	1 (1.2) 1	0	0	0
冷汗	1 (1.2) 1	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (1.2) 1	0	0	0
爪ジストロフィー	1 (1.2) 1	0	0	0
斑状皮疹	1 (1.2) 1	0	0	0
乾皮症	1 (1.2) 1	0	0	0
血管障害	5 (5.9) 5	4 (4.9) 4	3 (3.4) 3	7 (4.1) 7
高血圧	5 (5.9) 5	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
深部静脈血栓症	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
潮紅	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
低血圧	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
血管破裂	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1

Source: Table 14.3.1.2
Notes: n is the number of subjects experiencing events, m is the number of events, TEAE = treatment emergent adverse event.
System organ classes are sorted in alphabetic order; Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the Pooled INS1007 column.
Percentages are calculated for n based on the total number of subjects in the Safety Population by treatment.
TEAEs were coded using MedDRA version 22.0.

表 78: SOC 及び PT 別の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（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
治験薬と関連のある TEAE が 1 例以上発現した被験者	35 (41.2) 84	38 (46.9) 90	37 (41.6) 83	75 (44.1) 173
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 2	2 (1.2) 3
リンパ球増加症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
好中球減少症	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
血小板減少症	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
心臓障害	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
冠動脈疾患	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
耳および迷路障害	1 (1.2) 1	0	3 (3.4) 3	3 (1.8) 3
耳垢栓塞	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
耳鳴	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
回転性めまい	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
眼障害	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
眼瞼浮腫	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
胃腸障害	13 (15.3) 25	12 (14.8) 16	12 (13.5) 18	24 (14.1) 34
歯周病	0	2 (2.5) 2	5 (5.6) 5	7 (4.1) 7
下痢	3 (3.5) 4	2 (2.5) 2	2 (2.2) 2	4 (2.4) 4
歯肉痛	0	0	3 (3.4) 4	3 (1.8) 4
上腹部痛	1 (1.2) 2	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
便秘	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
口内乾燥	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
悪心	1 (1.2) 1	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
口腔粘膜紅斑	0	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
嘔吐	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
腹痛	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
口腔灼熱感症候群	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
糞塊	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
消化器痛	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
直腸出血	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
大腸炎	1 (1.2) 5	0	0	0
好酸球性食道炎	1 (1.2) 1	0	0	0
鼓腸	1 (1.2) 2	0	0	0
胃炎	1 (1.2) 1	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
胃食道逆流性疾患	1 (1.2) 1	0	0	0
歯の知覚過敏	1 (1.2) 1	0	0	0
非感染性歯肉炎	1 (1.2) 1	0	0	0
咳嗽後嘔吐	1 (1.2) 1	0	0	0
口内炎	1 (1.2) 1	0	0	0
歯の障害	1 (1.2) 1	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.7) 4	2 (2.5) 3	6 (6.7) 6	8 (4.7) 9
疲労	3 (3.5) 3	0	3 (3.4) 3	3 (1.8) 3
運動耐性低下	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
胸部不快感	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
胸痛	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
顔面浮腫	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
末梢性浮腫	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
末梢腫脹	1 (1.2) 1	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.2) 1	0	0	0
胆道仙痛	1 (1.2) 1	0	0	0
感染症および寄生虫症	7 (8.2) 8	6 (7.4) 6	1 (1.1) 1	7 (4.1) 7
上気道感染	0	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
気管支炎	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
歯肉炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
感染による気管支拡張症の増悪	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
上咽頭炎	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
口腔カンジダ症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
カンジダ感染	2 (2.4) 3	0	0	0
帯状疱疹	1 (1.2) 1	0	0	0
歯周炎	1 (1.2) 1	0	0	0
細菌性肺炎	1 (1.2) 1	0	0	0
副鼻腔炎	1 (1.2) 1	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
歯牙破折	0	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
臨床検査	2 (2.4) 2	6 (7.4) 7	4 (4.5) 4	10 (5.9) 11
血中クレアチニン増加	0	3 (3.7) 3	0	3 (1.8) 3
心電図ＱＴ延長	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
心拍数増加	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
血小板数減少	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
プロトロンビン時間延長	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
肺機能検査値低下	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
体重減少	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
代謝および栄養障害	2 (2.4) 2	4 (4.9) 5	1 (1.1) 1	5 (2.9) 6
食欲亢進	1 (1.2) 1	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
高コレステロール血症	0	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
高トリグリセリド血症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
体液貯留	1 (1.2) 1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.7) 4	4 (4.9) 5	1 (1.1) 1	5 (2.9) 6
関節痛	1 (1.2) 1	4 (4.9) 4	0	4 (2.4) 4
関節腫脹	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
中足骨痛	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
背部痛	1 (1.2) 1	0	0	0
筋肉痛	1 (1.2) 1	0	0	0
顎痛	1 (1.2) 1	0	0	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）	2 (2.4) 2	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
脂漏性角化症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
皮膚乳頭腫	2 (2.4) 2	0	0	0
神経系障害	5 (5.9) 5	5 (6.2) 6	9 (10.1) 11	14 (8.2) 17
頭痛	2 (2.4) 2	1 (1.2) 2	5 (5.6) 6	6 (3.5) 8
浮動性めまい	2 (2.4) 2	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
味覚異常	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
異痛症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
味覚減退	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
嗜眠	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
パーキンソン病	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
一過性脳虚血発作	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
精神障害	2 (2.4) 2	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
不安	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
抑うつ気分	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
うつ病	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
不眠症	2 (2.4) 2	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
夜間頻尿	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
血尿	1 (1.2) 1	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (5.9) 12	10 (12.3) 17	5 (5.6) 8	15 (8.8) 25
咳嗽	2 (2.4) 2	3 (3.7) 3	1 (1.1) 2	4 (2.4) 5
喀痰増加	2 (2.4) 2	3 (3.7) 3	1 (1.1) 2	4 (2.4) 5
呼吸困難	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	2 (2.2) 2	3 (1.8) 3
鼻出血	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
喀血	0	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
湿性咳嗽	0	2 (2.5) 2	0	2 (1.2) 2
副鼻腔うっ血	0	1 (1.2) 1	1 (1.1) 1	2 (1.2) 2
喘鳴	0	1 (1.2) 2	0	1 (0.6) 2
口腔咽頭痛	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
気道うっ血	2 (2.4) 2	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
肺浸潤	1 (1.2) 1	0	0	0
呼吸不全	1 (1.2) 1	0	0	0
鼻痛	1 (1.2) 1	0	0	0
鼻漏	1 (1.2) 1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	11 (12.9) 14	11 (13.6) 17	16 (18.0) 26	27 (15.9) 43
皮膚炎	0	2 (2.5) 2	2 (2.2) 4	4 (2.4) 6
皮膚乾燥	3 (3.5) 5	1 (1.2) 1	3 (3.4) 4	4 (2.4) 5
そう痒症	0	1 (1.2) 1	3 (3.4) 3	4 (2.4) 4
過角化	0	2 (2.5) 2	1 (1.1) 1	3 (1.8) 3
皮膚剥脱	0	3 (3.7) 3	0	3 (1.8) 3
皮膚病変	1 (1.2) 1	0	3 (3.4) 3	3 (1.8) 3
紅斑性皮疹	0	2 (2.5) 3	0	2 (1.2) 3
手掌紅斑	1 (1.2) 1	0	2 (2.2) 2	2 (1.2) 2
光線角化症	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
湿疹	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
紅斑	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
斑	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
寝汗	1 (1.2) 1	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
爪甲剥離症	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
乾癬	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
発疹	1 (1.2) 1	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=85) n (%) m	10 mg INS1007 (N=81) n (%) m	25 mg INS1007 (N=89) n (%) m	Pooled INS1007 (N=170) n (%) m
皮膚障害	0	1 (1.2) 1	0	1 (0.6) 1
皮膚色素過剰	0	0	1 (1.1) 1	1 (0.6) 1
脱毛症	1 (1.2) 1	0	0	0
水疱	1 (1.2) 1	0	0	0
斑状皮疹	1 (1.2) 1	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.2) 1	0	0	0
乾皮症	1 (1.2) 1	0	0	0
血管障害	1 (1.2) 1	0	0	0
高血圧	1 (1.2) 1	0	0	0

Source: Table 14.3.1.3
Notes: n is the number of subjects experiencing events, m is the number of events, TEAE = treatment emergent adverse event.
System organ classes are sorted in alphabetic order; Preferred terms are sorted by decreasing frequency of the Pooled INS1007 column.
Percentages are calculated for n based on the total number of subjects in the Safety Population by treatment.
TEAEs were coded using MedDRA version 22.0.
Treatment related is defined as possibly, probably or definitely related to study drug.

12. INS1007-211 試験（参考資料）

12.1. 試験の概要

治験の標題	嚢胞性線維症の成人患者を対象にブレンソカチブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する、第 IIa 相、単盲検、プラセボ対照、並行群間試験
治験実施施設数及び実施国	25 施設（米国）
治験期間	開始日：2021 年 11 月 3 日 完了日：2022 年 11 月 1 日
開発の相	第 IIa 相
目的	**主要目的：** • 嚢胞性線維症（CF）の被験者を対象に、ブレンソカチブを 1 日 1 回経口投与したときの PK を評価する。 • CF の被験者を対象に、4 週間の投与期間にわたってプラセボと比較してブレンソカチブの安全性を評価する。 **副次目的：** • ブレンソカチブ曝露の用量依存性を評価する。 **探索的目的：** • 喀痰中の NE、CatG 及び PR3 の濃度に対するブレンソカチブの効果を 28 日間の投与期間にわたりプラセボと比較して評価する。 • 血中の NE、CatG 及び PR3 の濃度に対するブレンソカチブの効果を 28 日間の投与期間にわたりプラセボと比較して評価する。 • Day 28 時点で $ppFEV_1$、FEV_1、努力肺活量（FVC）及び FVC の 25% ～ 75%を呼出する間の平均努力呼気流量（$FEF_{(25-75\%)}$）を含む肺機能パラメータの変化を指標として、ブレンソカチブが肺機能に与える効果をプラセボと比較して評価する。 • Week 4 までの CF の質問票 改訂版（Cystic Fibrosis Questionnaire Revised、CFQ-R）を指標として、ブレンソカチブが QOL に与える効果をプラセボと比較して評価する。

	• AUC／用量とバイオマーカー活性（血液及び／又は喀痰）の PK/PD 関係を評価する。 • 全身曝露と安全性（AESI である過角化、歯周炎／歯肉炎、感染症など）の PK/PD 関係を評価する。 • 全身曝露と臨床的有効性（すなわち、$ppFEV_1$ 及び CFQ-R）の PK/PD 関係を評価する。 • ブレンソカチブが喀痰の微生物検査結果に及ぼす影響を評価する。
治験方法	本試験は、成人 CF 患者を対象に、ブレンソカチブ 10 mg、25 mg 及び 40 mg の QD 投与の PK、PD 及び安全性を評価する、第 IIa 相、単盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、反復投与試験であった。65 mg QD の追加コホートを設けるかどうかは、安全性及び PK データの安全性評価委員会によるレビュー次第であった。データのレビュー後、65 mg までの用量漸増は不要と判断されたため、本試験では実施されなかった。 各投与コホートを 2 つに層別化した：併用薬として cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）調節薬の投与を受けたことがあり、投与を継続している被験者（CFTR 調節薬使用層）と CFTR 調節薬の投与を受けたことがない又はスクリーニング前 30 日以内に CFTR 調節薬を投与しておらず、かつ試験期間中に CFTR 調節薬の投与を受けなかったいずれかの被験者（CFTR 調節薬不使用層）。
被験者数	**計画時：** 最大で被験者 34 例［ブレンソカチブの最初の 3 コホート（10 mg、25 mg、40 mg QD）の各 7 例及びプラセボ群の 4 例］。65 mg コホートが実施される場合にはブレンソカチブ群に 7 例、プラセボ群に 2 例を登録予定であった。 各コホートのブレンソカチブ群では、CFTR 調節薬使用層に約 5 例、不使用層に約 2 例を無作為化予定であった。プラセボ群では、CFTR 調節薬使用層に被験者約 3 例、調節薬不使用層に 1 例を無作為化予定であった。 **解析時：** ITT 集団及び安全性解析対象集団に 29 例が含まれた（各ブレンソカチブ群で 8 例及びプラセボ投与群で 5 例）。PK 解析対象集団には 24

	例が含まれた。最初の 3 コホートの結果により、65 mg コホートは不要と判断され、実施されなかった。
主要な組入れ基準	本試験には、CF に起因する肺疾患の診断が確定した、$ppFEV_1$ が 40% ～ 90%の男女の被験者を組み入れた。重度な又は安定していない CF 患者は、治験担当医師の判断により除外した。
被験薬、用量及び投与方法	ブレンソカチブフィルムコート錠、10 mg、25 mg、及び 40 mg。QD で経口投与。
治療期間	治験薬を 28 日間投与した。
対照薬、用量及び投与方法	ブレンソカチブとマッチさせたプラセボ錠。QD で経口投与。
評価項目	**主要評価項目：** • Day 1 及び Day 28 の C_{max}、T_{max}、$AUC_{(0-24)}$、$t_{1/2}$ • TEAE の発現頻度（臨床的に意義のあるバイタルサイン及び臨床検査値の異常を含む） **副次評価項目：** • Day 1 及び Day 28 の C_{max}、$AUC_{(0-24)}$、AUC_{last} **探索的評価項目：** • 喀痰中 NE、CatG 及び PR3 濃度のベースラインから Day 14、Day 28 まで及び 28 日間の投与期間の変化量 • 血中 NE、CatG 及び PR3 濃度のベースラインから Day 14、Day 28 まで及び 28 日間の投与期間の変化量 • $ppFEV_1$、FEV_1、FVC、及び $FEF_{(25-75\%)}$のベースラインから Day 28 までの変化量 • CFQ-R の呼吸器症状ドメインスコアのベースラインから Day 14 及び Day 28 までの変化量 • Day 14 と Day 28 の間の血中及び喀痰中の NE、CatG 及び PR3 濃度と定常状態でのブレンソカチブ曝露の比較 • 28 日間の投与期間中の AESI と定常状態でのブレンソカチブ曝露の関連性

	• 28 日間の投与期間中の ppFEV$_1$ 及び CFQ-R と定常状態でのブレンソカチブ曝露の関連性 • 微生物種のコロニー形成単位数のベースラインから Day 28 までの変化量
統計手法	AUC$_{(0-24)}$及び C$_{max}$ を用量コホート別及び用量コホートの各層内別（CFTR 調節薬使用の有無）に幾何平均を用いて要約する。CI の幅を指標とするこれらの幾何平均の精度は、観察されるばらつき及び症例数に依存する。以下の表は、幾何平均の予想される CV（%）に対する 95% CI を記載している。以下の表は、用量コホートあたりのブレンソカチブを投与した被験者を 10 例と仮定したものである。 Geometric CV(%) / Geometric Mean 95% CI LL / Geometric Mean 95% CI UL 30 / GM÷1.234 / GM×1.234 40 / GM÷1.317 / GM×1.317 50 / GM÷1.402 / GM×1.402 Note: Assumes N=10 (number of participants treated with brensocatib per dose group). CV = percent coefficient of variation, CI = confidence interval, GM = geometric mean, LL = lower limit, UL = upper limit. 以下の表は、用量コホート内の層別（CFTR 調節薬使用の有無）のブレンソカチブを投与した被験者を 5 例と仮定したものである。 Geometric CV(%) / Geometric Mean 95% CI LL / Geometric Mean 95% CI UL 30 / GM÷1.440 / GM×1.440 40 / GM÷1.613 / GM×1.613 50 / GM÷1.798 / GM×1.798 Note: Assumes N=5 (number of participants treated with brensocatib per stratum in each dose group). 幾何平均の CV（%）の値の範囲は、NCFBE を対象とした試験（INS1007-201）における Day 29 の AUC$_{last}$ 及び C$_{max}$ の結果並びに健康被験者を対象とした反復投与試験（D6190C00001）における Day 28 の AUC$_{(0-24)}$及び C$_{max}$ の結果に基づいている。 安全性の主要評価については、ブレンソカチブの各用量コホートの被験者 10 例において、15%の割合で発現する AE を 80%の確率で、21%の割合で発現する AE を 90%の確率で検出可能であった。
被験者数の設定根拠	正式な症例数の算出は実施していない。被験者数は、実現可能性に基づいて選定した。このような MAD 試験デザインではこれは一般的かつ標準的であり、試験の目的を達成する上で十分であると考えられた。
結果	**被験者の内訳と人口統計学的特性：** 被験者は 30 歳以上であった。男性被験者が 62.1%を占めた。BMI 中央値は 23.6 kg/m^2（範囲：17.6 ～ 38.3 kg/m^2）、ppFEV$_1$ 平均値（SD）は 64.9（9.94）%であった。ベースライン時点で、計 75.9%

	の被験者が膵酵素補充療法を受けたことがあり、約半数の被験者［29 例中 17 例（58.6%）］が抗生物質の長期投与を受けていた。人口統計学的特性及びベースライン特性は、成人 CF 患者について一般に認識されていることと概ね一致していた。 人口統計学的特性は、以下を除き CFTR 調節薬を使用した被験者と使用しなかった被験者間で類似していた：ベースラインの $ppFEV_1$ が CFTR 調節薬使用層と比較して調節薬不使用層で高かった（平均値はそれぞれ 61.6%及び 73.1%）、CFTR 調節薬不使用層と比較して調節薬使用層で膵酵素補充療法の実施率が高く［それぞれ 8 例中 5 例（62.5%）及び 21 例中 17 例（81.0%）］、安定している CF での抗生物質の投与率が高かった［それぞれ 8 例中 4 例（50.0%）及び 21 例中 13 例（61.9%）］。 **曝露：** 治験薬の投与予定は 28 日間であった。曝露期間の平均値（SD）は、ブレンソカチブ 10 mg、25 mg 及び 40 mg コホートでそれぞれ 28.5（1.07）日、28.9（1.55）日及び 28.6（1.60）日であり、プラセボでは 28.4（1.14）日であった。 **薬物動態：** CF の被験者にブレンソカチブを 28 日間 QD 経口投与したときのブレンソカチブの PK は、速やかな吸収（T_{max}：約 2 時間）、用量依存的な曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）、中程度の消失速度（$t_{1/2}$：約 30 ～ 38 時間）及び、定常状態での中程度の曝露量の蓄積（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$で 1.5 ～ 2 倍の蓄積）を示した。定常状態でのブレンソカチブの AUC の増加は、10 ～ 25 mg では用量比例性をわずかに上回り、25 ～ 40 mg では用量比例的であった。CFTR 調節薬を併用投与した被験者としなかった被験者間で、PK パラメータは同様であった。用量で補正した C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$の GMR に基づくと、CFTR 調節薬層有無による曝露量の差は 20%以下であり、CFTR 調節薬の併用はブレンソカチブの吸収又は消失に影響しないことが示唆された。 CF の被験者におけるブレンソカチブの曝露及び濃度プロファイルは、過去に実施されたブレンソカチブ試験の健康被験者及び NCFBE の被験者と同程度であった。

	安全性： 全体で、15 例の被験者（51.7%）に 43 件の TEAE が発現した。これらの 43 件の TEAE のうち、35 件が軽度、7 件が中等度、1 件が重度であった。 TEAE は、ブレンソカチブ 10 mg、25 mg 及び 40 mg コホートの被験者のそれぞれ 4 例（50.0%）、5 例（62.5%）及び 4 例（50.0%）に発現した。これに対しプラセボ群の被験者では 2 例（40.0%）に発現した。被験者の全体で最も高頻度で報告された PT は、CF における肺感染増悪及び頭痛で、全体でそれぞれ 3 例（10.3%）の被験者に発現した。 治験薬と関連のある TEAE は、ブレンソカチブ 25 mg コホートで 1 例（12.5%、着色尿）及び 40 mg コホートで 1 例（12.5%、2 件の腹痛）及びプラセボ群で 1 例（20.0%、上腹部痛）に発現した。 本試験中に死亡した被験者はいなかった。ブレンソカチブ 40 mg コホートの 1 例（12.5%）に CF における肺感染増悪の SAE が 1 件報告された。この SAE は治験薬との関連なしと判定された。 治験薬の中止に至った又は試験中止に至った TEAE はなく、AESI はなかった。 CFTR 調節薬の有無による TEAE プロファイルの差は認められなかった。 臨床検査値、バイタルサイン、ECG 所見又は本試験の安全性に関する他の観察項目に、臨床的に意味のある所見は認められなかった。投与群間で評価及び観察は同様であった。 全体として、安全性プロファイルは過去に実施されたブレンソカチブの試験でみられたプロファイルと一致すると考えられ、本試験から安全性についての新たな徴候は特定されなかった。 **薬力学：** 血中及び喀痰中の好中球セリンプロテアーゼ（NSP）濃度は被験者内及び被験者間でばらつきがあったが、血中 NSP データに基づくと、NSP 活性の最大阻害は、多くの場合、投与終了時点（Day 28 又は Day 29）に生じた。 血中では、Day 29 の NSP データ中央値は、用量依存的な阻害を示した：NE（10 mg、25 mg 及び 40 mg コホートでそれぞれ 35.3%、56.4%及び 74.0%、プラセボ群で−14.7%の阻害）、CatG（10 mg、25

	mg 及び 40 mg コホートでそれぞれ 75.1%、91.9%及び 95.6%、プラセボ群で 11.3%の阻害）、PR3（10 mg、25 mg 及び 40 mg コホートでそれぞれ 17.3%、40.8%及び 55.0%、プラセボ群で 2.52%の阻害）。 喀痰中の Day 29 の阻害率の中央値は、NE では 10 mg、25 mg 及び 40 mg コホートでそれぞれ 40.7%、77.8%及び 69.9%、プラセボ群で − 907%；CatG では 10 mg、25 mg 及び 40 mg コホートでそれぞれ 51.3%、0.00%及び 0.00%、プラセボ群で 21.2%；PR3 では 10 mg、25 mg 及び 40 mg コホートでそれぞれ 59.1%、67.1%及び − 17.0%、プラセボ群で 28.7%であった。 CFTR 調節薬使用層におけるすべての NSP のベースラインからの阻害率の平均値は、ブレンソカチブ投与群全体の平均値と同様の傾向を示したが、CFTR 調節薬不使用層のデータはばらつきがあり、得られたデータは限定的であった。 血中 NSP データを用いた PK/PD 評価に基づき、ブレンソカチブの NE、CatG 及び PR3 に対する阻害は用量及び曝露に依存的であった。
結論	**薬物動態：** • CF の被験者におけるブレンソカチブ 10 mg、25 mg 及び 40 mg の PK は、速やかな吸収、用量依存的な曝露量、中程度の消失速度、及び定常状態での中程度の曝露量の蓄積を示した。 • ブレンソカチブの血漿中濃度プロファイル及び PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）は、CFTR 調節薬の併用有無にかかわらず被験者間で同様であり、CFTR 調節薬の使用がブレンソカチブの曝露に影響を及ぼさなかったことが示唆された。 • 本試験で観察されたブレンソカチブの PK プロファイルは、健康な被験者及び NCFBE の被験者を対象として過去に実施されたブレンソカチブ試験で示された PK プロファイルと同様であることが示された。 **安全性：** • ブレンソカチブの忍容性は、28 日間投与したとき、全用量レベルでいずれも良好と考えられた。報告された TEAE の重症度は、ほとんどが軽度 ～ 中等度であった。新たな安全性のシグナル、AESI 又は死亡は報告されなかった。安全性プロファイルは、過去に実施されたブレンソカチブ試験でみられたものと同

	等であり、CFTR 調節薬の使用にかかわらず CF の被験者集団全体で一致していると考えられた。 **薬力学：** • PD の探索的解析は、喀痰中及び血中ともばらつきが大きかった。喀痰の PD データのある被験者が少数であったため、解釈可能性はさらに限られた。 o データのばらつきはあったものの、経時的に観察された NE、CatG 及び PR3 の阻害から、ブレンソカチブによる阻害作用は用量及び曝露量依存的な傾向があることが示された。ブレンソカチブは 25 mg 及び 40 mg において 10 mg よりも大きな NSP 阻害作用を示した。 o 3 つの NSP の中で、CatG が血中で最も大きな阻害を示し、続いて NE 及び PR3 が阻害作用を示した。 o 喀痰中の NE 活性の阻害は、血中と同様と考えられた。 • 3 つの NSP の間で観察された阻害に対する効果は、健康被験者及び NCFBE の被験者を対象として過去に実施された試験と比較しても、同様の傾向を示した。 **微生物学：** • ブレンソカチブは喀痰の微生物検査結果に影響を及ぼさないことが示された。 **有効性：** • この小規模な短期間の試験において、有効性評価項目（スパイロメトリー及び CFQ-R）に及ぼす効果は認められなかった。 **全体：** • ブレンソカチブ 10 ～ 40 mg の投与の安全性及び PK データに基づき、本試験では 65 mg の投与は不要と判断された。 • CF の被験者における PK 及び安全性の所見は、CFTR 調節薬の併用有無にかかわらず同様であり、過去に実施されたブレンソカチブの試験において健康被験者及び NCFBE の被験者でみられた安全性所見とも同様であった。
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

13. INS1007-301 試験（評価資料）

13.1. 試験の概要

治験の標題	非嚢胞性線維症性気管支拡張症患者を対象にブレンソカチブを 1 日 1 回 52 週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する、第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（ASPEN 試験）
治験実施施設数及び実施国	391 施設［5 地域（南米、東欧、欧米諸国、日本を含むアジア諸国、オセアニア）の 36 箇国］
治験期間	最初の被験者の最初の来院日：2020 年 11 月 10 日 最後の被験者が 52 週間の治療期間を完了した日又は試験を中止した日：2024 年 3 月 28 日
開発の相	第 III 相
目的	**主要目的：** • ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg の PEx に対する有効性をプラセボと比較して評価する。 **副次目的：** • ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg のその他のパラメータに対する効果をプラセボと比較して評価する。 • 成人及び青少年被験者におけるブレンソカチブの曝露量を評価する。 **Estimand：** 主要な有効性の estimand は On-Study estimand であった。On-Study estimand における治療レジメンは、標準治療の中止や変更に関わらず、無作為化された試験治療（ブレンソカチブ 10 mg QD、25 mg QD 又はプラセボ）であった。 補足的な estimand については、CSR の[Section 8]を参照のこと。
治験方法	本試験は、成人及び青少年の NCFBE 患者を対象にブレンソカチブの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較し、評価する、第 III 相、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。約 1620 例の 18 ～ 85 歳の被験者を、1:1:1 の割合でブレンソカチブ 10 mg 若しくは 25 mg、又はマッチさせたプ

	ラセボを 52 週間 QD 投与する 3 つの群（1 群あたり 540 例）に無作為化した。 成人被験者については、無作為化にあたって以下に留意した： • 無作為化は、被験者を地理的地域（北米、欧州、日本及びその他の地域）、スクリーニング来院時の喀痰培養で緑膿菌が陽性か陰性か、過去 12 箇月間の PEx 回数（2 回又は 3 回以上）で層別化して行った。 • 過去の PEx 回数が 3 回以上の成人被験者が約 30%、75 歳超の被験者が 20%以下、スクリーニング時の末梢血中の好酸球数が 300/mm^3 以上の被験者が約 20%以下、COPD を併発している被験者が 20%以下になるように無作為化を行った。 • 成人被験者の登録数は、東欧から最大 13%、北米、西欧、アジア太平洋、ラテンアメリカからそれぞれ 20% ～ 30%を目標とした。米国を除き、いずれの国も無作為化した被験者集団全体の 15%を超えないようにした。 本試験では、12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者約 40 例を、2:2:1 の割合でブレンソカチブ 10 mg 若しくは 25 mg、又はマッチさせたプラセボを 52 週間 QD 投与する 3 つの群（各群に 16:16:8）に無作為化した。青少年被験者では層別化は行わなかった。 すべての被験者を、スクリーニング来院時の喀痰培養で緑膿菌が陽性か陰性かで分類した。 本試験は、最長 6 週間のスクリーニング期間、52 週間の投与期間及び投与終了後の 4 週間の追跡調査期間から構成された。本試験中、PEx 評価のほか、臨床検査、PK 及び PD 評価、バイタルサイン測定、ECG 測定、患者報告アウトカム、仕事及び／又は学校を休んだ日についての情報収集、医療機関の受診に関する情報の収集を実施した。 本試験には、以下の 2 つのサブスタディも含まれた： • PK/PD サブスタディ：本サブスタディには、追加で血液 PK 検体及び喀痰 PD 検体を採取する、ベースライン時に周期的な抗生物質の投与を受けていない約 300 例の成人被験者を含めた。そのうち約 40 例から血液 PD 検体を採取する。血液 PK 検体及び喀痰 PD 検体は、ベースライン時に周期的な抗生物質の投与を受けていないすべての青少年被験者から採取した（血液 PD 検体は青少年被験者からは採取しなかった）。

	• CT スキャンサブスタディ：本サブスタディには、スクリーニング時及び投与終了時に高分解能 CT スキャンを受ける約 225 例の成人被験者を含めた。 本試験への登録は 2023 年 9 月 29 日に完了し、2024 年 3 月 28 日（データカットオフ日）までに最後の成人被験者が 52 週間の治療期間を完了したか、Week 52 前に治験を中止した。また、主要データベースロックは 2024 年 5 月 15 日に行われた。このデータベースロックまでに収集したすべての成人及び青少年のデータ（ウクライナ及び施設番号 [redacted] の被験者を除く）を、主要 CSR の主要有効性及び安全性解析に含めた。主要データベースロックから最後の青少年被験者の最終来院（最終データベースロック）を完了するまでに収集した追加データは、CSR の補遺（13.4 項）に要約する。
被験者数	計画時： 成人被験者約 1620 例、及び青少年被験者約 40 例 解析時： 成人被験者及び青少年被験者合計 1767 例が無作為化され、1492 例が投与を完了した（青少年被験者 41 例が無作為化され、19 例が投与を完了した）
診断及び主要な組入れ基準	主な選択基準： • 成人被験者 ➢ 18 歳以上 85 歳以下の男性又は女性 ➢ 胸部 CT により確認された NCFBE と一致する病歴がある。 ➢ スクリーニング来院前の過去 12 箇月間に、抗生物質の処方が必要な PEx が 2 回以上あった。 ➢ 気管支拡張薬投与後の ppFEV$_1$ が 30%以上で、絶対値が 750 mL 以上である。 ➢ スクリーニング時の喀痰が粘液膿性又は膿性である。 ➢ BMI が 18.5 kg/m^2 以上である。 • 青少年被験者 ➢ 12 歳以上 18 歳未満の男性又は女性 ➢ 胸部 CT により確認された NCFBE と一致する病歴がある。

	➢ スクリーニング来院前の過去 12 箇月間で、抗生物質の処方が必要な PEx が 1 回以上あった。 ➢ 気管支拡張薬投与後の FEV_1 が 30%以上で、絶対値が 750 mL 以上である。 ➢ 体重が 30 kg 以上である。 主な除外基準： • CF による気管支拡張症を有している。 • 気管支拡張症-コンピュータ断層撮影（BE-CT）スコアリングシステムに従って気管支拡張症が証明されていない。 • 主要な診断が COPD 又は喘息である。 • 1 日当たり 12 時間を超える酸素補給を受けている。 • 現在の喫煙者（Current smoker）である。
被験薬、用量及び投与方法	ブレンソカチブは、ブレンソカチブ原薬 10 mg 及び 25 mg に相当する[redacted]の円形両凸フィルムコーティング錠として供給され、QD で朝食前に水で服用した。
治療期間	52 週間
対照薬、用量及び投与方法	比較対照のプラセボは、ブレンソカチブと同一のフィルムコーティング錠として供給し、QD で朝食前に水で服用した。
評価項目	**主要評価項目：** • PEx の年間発生率 **副次評価項目：** • 最初の PEx までの時間 • レスポンダーステータス（PEx を経験しなかった被験者の割合） • Week 52 における気管支拡張薬投与後の FEV_1 の変化量 • 重度の PEx の年間発生率 • Week 52 における QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量（成人被験者のみを対象とした） • AE、臨床検査値、バイタルサイン、ECG • 経時的な血漿中ブレンソカチブ濃度

統計手法	**主要評価項目：** 有効性の主要評価項目は、当該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。なお、本試験では、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。 最後の成人被験者が 52 週間の投与期間を完了した時点の主要解析では、負の二項モデルを使用し、ITT 解析対象集団における PEx の発生率を解析した。モデルには、固定効果として投与群、層別因子、年齢群（成人及び青少年）、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。負の二項モデルから、投与群ごとの PEx 発生率（PEx／被験者／年）、各ブレンソカチブ用量とプラセボ間の PEx 発生率の比及び関連する 95% CI を推定した。 **副次評価項目：** • 最初の PEx 発生までの時間については、ITT 解析対象集団に基づく Cox 比例ハザードモデルを使用して、ブレンソカチブ投与とプラセボの生存曲線を比較した。共変量には、無作為化に使用した層別因子を含めた。 • 無増悪被験者の割合については、固定効果を投与群と無作為化層別因子とするロジスティック回帰を用いて、ブレンソカチブとプラセボを比較、解析した。 • 投与、層別因子、来院、投与と来院の交互作用の固定効果と共に、ベースライン値の連続、固定共変量による線形反復測定モデルを用いて、気管支拡張薬投与後 FEV_1 のベースラインからの絶対変化量を解析する。無構造型の分散共分散行列を用いた。 • 主要評価項目と同じ方法を用いて重度の PEx の発生率を解析した。 • 投与、層別因子、来院、投与と来院の交互作用の固定効果と共に、ベースライン値の連続、固定共変量による線形反復測定モデルを用いて、成人被験者の 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解析した。分散共分散構造は、頑健なサンドイッチ分散推定を行う複合対称とした。 投与中に発現した AE の発現率と重症度、臨床検査の結果、バイタルサイン及び ECG を含めた安全性評価項目は、投与ごとに記述的に要約した。

	記述統計量を使用して、各予定検体採取時間にわたり、用量別にブレンソカチブの血中濃度を一覧にし、要約した。個々の血漿中濃度データ対時間データを一覧にした。個々及び幾何平均血漿中濃度-時間データを図で一覧にした。 **有効性解析の多重性の調整：** 本試験では、両側検定による全体の有意水準を 0.05 として、全体的な第一種過誤の確率を制御するための多重性調整法として、強化された Mixture Procedure によるゲートキーピング法を用いた。その対象は、プラセボと 2 つの用量のブレンソカチブを比較する主要／副次評価項目に関する複数の検定とした。 有効性に関して実質的なエビデンスを実証できるよう、主要評価項目である PEx の年間発生率について、ブレンソカチブ 25 mg とプラセボ、ブレンソカチブ 10 mg とプラセボをそれぞれ比較するため、両側検定の有意水準を 0.01 とした調整後 p 値も比較した。 ITT 解析対象集団について、いずれか又は両方の帰無仮説が棄却され、対応する対立仮説（ブレンソカチブ投与群で PEx 発生率が低い）が受け入れられた場合、有効性が実証されたとみなされることとした。 **青少年被験者における解析時の層別因子の取り扱い：** 統計解析計画書 3.3 項にも記載したように、統計解析に青少年データを含めるため、層別因子の共変量を以下のように導出した。 • BSI フォームに基づく過去 12 ヵ月間の増悪頻度 • 喀痰検体採取フォームに基づく緑膿菌の保菌状況。これは保菌状況評価のための IHMA（International Health Management Associates）原情報である。喀痰の結果は欠測であるが、BSI フォームの保菌状況カテゴリーが存在する場合、その値は BSI フォームから得ることとした。IHMA 原情報及び BSI フォームの保菌状況カテゴリーの両方が欠測の場合、緑膿菌の保菌状況については解析では「陰性」とみなした。 これらのデータソースから、成人で直接収集された層別因子共変量に関する適切な情報が得られたため、統計解析に青少年を含めた。 INS1007-301 試験では、喀痰を産生できない青少年も組み入れ可能であり、そのような被験者については喀痰中の緑膿菌の保菌状況は陰性と分類した。緑膿菌の保菌状況を因子とする有効性解析に含める

	ため、このような青少年被験者も分類する必要があったためである。 **ITT 解析集団及び主要解析の実施タイミングの規定：** 主要解析の時期もグローバルの治験実施計画書改訂第 2 版で以下のように規定された。 データカットオフの予定日は成人被験者の目標数 1620 例（当初計画された症例数）が 52 週間の投与期間を完了した（又は Week 52 以前に試験を中止した）日に基づくものとする。このデータカットオフ日までに収集された成人被験者及び青少年被験者の全データは、本試験の CSR の主要有効性解析及び主要安全性解析に含める。
被験者数の設定根拠	52 週間の投与期間中に有効性の主要評価項目である PEx 発生率によりブレンソカチブ 10 mg 及び／又は 25 mg の識別不能なプラセボに対する優越性を確認するよう試験をデザインした。分散が 1 の負の二項分布によるプラセボ群の PEx の年間発生率を 1.2 事象と想定すると、52 週間投与後のいずれかのブレンソカチブ投与群とプラセボ群間の真の増悪発生率比が 0.70 の場合、1,620 例の成人被験者を組み入れた場合に 90%の検出力が得られる。この推定において、ブレンソカチブとプラセボとの比較についての 2 つの帰無仮説に対して両側第一種過誤確率を 0.005、試験全体として両側第一種過誤確率を 0.01 とした。 約 40 例の青少年被験者の症例数は、この年齢群におけるフィージビリティ評価及び NCFBE の有病率に基づいていた。この症例数は、この年齢群におけるブレンソカチブの安全性プロファイルの詳細を提供し、有効性の観点から傾向を観察することを目的とした。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

13.2. 試験の結果

13.2.1. 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 79 に示す。計 2296 例の被験者が本試験にスクリーニングされ、そのうち 1767 例が 36 箇国において 3 つの投与群に同程度の割合で無作為化された。無作為化された成人 2 例は除外基準に抵触していたため投与を受けなかった。

無作為化された被験者計 1721 例を解析した。ウクライナでの戦争により、ウクライナのすべての被験者（成人 44 例、青少年 0 例）は中止となり、すべての解析から除外された。施設番号 [redacted] の被験者（成人 2 例）も、重大な GCP 不遵守によりすべての解析から除外された。

データカットオフ時点で、全被験者の 80%超が治験薬投与を完了（86.7%）及び試験を完了（80.2%）し、継続中の被験者は 10%未満であった［1.2%が投与中（青少年）、7.1%が試験中（成人及び青少年）］。試験継続中のすべての成人は投与後追跡調査期間中であり、試験継続中の青少年は投与中又は投与後追跡調査期間中であった。

治験薬投与又は試験を早期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。全体として、被験者の 12.0%が治験薬投与を中止し、12.7%が試験を中止した。中止の主な理由のいずれについても、投与群間で意味のある差は認められなかった。投与中止の主な理由として多かったのは、被験者の同意撤回（5.2%）及び有害事象（4.1%）であった。同様に、試験中止の主な理由として多かったのは、被験者の同意撤回（6.3%）及び有害事象（1.7%）であった。投与又は試験中止の「その他」の理由で、安全性と関連あり又は有効性の欠如と判断されたものはなかった。「その他」に分類される試験中止のほとんどは、治験薬投与の早期中止後も試験を継続した被験者であった。

青少年被験者

1 例を除く青少年被験者全例を少なくとも 2 週間スクリーニングした。本試験でスクリーニングを受けた 47 例のうち、41 例が無作為化され、投与を受けた［ブレンソカチブ 10 mg 群（以下、10 mg 群）、ブレンソカチブ 25 mg 群（以下、25mg 群）、及びプラセボ群でそれぞれ 17 例、16 例、及び 8 例］。データカットオフ時点で、19 例（46.3%）が投与を完了し、16 例（39.0%）が試験を完了した［20 例（48.8%）が投与継続中、23 例（56.1%）が試験継続中］。2 例（25 mg 群）が治験薬投与及び試験の両方を中止した。中止の理由（投与及び試験）は、被験者による同意撤回及び TEAE が各 1 例であった。親／保護者の同意撤回による青少年被験者の中止はなかった。

表 79: 被験者の内訳（スクリーニング解析対象集団）

Characteristics	Brensocatib 10mg QD n (%)	Brensocatib 25mg QD n (%)	Placebo n (%)	All Participants n (%)
Screened participants [1]				2296 (100.0)
Screen failed participants [1]				529 (23.0)
Screen failure reason based on eCRF [1]:				
Did not meet inclusion/exclusion criteria				474 (20.6)
Lost to follow-up				0
Withdrawal of consent				49 (2.1)
Other				6 (0.3)
Participants randomized [1]	595 (25.9)	593 (25.8)	579 (25.2)	1767 (77.0)
Participants enrolled after re-screened [1]	34 (1.5)	31 (1.4)	24 (1.0)	89 (3.9)
Participants discontinued due to the war in Ukraine [1]	12 (0.5)	17 (0.7)	15 (0.7)	44 (1.9)
Participants randomized and analyzed [1]	583 (25.4)	575 (25.0)	563 (24.5)	1721 (75.0)

Characteristics	Brensocatib 10mg QD n (%)	Brensocatib 25mg QD n (%)	Placebo n (%)	All Participants n (%)
Adult participants [2]	566 (97.1)	559 (97.2)	555 (98.6)	1680 (97.6)
Adolescent participants [2]	17 (2.9)	16 (2.8)	8 (1.4)	41 (2.4)
Participants did not receive IP [2]	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.1)
Participants completed the study [2]	458 (78.6)	466 (81.0)	457 (81.2)	1381 (80.2)
Participants ongoing IP at primary database lock [2]	9 (1.5)	7 (1.2)	4 (0.7)	20 (1.2)
Participants ongoing study at primary database lock [2]	47 (8.1)	44 (7.7)	31 (5.5)	122 (7.1)
Participants discontinued the study [2]	78 (13.4)	65 (11.3)	75 (13.3)	218 (12.7)
Primary reason for early study discontinuation based on eCRF [2]:				
Adverse event	10 (1.7)	10 (1.7)	9 (1.6)	29 (1.7)
Death	2 (0.3)	4 (0.7)	8 (1.4)	14 (0.8)
Lost to follow-up	10 (1.7)	2 (0.3)	4 (0.7)	16 (0.9)
Physician decision	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	7 (0.4)
Pregnancy	0	0	0	0
Protocol deviation	1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.4)	6 (0.3)
Withdrawal by parent/guardian	0	0	0	0
Withdrawal by subject	40 (6.9)	32 (5.6)	37 (6.6)	109 (6.3)
Other	13 (2.2)	12 (2.1)	12 (2.1)	37 (2.1)
Participants completed the IP [2]	501 (85.9)	505 (87.8)	486 (86.3)	1492 (86.7)
Participants discontinued the IP [2]	72 (12.3)	62 (10.8)	73 (13.0)	207 (12.0)
Primary reason for early IP discontinuation based on eCRF [2]:				
Adverse event	25 (4.3)	22 (3.8)	23 (4.1)	70 (4.1)
Death	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.5)	7 (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)
Non-compliance with study drug	0	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.2)
Physician decision	4 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.5)	10 (0.6)
Pregnancy	0	0	0	0
Protocol deviation	0	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)
Randomized by mistake	0	0	0	0
Withdrawal by parent/guardian	0	0	0	0
Withdrawal by subject	32 (5.5)	27 (4.7)	31 (5.5)	90 (5.2)
Other	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)

Source: Table 16.2.1-1a
eCRF=Electronic case report form, IP=Investigational product.
Completed the IP=End of Treatment CRF page answered question: Did the subject complete the planned treatment per protocol? with 'Yes'.
Completed the study=End of Study CRF page answered question: Did the subject complete the study? with 'Yes'.

Participants from [redacted] site are excluded from the intent-to-treat analysis.
[1] Percentages are calculated based on the number of participants screened.
[2] Percentages are calculated based on the number of randomized and analyzed participants per treatment.

治験実施計画書及び統計解析計画書に従って定義された解析対象集団を表 80 に、各解析対象集団の被験者数を表 81 に示す。

表 80:　　解析対象集団

解析対象集団	定義
スクリーニング解析対象集団	書面による同意を提出したすべての被験者から構成される。同意文書への署名日付がある被験者のみを対象とした。
ITT 解析対象集団	ウクライナの施設及び施設番号 [redacted] を除き、無作為化されたすべての成人及び青少年被験者で構成される。この集団には、実際に受けた投与にかかわらず、無作為に割り付けられた投与群を用いて解析を行う。
安全性解析対象集団	ウクライナの施設及び施設番号 [redacted] を除き、無作為化を受け、ブレンソカチブ又はプラセボの投与を 1 回以上受けたすべての被験者で構成される。安全性解析対象集団は、実際に受けた投与に基づいて解析を行う。
PD 解析対象集団	ウクライナの施設及び施設番号 [redacted] を除き、PD サブスタディへの参加に同意し、治験薬の投与を 1 回以上受け、バイオマーカーの投与前後の測定値が各 1 回以上ある被験者で構成される。PD 解析対象集団は、実際に受けた投与に基づいて解析を行う。 本試験では、PD パラメータについて 2 つの情報源がある。したがって、PD 解析対象集団を以下の解析対象集団間でさらに区別した。 • 血液 PD 解析対象集団：PD サブスタディへの参加に同意した成人被験者を含めた。青少年被験者からは血液 PD 検体を採取しなかった。 • 喀痰 PD 解析対象集団：PD サブスタディへの参加に同意した成人及び青少年被験者を含めた。 PD バイオマーカーには NE、CatG 及び PR3 が含まれる。これらの解析対象集団の被験者のデータを用いて、すべての PD の要約及び統計解析を行う。
PK 濃度解析対象集団	ウクライナの施設及び施設番号 [redacted] を除き、青少年被験者コホート及び主試験で PK サブスタディへの参加に同意し、ブレンソカチブの投与を 1 回以上受け、投与後の血漿中ブレンソカチブ濃度測定値が 1 回以上得られている被験者で構成される。PK 濃度解析対象集団は、実際に受けた投与に基づいて解析を行う。

ITT = intent-to-treat, NE = neutrophil elastase, PD = pharmacodynamic, PK = pharmacokinetic, PR3 = proteinase 3.

表 81:　解析対象集団（スクリーニング解析対象集団）

Analysis Sets	Brensocatib 10mg QD n (%)	Brensocatib 25mg QD n (%)	Placebo n (%)	All Participants n (%)
Screened Analysis Set [1]				2296 (100.0)
Participants Randomized #[1]	595 (25.9)	593 (25.8)	579 (25.2)	1767 (77.0)
Participants from Ukraine #[2]	12 (2.0)	17 (2.9)	15 (2.6)	44 (2.5)
ITT Analysis Set #[2]	583 (98.0)	575 (97.0)	563 (97.2)	1721 (97.4)
Safety Analysis Set *[2]	582 (98.0)	574 (97.0)	563 (97.2)	1719 (97.3)
Sputum PD Analysis Set *[2]	117 (19.7)	117 (19.8)	122 (21.1)	356 (20.1)
Blood PD Analysis Set *[2]	15 (2.5)	12 (2.0)	9 (1.6)	36 (2.0)
PK Concentration Analysis Set *[2]	314 (52.9)	328 (55.4)		

Source: Table 16.2.3-1
ITT=Intent-to-Treat, PD=Pharmacodynamic, PK=Pharmacokinetic.
* by actual treatment; # by randomized treatment.
Participants from site [redacted] are excluded from the ITT, safety, PK, and PD analysis sets.
[1] Percentages are calculated based on the number of participants screened.
[2] Percentages are calculated based on the number of randomized participants per treatment.

13.2.2.　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

13.2.2.1.　人口統計学的特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は 3 つの投与群間で類似していた。試験対象集団は対象患者集団を代表するものと考えられた。

全体として、被験者の平均年齢は 60.2 歳（範囲：12 ～ 85 歳）であり、97.6%が成人（18 歳以上）、2.4%が青少年（12 歳以上 18 歳未満）であった（表 82）。被験者の約 15%が 75 歳以上であった。被験者は主に女性（64.3%）、白人（73.6%）であり、非ヒスパニック／ラテン系（67.5%）であった。平均 BMI は 25.33 kg/m^2 であり、被験者の 29.6%が過去の喫煙者であった。ほとんどが欧米諸国（36.1%）及び南米（28.4%）の被験者であった。

青少年被験者

青少年被験者の人口統計的学特性は、3 つの投与群間で概ね類似していた。全体として、青少年被験者の平均年齢は 14.7 歳（範囲：12 ～ 17 歳）であった。男女比はほぼ同じであった［それぞれ 21 例（51.2%）及び 20 例（48.8%）］。青少年被験者は主に白人［33 例（80.5%）］で、ほぼ半数が非ヒスパニック／ラテン系であった［20 例（48.8%）］。平均 BMI は 19.70 kg/m^2 であり、喫煙歴のある被験者はいなかった。ほとんどが欧米諸国［22 例（53.7%）］及び南米［15 例（36.6%）］の被験者であった。

表 82:　人口統計学的特性の要約（ITT 集団）

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=583)	Brensocatib 25mg QD (N=575)	Placebo (N=563)	All Participants (N=1721)
Stratification region, n (%)				
North America	84 (14.4)	83 (14.4)	81 (14.4)	248 (14.4)
Europe	231 (39.6)	221 (38.4)	221 (39.3)	673 (39.1)
Japan	30 (5.1)	28 (4.9)	29 (5.2)	87 (5.1)
Rest of World	238 (40.8)	243 (42.3)	232 (41.2)	713 (41.4)
Geographic region, n (%)				
South America	174 (29.8)	157 (27.3)	157 (27.9)	488 (28.4)
Eastern Europe	75 (12.9)	68 (11.8)	72 (12.8)	215 (12.5)
Western Countries	216 (37.0)	205 (35.7)	201 (35.7)	622 (36.1)
Asian Countries	81 (13.9)	91 (15.8)	88 (15.6)	260 (15.1)
Oceania	37 (6.3)	54 (9.4)	45 (8.0)	136 (7.9)
Age (years)				
n	583	575	563	1721
Mean (SD)	59.8 (15.92)	60.6 (15.78)	60.0 (15.44)	60.2 (15.72)
Median	63.0	65.0	63.0	64.0
Min, Max	12,85	12,85	12,85	12,85
Age group, n (%)				
12 to <18 years	17 (2.9)	16 (2.8)	8 (1.4)	41 (2.4)
18 to <65 years	289 (49.6)	257 (44.7)	295 (52.4)	841 (48.9)
≥65 years	277 (47.5)	302 (52.5)	260 (46.2)	839 (48.8)
≥18 years	566 (97.1)	559 (97.2)	555 (98.6)	1680 (97.6)
<75 years	500 (85.8)	491 (85.4)	470 (83.5)	1461 (84.9)
≥75 years	83 (14.2)	84 (14.6)	93 (16.5)	260 (15.1)
Sex, n (%)				
Female	385 (66.0)	360 (62.6)	362 (64.3)	1107 (64.3)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	391 (67.1)	397 (69.0)	373 (66.3)	1161 (67.5)
Hispanic or Latino	177 (30.4)	164 (28.5)	170 (30.2)	511 (29.7)
Not Reported	13 (2.2)	13 (2.3)	17 (3.0)	43 (2.5)
Unknown	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	6 (0.3)
Race, n (%)				
American Indian or Alaska Native	8 (1.4)	6 (1.0)	9 (1.6)	23 (1.3)
Asian	63 (10.8)	64 (11.1)	64 (11.4)	191 (11.1)
Black or African American	2 (0.3)	5 (0.9)	3 (0.5)	10 (0.6)

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=583)	Brensocatib 25mg QD (N=575)	Placebo (N=563)	All Participants (N=1721)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.1)
White	431 (73.9)	430 (74.8)	405 (71.9)	1266 (73.6)
Other	15 (2.6)	13 (2.3)	11 (2.0)	39 (2.3)
Unknown	18 (3.1)	13 (2.3)	14 (2.5)	45 (2.6)
Not Reported	30 (5.1)	33 (5.7)	45 (8.0)	108 (6.3)
Multiple [1]	15 (2.6)	11 (1.9)	11 (2.0)	37 (2.1)
Height (cm) at Screening				
n	583	575	563	1721
Mean (SD)	163.82 (9.991)	164.66 (9.829)	163.92 (9.441)	164.13 (9.761)
Median	163.00	163.60	163.00	163.00
Min, Max	140.0,196.0	142.0,196.0	140.0,192.0	140.0,196.0
BMI (kg/m^2) at Screening				
n	583	575	563	1721
Mean (SD)	25.47 (5.428)	25.38 (5.126)	25.13 (4.929)	25.33 (5.167)
Median	24.31	24.65	24.31	24.39
Min, Max	15.2,52.9	14.6,45.7	15.2,43.7	14.6,52.9
Smoking status, n (%)				
Former smoker	164 (28.1)	163 (28.3)	183 (32.5)	510 (29.6)
Pack Years Smoked [2]				
n	151	152	177	480
Mean (SD)	15.4181 (17.8756)	18.9203 (24.4104)	16.6404 (21.0936)	16.9779 (21.2931)
Median	10.0000	10.1990	9.1444	9.8727
Min, Max	0.0500,91.0828	0.0009,133.2389	0.0082,143.9890	0.0009,143.9890
Never smoked	419 (71.9)	412 (71.7)	380 (67.5)	1211 (70.4)

Source: Table 16.2.4.1-1a
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] Multiple races can be selected by each participant.
[2] 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.

13.2.2.2. ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった（表 83）。すべての被験者が CT で気管支拡張症が確認されていた。全体の平均（SD）BSI スコアは 7.1（3.57）であり、各 BSI スコアカテゴリーの被験者の分布は、投与群間で同程度であった。全体として、被験者の 29.2%で過去 12 箇月間に PEx が 3 回以上生じ、24.5%が過去 24 箇月間に PEx のために入院した。被験者の 35.3%が喀痰培養で緑膿菌陽性であり、19.3%が末梢血中の好酸球数が 300/mm^3 以上であった。呼吸器併存疾患［喘息（18.7%）又は COPD（15.2%）］が認められたのは 20%未満であった。気管支拡

張薬投与後の $ppFEV_1$ の平均値は 73.5%（範囲：22% ～ 156%）、成人の QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの平均値は 60.6（範囲：3.7 ～ 100）、BE-CT スコアの平均値は 9.3（範囲：1 ～ 18）であった。被験者の 25.2%が抗生物質を使用しており（マクロライド系薬剤を服用していた被験者は 19.1%）、58.1%が吸入ステロイドを使用していた。

青少年被験者

ベースラインの疾患特性は投与群間で同等であった。全体の平均（SD）BSI スコアは 5.3（3.17）であった。10 例（24.4%）で過去 12 箇月間に PEx が 3 回以上生じ、13 例（31.7%）が過去 24 箇月間に PEx のために入院した。9 例（22.0%）が喀痰培養で緑膿菌陽性であり、6 例（14.6%）で、末梢血中の好酸球数が 300/mm^3 以上であった。5 例（12.2%）が呼吸器併存疾患（喘息）を有していた。気管支拡張薬投与後の $ppFEV_1$ の平均値は 80.0%（範囲：28 ～ 115%）、BE-CT スコアの平均値は 7.4（範囲：4 ～ 16）であった。15 例（36.6%）が抗生物質を使用しており［マクロライド系薬剤を服用していた被験者は 11 例（26.8%）］、26 例（63.4%）が吸入ステロイドを使用していた。ベースラインの疾患特性は成人と青少年で概ね一致していたが、気管支拡張薬投与後の $ppFEV_1$ は青少年でやや高く、青少年で COPD と診断された被験者はいなかった。

表 83: ベースラインの疾患特性の要約（ITT 集団）

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=583)	Brensocatib 25mg QD (N=575)	Placebo (N=563)	All Participants (N=1721)
PE in prior 12 months, n (%)				
<3	411 (70.5)	412 (71.7)	396 (70.3)	1219 (70.8)
≥3	172 (29.5)	163 (28.3)	167 (29.7)	502 (29.2)
Pseudomonas aeruginosa in sputum, n (%)				
Positive	203 (34.8)	205 (35.7)	199 (35.3)	607 (35.3)
Hospitalized in prior 24 months for PE, n (%)	146 (25.0)	133 (23.1)	142 (25.2)	421 (24.5)
FEV1, post-bronchodilator (L)				
n	579	571	563	1713
Mean (SD)	1.9441 (0.7480)	1.9873 (0.8416)	1.9160 (0.7889)	1.9493 (0.7937)
Median	1.8150	1.8630	1.8060	1.8210
Min, Max	0.661,5.467	0.540,5.375	0.593,4.920	0.540,5.467
FEV1, post-bronchodilator (% predicted)				
n	579	571	563	1713
Mean (SD)	74.3 (23.37)	74.3 (24.61)	71.9 (22.23)	73.5 (23.44)
Median	75.0	74.0	71.0	74.0
Min, Max	25,156	25,152	22,144	22,156

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=583)	Brensocatib 25mg QD (N=575)	Placebo (N=563)	All Participants (N=1721)
FEV1 (% predicted) < 50%, post-bronchodilator, n (%)				
Yes	101 (17.3)	102 (17.7)	98 (17.4)	301 (17.5)
No	478 (82.0)	469 (81.6)	465 (82.6)	1412 (82.0)
Missing	4 (0.7)	4 (0.7)	0	8 (0.5)
Post-BD FEV1 (% predicted), n (%)				
>80%	236 (40.5)	225 (39.1)	201 (35.7)	662 (38.5)
50-80%	242 (41.5)	244 (42.4)	264 (46.9)	750 (43.6)
30-49%	98 (16.8)	98 (17.0)	95 (16.9)	291 (16.9)
<30%	3 (0.5)	4 (0.7)	3 (0.5)	10 (0.6)
Missing	4 (0.7)	4 (0.7)	0	8 (0.5)
Lung function pattern post-BD spirometry, n (%)				
Obstruction (FEV1/FVC ratio <0.7)	276 (47.3)	279 (48.5)	301 (53.5)	856 (49.7)
PRISm (FEV1 <80% and FEV1/FVC ratio ≥0.7)	113 (19.4)	102 (17.7)	103 (18.3)	318 (18.5)
Normal spirometry (FEV1 ≥80% and FEV1/FVC ratio >0.7)	190 (32.6)	190 (33.0)	159 (28.2)	539 (31.3)
Missing	4 (0.7)	4 (0.7)	0	8 (0.5)
History of COPD, n (%)	77 (13.2)	83 (14.4)	102 (18.1)	262 (15.2)
History of asthma, n (%)	101 (17.3)	109 (19.0)	111 (19.7)	321 (18.7)
Eosinophil count, n (%)				
≥300/mm^3	115 (19.7)	111 (19.3)	106 (18.8)	332 (19.3)
CT scan confirmation of bronchiectasis, n (%)				
Yes	583 (100.0)	575 (100.0)	563 (100.0)	1721 (100.0)
Use of inhaled steroids, n (%)	324 (55.6)	324 (56.3)	352 (62.5)	1000 (58.1)
Chronic use of antibiotics, n (%)				
Number of participants taking antibiotics	146 (25.0)	154 (26.8)	133 (23.6)	433 (25.2)
Macrolides	110 (18.9)	114 (19.8)	105 (18.7)	329 (19.1)
Inhaled	41 (7.0)	40 (7.0)	36 (6.4)	117 (6.8)
Other	18 (3.1)	22 (3.8)	13 (2.3)	53 (3.1)
Number of participants not taking antibiotics	437 (75.0)	421 (73.2)	430 (76.4)	1288 (74.8)
BSI score [1]				
n	579	571	563	1713
Mean (SD)	7.1 (3.50)	7.1 (3.62)	7.1 (3.61)	7.1 (3.57)
Median	7.0	7.0	7.0	7.0
Min, Max	1,20	1,17	1,18	1,20

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=583)	Brensocatib 25mg QD (N=575)	Placebo (N=563)	All Participants (N=1721)
BSI score categories, n (%) [1]				
≤4	136 (23.3)	150 (26.1)	148 (26.3)	434 (25.2)
5-8	275 (47.2)	239 (41.6)	220 (39.1)	734 (42.6)
≥9	168 (28.8)	182 (31.7)	195 (34.6)	545 (31.7)
Missing	4 (0.7)	4 (0.7)	0	8 (0.5)
QOL-B respiratory symptoms domain score (adults)				
n	488	497	487	1472
Mean (SD)	59.83 (16.955)	61.91 (17.227)	60.03 (16.810)	60.60 (17.014)
Median	59.26	62.96	59.26	62.96
Min, Max	11.1,100.0	3.7,100.0	7.4,96.3	3.7,100.0
BE-CT score				
n	583	575	563	1721
Mean (SD)	9.3 (3.26)	9.2 (3.08)	9.4 (3.39)	9.3 (3.25)
Median	9.0	9.0	9.0	9.0
Min, Max	2,18	2,18	1,18	1,18

Source: Table 16.2.4.1-4a
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.

13.2.3. 有効性

ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg は、プラセボと比較して PEx の年間発生率（主要評価項目）を有意に低下させた（p 値はそれぞれ 0.0019 及び 0.0046、調整後 p 値はそれぞれ 0.0038 及び 0.0048）。

ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg は、プラセボと比較して最初の PEx までの時間を有意に延長し（p 値はそれぞれ 0.0100 及び 0.0182、調整後 p 値はそれぞれ 0.0200 及び 0.0364）、52 週間の投与期間を通してプラセボと比較して増悪が認められなかった被験者の割合は有意に高かった（p 値はそれぞれ 0.0059 及び 0.0074、調整後 p 値はそれぞれ 0.0200 及び 0.0364）（表 84）。Week 52 時点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より測定した肺機能の低下は、ブレンソカチブの両用量でプラセボと比較して低く、25 mg では統計学的に有意であった（p 値：0.0054、調整後 p 値：0.0364）。ブレンソカチブ 10 mg では、FEV_1 のベースラインからの変化量において階層検定が停止した（p 値：0.3841、調整後 p 値：0.3841）。ブレンソカチ

ブ 25 mg では、重度の PEx の年間発生率で階層的検定が停止した（p 値：0.1025、調整後 p 値：0.2050）。

表 84:　多重性を調整した評価項目の要約（ITT 解析対象集団）

Family	Brensocatib 10mg QD Treatment Effect	Brensocatib 25mg QD Treatment Effect	Brensocatib 10mg QD vs. Placebo p-value	Brensocatib 25mg QD vs. Placebo p-value	Brensocatib 10mg QD vs. Placebo Adjusted p-value*	Brensocatib 25mg QD vs. Placebo Adjusted p-value*
Family 1: Annualized rate of pulmonary exacerbations	0.789	0.806	0.0019	0.0046	0.0038	0.0048
Family 2: Time to first pulmonary exacerbation	0.813	0.825	0.0100	0.0182	0.0200	0.0364
Family 3: Responder status for exacerbation-free	1.412	1.400	0.0059	0.0074	0.0200	0.0364
Family 4: Change from baseline in post-bronchodilator FEV_1 at Week 52	0.011	0.038	0.3841	0.0054	0.3841	0.0364
Family 5: Annualized rate of severe pulmonary exacerbations	0.742	0.740	0.1277	0.1025	0.3841	0.2050
Family 6: Change from baseline in QOL-B Respiratory Symptoms Domain Score at Week 52	2.031	3.766	0.0594	0.0004	0.3841	0.2050

Source: Table 16.2.7.1-5
FEV_1=Forced expiratory volume in 1 second, QOL-B=Quality of Life Questionnaire - Bronchiectasis.
Family 1 is of prime importance and consists of the two primary hypotheses H01: Brensocatib 10mg QD vs. Placebo and H02: Brensocatib 25mg QD vs. Placebo. All hypotheses related to secondary efficacy endpoints are grouped into Family 2 to Family 6.
*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.

13.2.3.1. 主要評価項目

ブレンソカチブは、プラセボと比較して、PEx の年間発生率を 10 mg 群で 21.1%、25 mg 群で 19.4%有意に低下させた。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）であった。プラセボと比較したブレンソカチブにおける発生率の比（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（表 84 及び表 85）。52 週間の投与期間を通して、ブレンソカチブの両投与群の被験者の累積イベント回数はプラセボと比較して少なかった（図 16）。

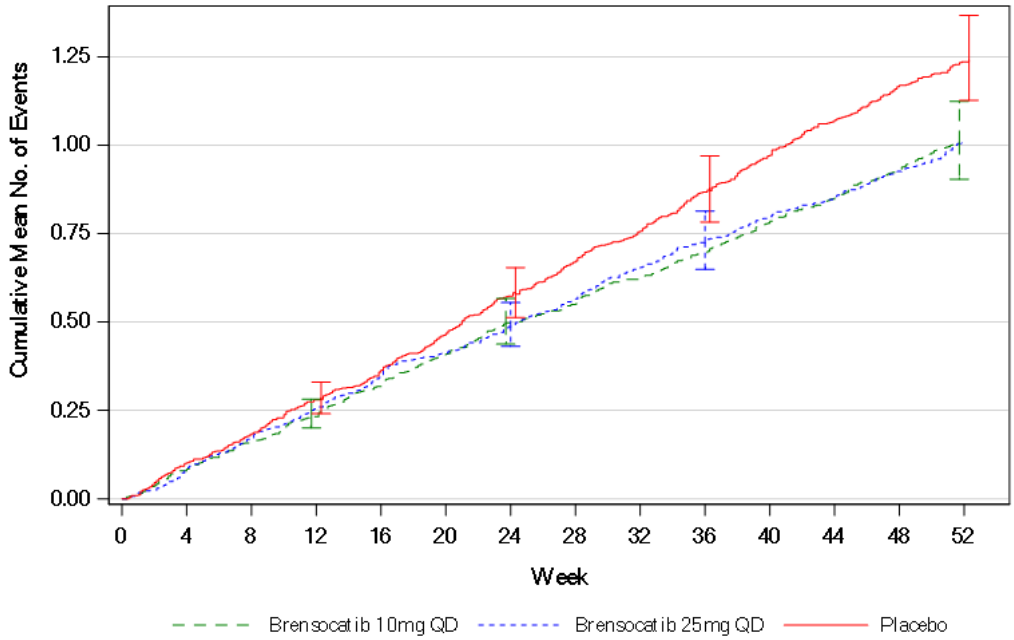
表 85: 主要評価項目の要約及び統計解析：呼吸器疾患増悪の年間発生率 – On-Study Estimand（ITT 解析対象集団）

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=583)	Brensocatib 25mg QD (N=575)	Placebo (N=563)
Participants with ≥1 exacerbation event, n (%)	292 (50.1)	288 (50.1)	324 (57.5)
Number of participants with exacerbation events, n (%)			
0	291 (49.9)	287 (49.9)	239 (42.5)
1	153 (26.2)	146 (25.4)	145 (25.8)
2	63 (10.8)	67 (11.7)	88 (15.6)
≥3	76 (13.0)	75 (13.0)	91 (16.2)
Total number of exacerbation events	563	554	669
Total time at risk in patient-years [1]	534.30	526.22	509.02
Annualized rate (95% CI) [2]	1.015 (0.910,1.132)	1.036 (0.927,1.157)	1.286 (1.158,1.428)
Rate ratio vs Placebo (95% CI) [2]	0.789 (0.680,0.916)	0.806 (0.694,0.936)	
p-Value [2]	0.0019	0.0046	
Total duration of exacerbation events (days) [3]	7445	7362	9094
n	563	554	669
Mean (SD)	13.2 (9.78)	13.3 (13.18)	13.6 (10.28)
Median	10.0	10.0	10.0
Min	1	1	1
Max	75	202	113

Source: Table 16.2.7.1-1
CI=Confidence interval, Min=Minimum, Max=Maximum, SD=Standard deviation, PE=Pulmonary exacerbation. A minimum of 2 weeks (14 days) must occur between the end date of an earlier PE and the start date of the next PE, otherwise, both PEs will be considered the same exacerbation.
Time at risk is calculated as: date of Week 52 or date of early study discontinuation - date of randomization + 1 minus the sum of number of days the participant experiences PE events that meet the protocol definition of PE diagnosis (end date of the PE - start date of the PE + 1).
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
[1] The total time at risk of person-years is calculated by pooling all participants time at risk in years, separately for each treatment.
[2] 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.
[3] PE events with no end date at Week 52 visit, the date of Week 52 visit is used as end date for the particular PE. The time at risk (natural log years) is the offset.

図 16:　Week 52 までの呼吸器疾患増悪の累積平均数（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: Figure 16.2.7.1-2
ITT = intent-to-treat, No. = number, QD = once daily.

成人被験者

ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg は、プラセボと比較して PEx の年間発生率を低下させた。PEx の年間発生率（95%CI）は、10 mg 群で 1.026（0.919, 1.146）、25 mg 群で 1.031（0.923, 1.152）、プラセボ群で 1.284（1.155, 1.427）であった。プラセボと比較したブレンソカチブにおける発生率の比（95% CI）は、10 mg 群で 0.799（0.688, 0.929）、25 mg 群で 0.803（0.691, 0.934）であった。

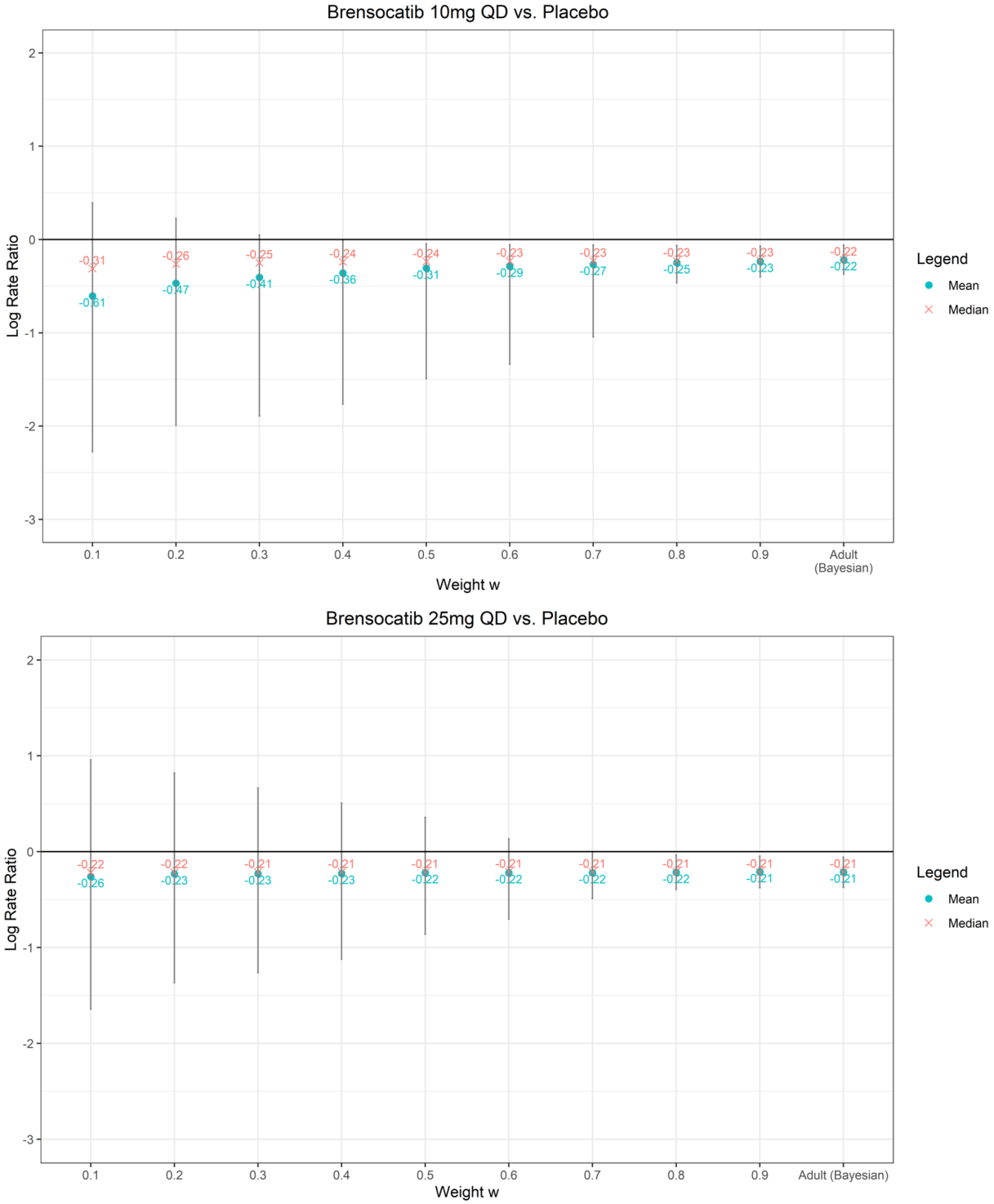
青少年被験者

一貫した治療効果は青少年でも認められた。PEx の年間発生率（95% CI）は、10 mg 群で 0.354（0.145, 0.862）、25 mg 群で 0.636（0.277, 1.458）、プラセボ群で 0.868（0.320, 2.353）であった。プラセボと比較したブレンソカチブにおける発生率の比（95% CI）は、10 mg 群で 0.408（0.105, 1.582）、25 mg 群で 0.733（0.200, 2.681）であった。

青少年被験者のベイズ統計学の解析では、成人被験者の結果と類似していることが示された。青少年被験者の頻度主義統計学の解析では被験者数が少なかったため信頼区間の幅は広かったが、ベイズ統計学の解析では、10 mg 群においては、事前の重みが 0.4 以上の場合、対数比が 0

（すなわち、ブレンソカチブの治療効果なし）となるものを除いた 95% CI が得られ、ブレンソカチブ 25 mg 群においては、事前の重みが 0.8 以上の場合、対数比が 0 となるものを除いた 95% CI が得られることが示された（図 17）。

図 17: ベイズ統計学による解析：事前の混合における様々な混合重みに基づく対数比の事後平均及び 95%信頼区間 – 青少年被験者（ITT 解析対象集団）



Source: Figure 15, Figure 16
ITT = intent-to-treat, QD = once daily.

13.2.3.2. 副次評価項目

13.2.3.2.1. 最初の呼吸器疾患増悪までの時間

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 までの時間を有意に延長した（表 84、表 86、図 18）。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, 推定不能）、25 mg 群で 50.714 週間（37.571, 推定不能）、プラセボ群で 36.714 時間（31.143, 41.429）であった。プラセボと比較したハザード比（95% CI）は 10 mg 群で 0.813（0.695, 0.952）（p 値：0.0100、調整後 p 値：0.0200）、25 mg 群で 0.825（0.703, 0.968）（p 値：0.0182、調整後 p 値：0.0364）であった。

Tipping point 感度分析で主要解析の結果の頑健性が確認され、種々の両方向 tipping point penalty（Δ 調整）を使用しても名目 p 値は 0.05 未満であった。

サブグループ解析

プラセボと比較して、両用量群において事前に規定したサブグループの大半で一貫した治療効果を示した。

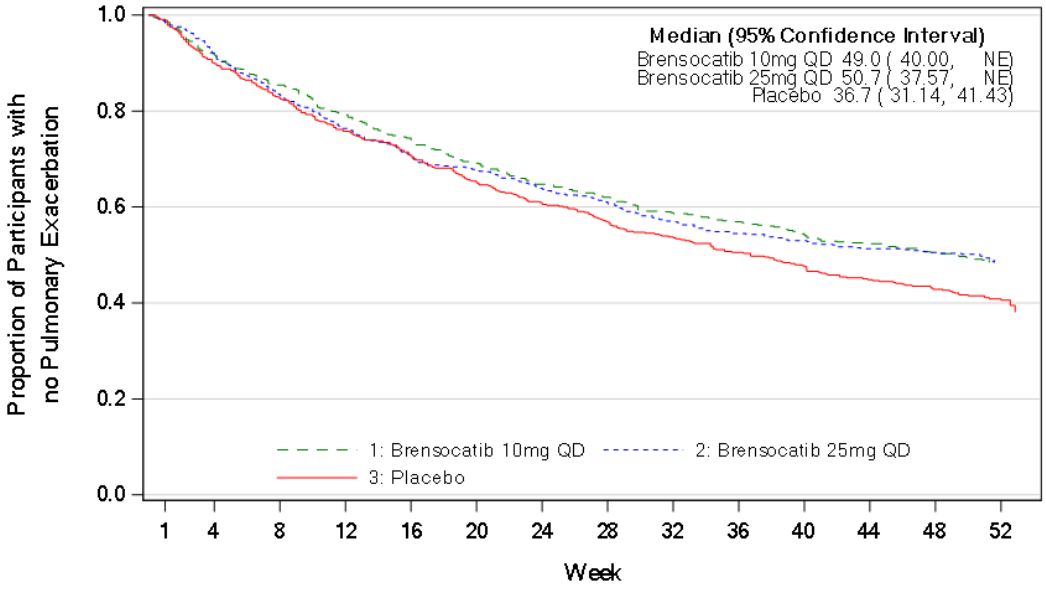
表 86: 副次評価項目の要約及び統計解析：最初の呼吸器疾患増悪までの時間－On-Study Estimand（ITT 解析対象集団）

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=583)	Brensocatib 25mg QD (N=575)	Placebo (N=563)
Number (%) of participants with any exacerbations	292 (50.1)	288 (50.1)	324 (57.5)
Number (%) of participants censored at Week 52	253 (43.4)	253 (44.0)	200 (35.5)
Number (%) of participants censored earlier than Week 52	38 (6.5)	34 (5.9)	39 (6.9)
Estimated failure rate using Kaplan-Meier at Week 52			
Point estimate	0.515	0.515	0.594
95% confidence interval	(0.474,0.557)	(0.474,0.558)	(0.553,0.636)
Kaplan-Meier estimates			
Median (Weeks)	49.000	50.714	36.714
95% confidence interval	(40.000,NE)	(37.571,NE)	(31.143,41.429)
Survival Probability			
At week 12	0.792	0.763	0.758
95% confidence interval	(0.757,0.823)	(0.726,0.796)	(0.720,0.792)
At week 24	0.647	0.637	0.605
95% confidence interval	(0.607,0.685)	(0.596,0.675)	(0.563,0.645)
At week 36	0.570	0.545	0.505
95% confidence interval	(0.528,0.609)	(0.503,0.585)	(0.462,0.546)
At week 52	0.485	0.485	0.406

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=583)	Brensocatib 25mg QD (N=575)	Placebo (N=563)
95% confidence interval	(0.443,0.526)	(0.442,0.526)	(0.364,0.447)
Treatment comparison			
Hazard ratio point estimate	0.813	0.825	
Hazard ratio 95% confidence interval	(0.695,0.952)	(0.703,0.968)	
p-Value	0.0100	0.0182	

Source: Table 16.2.7.2-1a
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 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.
ITT = intent-to-treat, NE = not estimable, PE = pulmonary exacerbation, QD = once daily

図 18: 副次評価項目のプロット：最初の呼吸器疾患増悪までの時間－On-Study Estimand（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: 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 refers to the baseline assessment.

成人被験者

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。最初の PEx までの時間の中央値（95% CI）は 10 mg 群で 48.000 週間（39.875, 推定不能）、25 mg 群で 49.571 週間（35.571, 推定不能）、プラセボ群で 36.286 週間（30.286, 42.143）であった。プ

ラセボと比較したハザード比（95% CI）は 10 mg 群で 0.821（0.701, 0.961）、25 mg 群で 0.825（0.702, 0.969）であった。

青少年被験者

青少年被験者でも一貫した治療効果がみられた。最初の PEx までの時間は、ブレンソカチブ群ではいずれも中央値（95% CI）が未達であったのに対し、プラセボ群では 38.571 週間（1.429, 推定不能）であった。プラセボと比較したハザード比（95% CI）は 10 mg 群で 0.482（0.155, 1.500）、25 mg 群で 0.638（0.143, 2.842）であった。

13.2.3.2.2. レスポンダーステータス

レスポンダーは 52 週間の試験を完了し治験実施計画書に規定された PEx が発生しなかった被験者、ノンレスポンダーは 1 回以上 PEx が発生した被験者と定義した。52 週間の試験を完了しなかった被験者のレスポンダーステータスを導出するための多重代入法の使用を含め、詳細は統計解析計画書に記載する。

52 週間の投与期間にわたるレスポンダー（無増悪）の割合は、プラセボと比較してブレンソカチブ 10 mg と 25 mg において有意に高く（10 mg 群で 48.5%、25 mg 群で 48.5%、プラセボ群で 40.3%）、プラセボと比較したオッズ比（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 84、表 87）。

Composite 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。

サブグループ解析

プラセボと比較して、両用量群において事前に規定したサブグループの大半で一貫した治療効果を示した。

表 87: レスポンダーステータスーOn-Study Estimand（ITT 解析対象集団）

	Brensocatib 10mg QD (N=583)	**Brensocatib 25mg 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: Table 16.2.7.2-2a
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 pulmonary exacerbations 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 pulmonary exacerbations [<3 or ≥3] in the previous 12 months, stratification region (North America, Europe, Japan, and the Rest of the World), and age group (adult, adolescent) as effects. The parameter estimates are combined using Rubin's rules and then exponentiated to show the odds ratio.

成人被験者

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、52 週間の投与期間にわたるレスポンダー（無増悪）の割合が高かった（10 mg 群で 48.2%、25 mg 群で 48.2%、プラセボ群で 40.3%）。プラセボと比較したオッズ比（95% CI）は 10 mg 群で 1.392（1.087, 1.782）、25 mg 群で 1.390（1.084, 1.782）であった。

青少年被験者

青少年被験者でも一貫した治療効果がみられた。レスポンダーの割合はブレンソカチブ 10 mg 群で 59.2%、25 mg 群で 59.2%、プラセボ群で 35.4%であった。プラセボと比較したオッズ比（95% CI）は 10 mg 群で 3.194（0.439, 23.239）、25 mg 群で 2.551（0.360, 18.056）であった。

13.2.3.2.3. Week 52 における気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量

肺機能の低下をプラセボと比較すると、ブレンソカチブ 10 mg 群では数値的に少なく、25 mg 群では統計的に有意に少なかった。Week 52 におけるベースラインからの変化量の LS 平均値（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 であり（表 88）、ベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）のプラセボとの差は 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（表 84、表 88、図 19）。

25 mg 群について tipping point 感度分析を行なったところ、主要解析結果の頑健性が確認され、種々の両方向 tipping point penalty（Δ 調整）を使用しても名目 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。

サブグループ解析

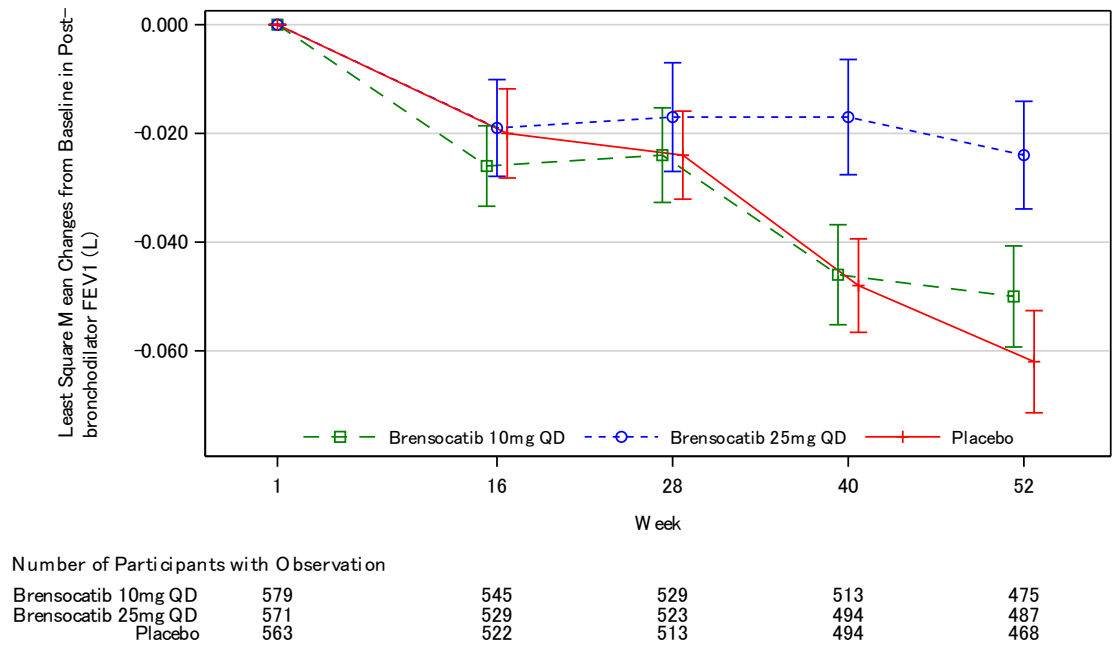
プラセボと比較して、ブレンソカチブ 25 mg では事前に規定したサブグループすべてで一貫した治療効果を示した。

表 88: 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－On-Study Estimand（ITT 解析対象集団）

	Brensocatib 10mg QD (N=583)	Brensocatib 25mg QD (N=575)	Placebo (N=563)
Number of participants in model	564	551	539
Week 52			
Least square mean (SE)	-0.050 (0.0093)	-0.024 (0.0099)	-0.062 (0.0094)
Brensocatib vs placebo:			
Least square mean difference (SE)	0.011 (0.0132)	0.038 (0.0136)	
(95% CI)	(-0.014,0.037)	(0.011,0.065)	
p-Value	0.3841	0.0054	

Source: Table 16.2.7.2-3b
FEV1=Forced expiratory volume in 1 second, PE=Pulmonary exacerbation, SE=Standard error, CI=Confidence interval.
Analysis is based on a linear repeated measures model including treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, sputum sample being classified as positive or negative for Pseudomonas aeruginosa at screening visit, the number of pulmonary exacerbations [<3 or ≥3] in the previous 12 months, stratification region (North America, Europe, Japan, and the Rest of the World), and age group (adult, adolescent) as fixed effects, and baseline value as covariate. The variance-covariance structure is compound symmetric with the robust sandwich variance estimator.
Baseline is the most recent non-missing assessment determined as best effort prior to the first dose of the investigational product.
Only best efforts are used in the statistical analysis.

図 19: 気管支拡張薬投与後の FEV_1（L）の最小二乗平均（±SE）変化の経過－On-Study Estimand（ITT 解析対象集団）



Source: Figure 16.2.7.2-3a
FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second, 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.

成人被験者

プラセボと比較して、ブレンソカチブ 10 mg 群と 25 mg 群では肺機能低下が数値的に少なかった。Week 52 におけるベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は 10 mg 群で–52（9.3）mL、25 mg 群で–24（9.9）mL、プラセボ群で– 61（9.3）mL であり、ベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）のプラセボとの差は 10 mg 群で 8（13.2）mL、25 mg 群で 36（13.6）mL であった。

青少年被験者

青少年被験者でも一貫した治療効果がみられた。ブレンソカチブ 10 mg 群と 25 mg 群では肺機能が数値的にわずかに改善したのに対し、プラセボ群では数値的に低下した。Week 52 におけるベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は 10 mg 群で 27（92.5）mL、25 mg 群で 65（108.1）mL、プラセボ群で– 260（187.1）mL であり、ベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）のプラセボとの差は 10 mg 群で 287（210.2）mL、25 mg 群で 324（210.2）mL であった。

13.2.3.2.4. 重度の呼吸器疾患増悪の年間発生率

治験実施計画書において、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 と定義した。

重度の PEx の年間発生率は、プラセボと比較してブレンソカチブ 10 mg 及びと 25 mg において数値的に低かった。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）であった。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（表 89）。

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。

サブグループ解析

全般的に、プラセボと比較して、両用量群において事前に規定したサブグループの大半で一貫した治療効果を示した。

表 89: 重度の呼吸器疾患増悪の年間発生率－On-Study Estimand（ITT 解析対象集団）

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=583)	Brensocatib 25mg QD (N=575)	Placebo (N=563)
Participants with ≥1 exacerbation event, n (%)	61 (10.5)	63 (11.0)	76 (13.5)
Number of participants with exacerbation events, n (%)			
0	522 (89.5)	512 (89.0)	487 (86.5)
1	48 (8.2)	49 (8.5)	53 (9.4)
2	7 (1.2)	12 (2.1)	16 (2.8)

Characteristics	Brensocatib 10mg QD (N=583)	Brensocatib 25mg QD (N=575)	Placebo (N=563)
≥3	6 (1.0)	2 (0.3)	7 (1.2)
Total number of exacerbation events	86	80	109
Total time at risk in patient-years [1]	550.02	541.71	527.71
Annualized rate (95% CI) [2]	0.137 (0.103,0.182)	0.137 (0.105,0.179)	0.185 (0.142,0.242)
Rate ratio vs Placebo (95% CI) [2]	0.742 (0.505,1.089)	0.740 (0.515,1.062)	
p-Value [2]	0.1277	0.1025	
Total duration of exacerbation events (days) [3]	1705	1703	2267
n	86	80	109
Mean (SD)	19.8 (12.96)	21.3 (19.74)	20.8 (16.04)
Median	15.0	15.0	16.0
Min	4	4	3
Max	66	138	113

Source: Table 16.2.7.2-4a
CI=Confidence interval, Min=Minimum, Max=Maximum, SD=Standard deviation, PE=Pulmonary exacerbation. A minimum of 2 weeks (14 days) must occur between the end date of an earlier PE and the start date of the next PE, otherwise, both PEs will be considered the same exacerbation.
Time at risk is calculated as: date of Week 52 or date of early study discontinuation - date of randomization + 1 minus the sum of number of days the participant experiences PE events that meet the protocol definition of PE diagnosis (end date of the PE - start date of the PE + 1).
Percentages are calculated based on the total number of participants in the analysis set per treatment as the denominator.
[1] The total time at risk of person-years is calculated by pooling all participants time at risk in years, separately for each treatment.
[2] 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.
[3] PE events with no end date at Week 52, the date of Week 52 visit is used as end date for the particular PE. The time at risk (natural log years) is the offset.

成人被験者

重度の PEx の年間発生率は、プラセボと比較してブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg で数値的に低かった。重度の PEx の年間発生率（95% CI）は 10 mg 群で 0.142（0.107, 0.189）、25 mg 群で 0.138（0.106, 0.181）、プラセボ群で 0.184（0.141, 0.242）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 0.771（0.524, 1.134）、25 mg 群で 0.751（0.521, 1.083）であった。

青少年被験者

青少年被験者では重度の PEx の事象数が少なかったため（10 mg 群、25 mg 群、プラセボ群でそれぞれ 0 件、1 件及び 2 件）、モデルに基づいた推定はできなかった。

13.2.3.2.5. Week 52 における QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量（成人被験者）

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が認められた場合は患者報告による呼吸器症状が改善したことを示す。

Week 52 における QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアは、プラセボと比較してブレンソカチブ 10 mg 群で数値的に改善し、25 mg 群で名目上有意に改善した。Week 52 における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。ベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）のプラセボとの差は 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（表 90）。QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの LS 平均値は、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早期の時点（Week 4）から大きく改善し、改善は Week 52 まで継続し、この期間中一貫して 10 mg 群よりも 25 mg 群で大きく改善した（図 20）。QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの記入率は、Week 52 までのすべての評価時点ですべての群で高く（80%超）かつ同程度であった。

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。

サブグループ解析

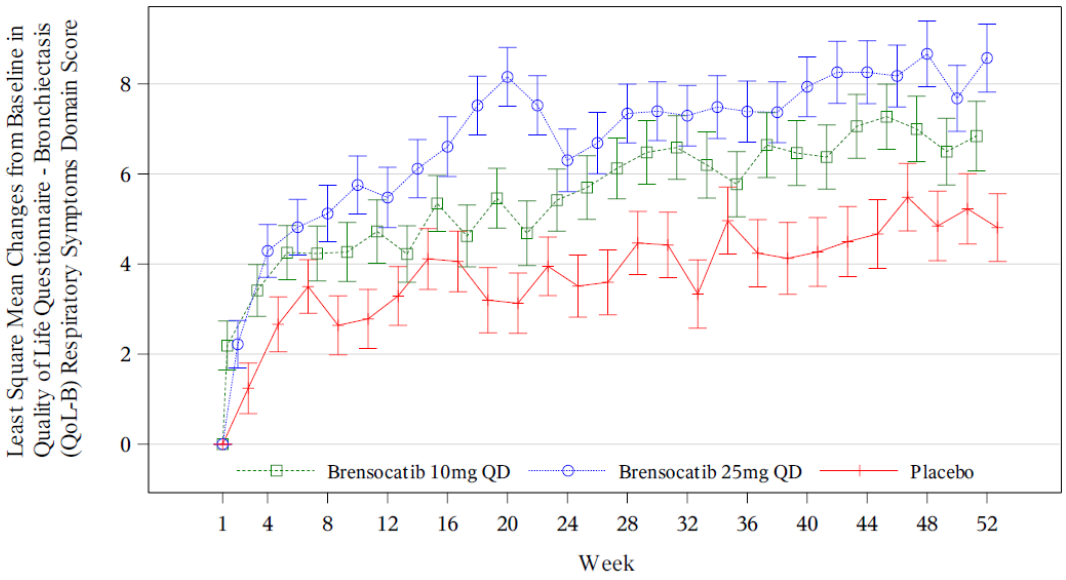
プラセボと比較して、ブレンソカチブ 25 mg 群では事前に規定したサブグループすべてで一貫した治療効果を示した。

表 90: 成人被験者における 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－On-Study Estimand（ITT 解析対象集団）

	Brensocatib 10mg QD (N=566)	**Brensocatib 25mg QD (N=559)**	**Placebo (N=555)**
Number of participants in model	487	495	486
Week 52			
Least square mean (SE)	6.841 (0.7706)	8.575 (0.7556)	4.809 (0.7500)
Brensocatib vs placebo:			
Least square mean difference (SE)	2.031 (1.0775)	3.766 (1.0642)	
(95% CI)	(-0.081,4.143)	(1.680,5.852)	
p-Value	0.0594	0.0004	

Source: Table 16.2.7.2-5c
SE=Standard error, CI=Confidence interval.
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.
Baseline is defined as the most recent assessment on or before study day 1.

図 20: 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最小二乗平均（±SE）変化の経過 – On-Study Estimand（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: Figure 16.2.7.2-5a
Baseline is the most recent non-missing value prior to the first dose of study treatment. Week 1 refers to the baseline assessment.
ITT = intent-to-treat, QD = once daily, QOL-B = Quality of Life Questionnaire – Bronchiectasis, SE = standard error.

QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのレスポンダー解析

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）の推定値は、ASPEN 試験の盲検下データに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（PGI-S）（一次アンカー）と変化に関する患者による全般的印象（PGI-C）（二次アンカー）を使用した。また、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。方法及び解析結果は、別の心理測定報告書（RTI-HS、プロジェクト番号 0307201）に示す。

患者内 MCT 解析で得たエビデンス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は 11 ～ 14 ポイント改善すれば意味があると示唆された。この範囲の下限（11 ポイント）は Quittner らが提唱する患者内 MCT と整合性があり、上限（14 ポイント）は Week 52 までに PGI-S が 1 ポイント改善し PGI-C が「かなり改善した」と報告した被験者の呼吸器症状ドメインスコアの変化量の平均値及び中央値によって裏付けられた。

Week 52 において患者内 MCT に 11 ポイント以上の変化がみられた被験者（レスポンダー）の割合は、プラセボ群と比較してブレンソカチブ 10 mg 群及び 25 mg 群において数値的に高かった（10 mg 群で 35.5%、25 mg 群で 33.8%、プラセボ群で 30.4%）。プラセボと比較したオッズ比（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 において患者内 MCT に 14 ポイント以上の変化がみられた被験者（レスポンダー）の割合はプラセボ群と比較してブレンソカチブ 10 mg 群では数値的に高く、25 mg 群では名目上有意に高かった（10 mg 群で 28.3%、25 mg 群で 28.0%、プラセボ群で 23.8%）。プラセボと比較したオッズ比（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。

Week 52 における QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量を指標としてレスポンダーの累積割合をプロットしたところ、10 mg 群及び 25 mg 群とプラセボ群との間で患者内 MCT を達成した被験者の割合に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改善した被験者の割合が多く、悪化した被験者の割合は少ないことが示された。

13.2.4. 安全性

13.2.4.1. 治験薬の曝露状況

データカットオフ時点で、全体として二重盲検下での治験薬への平均曝露期間は約 340 日であった（投与群全体で 339.4 ～ 340.8 日）。少数の被験者では治験薬への曝露期間が 4 週間未満であった［全投与群で 5 例（0.9%） ～ 8 例（1.4%）］。累積曝露期間は、被験者の 90.6%で 36 週間以上であった（投与群全体で 90.0 % ～ 91.1%）。

青少年被験者

青少年被験者では、累積曝露期間は 40 例（97.6%）が 24 週間以上、29 例（70.7%）が 36 週間以上であった。

13.2.4.2. 有害事象

SOC 及び PT 別の TEAE の要約を表 97 に示す。全体として、TEAE の発現率は 3 つの投与群間で同程度であった（10 mg 群、25 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 77.7%、76.7%及び 79.6%）。ほとんどの TEAE の軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。重度の事象の発現頻度は、ブレンソカチブ 10 mg 群及び 25 mg 群においてプラセボ群よりも低かった（それぞれ 12.7%及び 11.7% vs 16.0%）。

10 mg 群又は 25 mg 群でプラセボ群よりも多く見られた TEAE（5.0%以上）は、COVID-19（それぞれ 15.8%、20.9%及び 15.8%）、鼻咽頭炎（7.7%、6.3%及び 7.6%）、咳嗽（7.0%、6.1%、及び 6.4%）及び頭痛（6.7%、8.5%及び 6.9%）であった（表 91）。

気管支拡張症（ほとんどが PEx として報告された）は、いずれの投与群においても 5.0%以上の被験者で報告された唯一の重度の TEAE であり、10 mg 群及び 25 mg 群ではプラセボと比較して頻度が低かった（それぞれ 6.0%及び 5.9% vs 9.4%）。その他のすべての重度の TEAE の発現率は、いずれの投与群においても被験者の 1.5%以下であった。

SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある TEAE の要約を表 98 に示す。治験薬と関連のある TEAE は、10 mg 群、25 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 12.4%、14.8%及び 13.0%報告された。いずれの投与群においても、被験者の 2.5%以上で報告された治験薬と関連のある TEAE（PT）はなか

った。過角化は、最も多く見られた治験薬と関連のある TEAE であった（10 mg 群、25 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.9%、2.3%及び 0.4%）。

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 つの投与群間で同程度であった（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の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の範囲は 0.339 ～ 8.53 µg/mL であり、いずれも基準値上限未満であった（15 µg/mL 未満）。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。

表 91: いずれかの投与群において 5%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（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mg QD (N=582) n (%)	Brensocatib 25mg QD (N=574) n (%)	Pooled Brensocatib (N=1156) n (%)	Placebo (N=563) n (%)
1 件以上の該当する事象が発現した被験者	452 (77.7)	440 (76.7)	892 (77.2)	448 (79.6)
感染症および寄生虫症	301 (51.7)	299 (52.1)	600 (51.9)	297 (52.8)
COVID-19	92 (15.8)	120 (20.9)	212 (18.3)	89 (15.8)
上咽頭炎	45 (7.7)	36 (6.3)	81 (7.0)	43 (7.6)
尿路感染	28 (4.8)	32 (5.6)	60 (5.2)	33 (5.9)
副鼻腔炎	28 (4.8)	25 (4.4)	53 (4.6)	28 (5.0)
肺炎	25 (4.3)	22 (3.8)	47 (4.1)	28 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	162 (27.8)	157 (27.4)	319 (27.6)	172 (30.6)
気管支拡張症	49 (8.4)	49 (8.5)	98 (8.5)	67 (11.9)
咳嗽	41 (7.0)	35 (6.1)	76 (6.6)	36 (6.4)
筋骨格系および結合組織障害	88 (15.1)	81 (14.1)	169 (14.6)	110 (19.5)
背部痛	13 (2.2)	17 (3.0)	30 (2.6)	35 (6.2)
神経系障害	75 (12.9)	87 (15.2)	162 (14.0)	73 (13.0)
頭痛	39 (6.7)	49 (8.5)	88 (7.6)	39 (6.9)

Source: Table 16.2.8.1-2k
n=number of participants experiencing events.
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 are coded using MedDRA version 27.0.

13.2.4.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

13.2.4.3.1. 死亡

計 14 例に死亡に至った TEAE が発現した［10 mg 群、25 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 3 例（0.5%）、4 例（0.7%）及び 7 例（1.2%）］（表 92）。死亡に至った TEAE のうち、治験薬と関

連ありと判断されたものはなかった。死亡に至った TEAE に関する詳細な叙述は、CSR の [Section 13.3.2]に示す。

表 92:　死亡に至った治験薬投与後に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 10mg QD (N=582) n (%)	Brensocatib 25mg QD (N=574) n (%)	Pooled Brensocatib (N=1156) n (%)	Placebo (N=563) n (%)
1 件以上の該当する事象が発現した被験者	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (0.6)	7 (1.2)
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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.3)	0	2 (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)
喀血	0	0	0	1 (0.2)
心臓障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.4)
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: Table 16.2.8.1-2f
n=number of participants experiencing events.
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 are coded using MedDRA version 27.0.

13.2.4.3.2.　その他の重篤な有害事象

SAE の発現率は 3 投与群間で同程度であった（10 mg 群、25 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 17.4%、16.9%及び 19.2%）（表 69）。気管支拡張症（8.1%、8.4%及び 11.9%）並びに肺炎（1.9%、2.3%及び 2.8%）が、いずれの投与群においても被験者の 2.0%以上で報告された唯一の SAE であった。気管支拡張症により 10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 1 例が死亡に至った。肺炎により 25 mg 群及びプラセボ群で各 1 例が死亡に至った（13.2.4.3.1 項）。いずれの投与群においても被験者の 2%以上で SAE が発現した SOC は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（それぞれ 9.5%、9.1%及び 13.0%）及び「感染症および寄生虫症」（それぞれ 5.8%、6.8%及び 6.0%）で

あり、それぞれ、10 mg 群及び 25 mg 群での発現頻度は低いか、プラセボ群と同程度であった。投与群間で重要な差は認められなかった。

治験薬と関連のある SAE が発現した被験者は 25 mg 群の 1 例で、好酸球性肺炎が発現した。治験薬の投与を中止したところ、事象は消失した。

SAE に関する詳細な叙述は、CSR の[Section 13.3.2]に記載する。

表 93: いずれかの投与群において 2%以上の被験者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（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mg QD (N=582) n (%)	Brensocatib 25mg QD (N=574) n (%)	Pooled Brensocatib (N=1156) n (%)	Placebo (N=563) n (%)
1 件以上の該当する事象が発現した被験者	101 (17.4)	97 (16.9)	198 (17.1)	108 (19.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55 (9.5)	52 (9.1)	107 (9.3)	73 (13.0)
気管支拡張症	47 (8.1)	48 (8.4)	95 (8.2)	67 (11.9)
感染症および寄生虫症	34 (5.8)	39 (6.8)	73 (6.3)	34 (6.0)
肺炎	11 (1.9)	13 (2.3)	24 (2.1)	16 (2.8)

Source: Table 16.2.8.1-2c
n=number of participants experiencing events.
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 are coded using MedDRA version 27.0.

13.2.4.4. その他の重要な有害事象

13.2.4.4.1. 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現頻度は低かった（いずれの投与群でも投与中止に至った TEAE が 1 件以上発現した被験者は 5%未満であった）。投与中止に至った TEAE の発現率は、いずれの投与群でも各 SOC 及び PT で 1.5%未満であった。投与群間の重要な差や傾向は認められなかった。

13.2.4.4.2. 試験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象の発現頻度は低かった（治験中止に至った TEAE が 1 件以上発現した被験者は 3%未満であった）。治験中止に至った TEAE の発現率は、いずれの投与群でも各 SOC 及び PT で 1%未満であった。投与群間の重要な差や傾向は認められなかった。

13.2.4.4.3. 特に注目すべき有害事象

全体として、AESI の発現率は 3 つの投与群間で同程度であった（10 mg 群、25 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 7.2%、9.8%及び 9.4%）。最も多く報告された AESI は肺炎で、10 mg 群及び 25 mg 群ではプラセボ群と比較して発現率が低かった（4.0%及び 4.7% vs 5.9%）。残りの AESI

である、過角化、歯肉炎／歯周炎及び重度の感染症の発現率は、いずれの投与群でも 3%以下であったが、ブレンソカチブ投与群（10 mg 群及び 25 mg 群）ではプラセボ群よりも過角化の頻度が高かった（1.4%及び 3.0% vs 0.7%）。ほとんどの AESI は軽度又は中等度であり、治験薬に対する措置（中断、中止）を講ずることなく消失した。過角化の AESI を除き、特段の傾向は認められず、ほとんどが治験薬投与後 6 箇月以内に発現し、治験期間中に回復した。25 mg 群の 1 例のみが過角化により治験薬の投与中止に至った。

13.2.4.5. 臨床検査値

全体として、データに血液学的検査、生化学的検査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。結果は投与群間で同程度であった。

13.2.4.6. バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、呼吸数及び酸素飽和度）の平均値は、治験期間中概ね安定しており、投与群間での変動はほとんどなかった。ベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

13.2.4.7. 心電図

治験期間中、ECG 測定［HR、PR、QRS 間隔、QT、Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）、QTcF、RR］の平均値は概ね安定しており、投与群間での変動はほとんどなく、不均衡やベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。ベースライン後の ECG 所見の異常は、各投与群の 1%未満の被験者では治験担当医師により臨床的に重要と判断された。

13.2.4.8. その他の安全性評価項目

データカットオフ時点で、以下の 2 件の妊娠が報告された：

- 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（社内データ）。
- 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。

13.2.5. 薬物動態

成人被験者では、ブレンソカチブの平均血漿中濃度は用量依存的であり、推定値付近に中等度のばらつきが認められた（表 94）。PK サブスタディでは、トラフ（投与前）濃度は Week 4 ～ 52 の来院全体で同程度であり（10 mg 群で 49.93 ～ 57.53 ng/mL、25 mg で 119.3 ～ 138.0 ng/mL）、Week 4 までに定常状態に達したことが示された。最高血漿中濃度は、Day 1 の投与 2 時間後（10 mg 群で 44.52 ng/mL 及び 25 mg 群で 120.0 ng/mL）並びに Week 28 の投与 2 時間後（10 mg 群で 95.33 ng/mL 及び 25 mg 群で 271.9 ng/mL）で認められた。投与 2 時間後の濃度データに基づくと、ブレンソカチブ曝露量の定常状態での蓄積は約 2 倍であった。主試験の成人被

験者でも同様の結果が観察された。サブスタディの被験者におけるブレンソカチブ 10mg 及び 25mg の平均血漿中濃度プロファイルを、線形スケールで図 21 に示した。

表 94:　成人における投与期間中のブレンソカチブ血漿中濃度の要約 – サブスタディ及び主試験（PK 濃度解析対象集団）

	Brensocatib 10 mg						Brensocatib 25 mg					
	Substudy			Main Study[a]			Substudy			Main Study[a]		
Visit	n	Mean (CV%) (ng/mL)	Range (ng/mL)	n	Mean (CV%) (ng/mL)	Range (ng/mL)	n	Mean (CV%) (ng/mL)	Range (ng/mL)	n	Mean (CV%) (ng/mL)	Range (ng/mL)
Day 1												
0.5 hours postdose	62	34.51 (97.9)	0, 143	—	—	—	64	85.13 (103.5)	0, 347	—	—	—
2 hours postdose[a]	62	44.52 (55.0)	0, 104	18	40.52 (69.1)	0, 89.8	64	120.0 (56.2)	0, 299	24	134.9 (51.4)	0.380, 308
4-8 hours postdose	61	38.13 (52.9)	0, 99.1	—	—	—	64	108.5 (46.9)	0, 252	—	—	—
Week 4												
Predose	60	57.53 (53.4)	9.72, 181	56	52.60 (68.7)	0, 210	60	131.3 (60.2)	0, 451	63	157.4 (70.8)	0, 558
2 hours postdose[a]	59	100.3 (44.1)	19.4, 258	20	100.5 (32.8)	32.1, 172	61	286.7 (38.4)	102, 590	25	293.6 (35.1)	81.9, 558
Week 16												
Predose	61	50.24 (58.1)	0, 171	94	45.19 (55.0)	0, 125	58	138.0 (64.5)	0, 410	105	131.6 (69.0)	0, 559
Week 28												
Predose	61	50.33 (54.7)	0, 143	120	49.30 (63.9)	0, 198	59	124.6 (59.8)	0.690, 356	130	143.0 (64.6)	17.9, 655
0.5 hours postdose	56	89.75 (46.0)	0.366, 244	—	—	—	55	235.5 (53.3)	55.8, 598	—	—	—
2 hours postdose[a]	58	95.33 (35.3)	25.0, 189	40	91.79 (45.3)	14.9, 219	58	271.9 (46.0)	29.4, 578	36	323.7 (40.1)	70.9, 597
4-8 hours postdose	56	86.27 (40.7)	25.0, 236	—	—	—	53	246.4 (43.7)	33.5, 535	—	—	—
Week 40												
Predose	58	51.80 (54.4)	0, 142	164	45.71 (54.2)	0, 125	55	119.3 (51.3)	0, 276	176	136.8 (63.4)	0, 520
2 hours postdose[a]	57	93.74 (32.1)	13.9, 147	47	107.3 (45.0)	21.8, 237	56	271.2 (45.0)	27.5, 585	43	302.6 (40.7)	56.4, 684
Week 52												
Predose	52	49.93 (72.2)	0, 191	194	45.78 (61.7)	0, 180	50	131.6 (56.5)	0, 412	208	135.4 (60.3)	0, 404

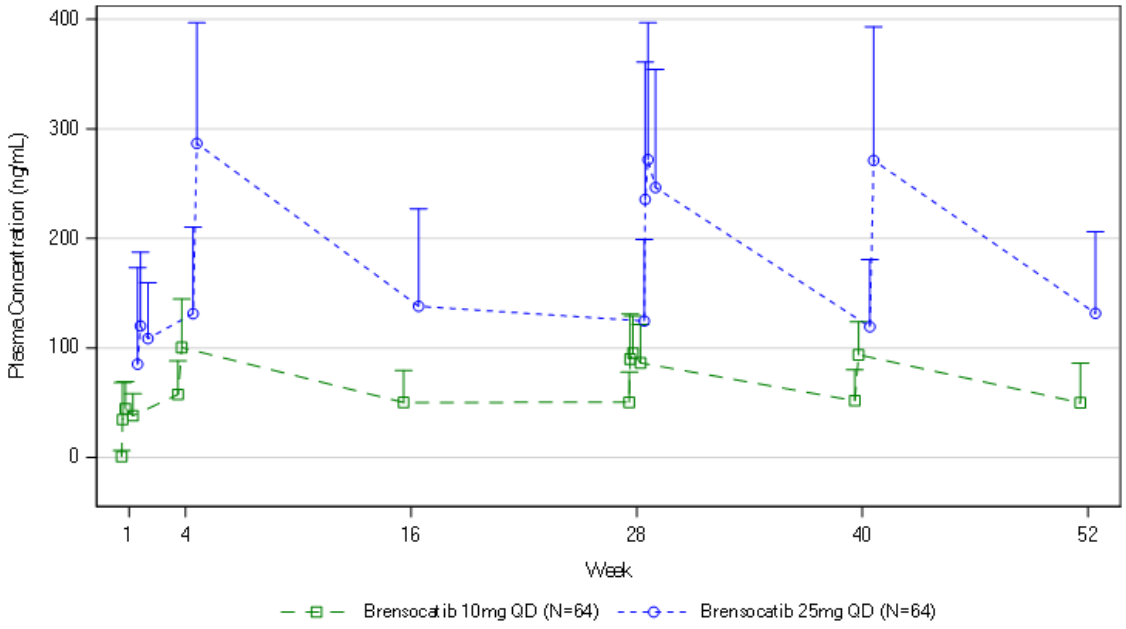
Source: Table 16.2.9-1c (main study), Table 16.2.9-1d (substudy)

[a] For the main study, collection of PK samples from all enrolled and newly enrolled adults was implemented with Global Amendment 3. The 2-hour postdose sample was optional in the main study.

Notes: Values BLQ were set to zero. An On-Investigation Product approach was used for handling of intercurrent events.

CV% = arithmetic coefficient of variation percentage, BLQ = below limit of quantification (percentage based on number observed; LLOQ = 0.250 ng/mL), LLOQ = lower limit of quantification, n = number of participants with non-missing observations, NC = not calculated, PK = pharmacokinetic.

図 21:　成人被験者における経時的なブレンソカチブ血漿中濃度の平均値（+SD）の線形スケールーサブスタディ（PK 濃度解析対象集団）



Source: Figure 16.2.9-3g (substudy)
Notes: Values BLQ were set to zero.
An On-Investigation Product approach was used for handling of intercurrent events.
Week 1 refers to the baseline assessment.
BLQ = below the limit of quantification, LLOQ = lower limit of quantification (LLOQ = 0.025 ng/mL),
PK = pharmacokinetic, QD = once daily, SD = standard deviation.

青少年被験者

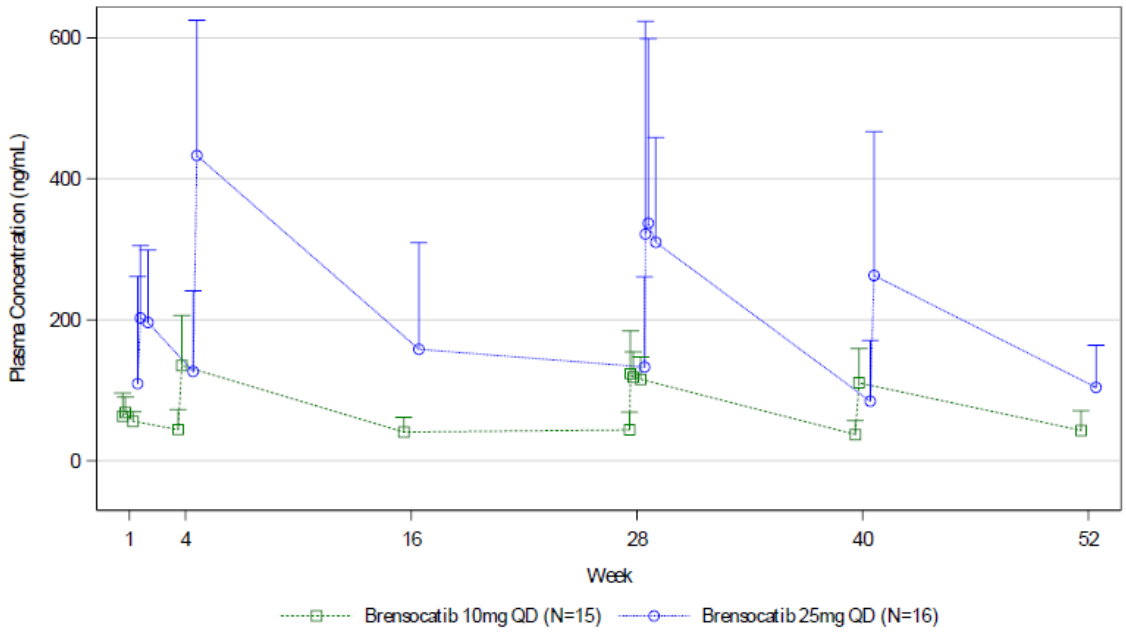
青少年被験者では、ブレンソカチブの平均血漿中濃度の経時的変化は用量依存的であり、ばらつきは中程度であった（表 95 及び図 22）。トラフ（投与前）濃度は、Week 4 ～ 52 の来院全体で概ね同程度であり、Week 4 までに定常状態に達したことが示された。最高血漿中濃度は、Day 1 の投与 2 時間後（10 mg 群で 68.33 ng/mL 及び 25 mg 群で 202.5 ng/mL）及び Week 28［10 mg 群で 123.4 ng/mL（投与 0.5 時間後）及び 25 mg で 336.9 ng/mL］で認められた。経時的な平均濃度に基づくと、青少年における全身曝露量は成人よりもわずかに高かった。

表 95: 青少年における投与期間中のブレンソカチブ血漿中濃度の要約 – サブスタディ（PK 濃度解析対象集団）

Visit	Brensocatib 10 mg			Brensocatib 25 mg		
	n	Mean (CV%) (ng/mL)	Range (ng/mL)	n	Mean (CV%) (ng/mL)	Range (ng/mL)
Day 1						
0.5 hours postdose	12	63.20 (51.7)	18.9, 122	14	109.3 (139.1)	0, 432
2 hours postdose	13	68.33 (32.5)	31.2, 114	14	202.5 (50.7)	31.7, 395
4-8 hours postdose	12	56.07 (24.1)	33.8, 80.7	14	196.1 (52.4)	31.6, 399
Week 4						
Predose	14	44.10 (64.2)	0.590, 101	16	126.6 (90.4)	0, 439
2 hours postdose	13	134.9 (52.8)	53.2, 326	16	432.9 (44.3)	232, 1010
Week 16						
Predose	14	40.62 (51.6)	0, 71.8	15	158.1 (95.7)	0, 461
Week 28						
Predose	14	43.74 (57.2)	0, 91.4	11	132.9 (96.3)	0, 337
0.5 hours postdose	11	123.4 (49.1)	37.9, 245	10	321.6 (93.8)	0, 889
2 hours postdose	13	118.5 (30.5)	60.2, 206	10	336.9 (77.7)	0.690, 748
4-8 hours postdose	11	115.4 (27.7)	66.0, 184	10	309.9 (48.0)	0.965, 541
Week 40						
Predose	10	37.30 (52.5)	0, 57.5	7	84.39 (102.3)	0, 218
2 hours postdose	10	110.4 (43.9)	41.9, 215	7	262.8 (77.6)	1.09, 520
Week 52						
Predose	6	43.02 (64.8)	0, 70.7	7	104.0 (57.8)	0, 191

Source: Table 16.2.9-1b
Notes: Values BLQ are set to zero. An On-Investigation Product approach was used for handling of intercurrent events. %CV = arithmetic coefficient of variation percentage, BLQ = below limit of quantification (percentage based on number observed; LLOQ = 0.250 ng/mL), LLOQ = lower limit of quantification, n = number of participants with non-missing observations, NC = not calculated, PK = pharmacokinetic.

図 22: 青少年被験者における経時的なブレンソカチブ血漿中濃度の平均値（+SD）の線形スケールーメインスタディ（PK 濃度解析対象集団）



Source: Figure 16.2.9-3c

Notes: Values BLQ were set to zero.
An On-Investigation Product approach was used for handling of intercurrent events.
Week 1 refers to the baseline assessment.
BLQ = below the limit of quantification, LLOQ = lower limit of quantification (LLOQ = 0.025 ng/mL),
PK = pharmacokinetic, QD = once daily, SD = standard deviation.

13.2.6. 薬力学的特性

喀痰中の活性型 NSP（NE、CatG 及び PR3）濃度から、ブレンソカチブ投与は概して NSP 活性を用量依存的に低下させた。観察された作用は可逆的であり、NSP 活性は追跡調査期間終了までにベースライン値に戻った。さらに、ブレンソカチブ 25 mg は、10 mg 投与時よりも喀痰 NSP 活性に対して顕著な効果を示した。喀痰中の NSP 活性に対する阻害作用は、血液中で認められた作用と比較して、全体的に一貫していた。

13.3. 結論

有効性

ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg は、プラセボと比較して PEx の減少に臨床的に意味のある効果を示した。

- 両用量のブレンソカチブでは、プラセボと比較して、PEx の年間発生率に臨床的に意義のある有意な低下が認められた。効果の程度は 2 用量間で同程度であった。この効果は、事前に規定したサブグループの大半においても一貫していた。
- PEx における両用量のブレンソカチブのプラセボに対する有効性は、最初の PEx までの時間の有意な延長や 52 週間の投与期間中に無増悪を維持するオッズでも確認され、両用量間で同程度であった。
- 両用量とも、重度の PEx の年間発生率の数値的に大きく減少させた。有効性は 2 つの用量間で同程度であり、PEx の全体の発生率で認められたものと同程度であった。

さらに、ブレンソカチブ 25 mg は、肺機能低下の軽減及び呼吸器症状の改善に肯定的な結果を示した。

- ブレンソカチブ 25 mg では、Week 52 時点での気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量を指標として測定したところ、プラセボと比較して、肺機能低下に統計学的に有意な減少が認められた。さらに、ブレンソカチブ 25 mg では、プラセボと比較して、気管支拡張薬投与後の FVC が名目上有意に低下し、肺機能に対するこの用量の効果が確認された。
- ブレンソカチブ 25 mg は、プラセボと比較して、QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアを名目上有意に改善し、気管支拡張症増悪及び症状ツール（BEST）スコアを名目上有意に改善する（成人のみで評価）ことにより、患者が報告する症状の改善に効果を示した。さらに、Week 52 時点で QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの患者内 MCT が 14 ポイント以上に達した被験者（レスポンダー）の割合は、プラセボ群と比較して、25 mg 群で名目上有意であった。

ブレンソカチブの両用量について、青少年被験者でもすべての主要及び副次有効性評価項目において一貫した治療効果を示した。

安全性

- ブレンソカチブの両用量の忍容性は概ね良好であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。
- 死亡に至った TEAE、SAE 及び投与中止又は試験中止に至った TEAE について、投与群間で意味のある差は認められず、明らかな傾向や治験薬との因果関係は認められなかった。
- 各カテゴリーで報告された AESI［過角化、感染症（重度の感染症及び肺炎）、歯肉炎／歯周炎］の全体的な発現率はすべての投与群で低く、両ブレンソカチブ投与群における感染症及び歯肉炎／歯周炎は、プラセボ群と同程度又はプラセボ群よりも低かった。過角化は、プラセボ群と比較して実薬群で発現率が高かった唯一の AESI で、25 mg 群で最も高かった。ほとんどの事象は投与開始後 6 箇月以内に発現し、ブレンソカチブへの曝露期間が長くなっても事象の発現率は上昇しないことが示唆された。過角化により治験薬の投与を中止したのは、軽度の過角化を発現した被験者 1 例のみであった。掌蹠角化症の発現率は比較的低かった。したがって、被験者の大半は、PLS などのジペプチジルペプチダーゼ 1 欠損の疾患で認められる特徴的なパターンを示さなかった。
- チオシアン酸代謝物に関連する可能性のある事象とその血漿中濃度との間に相関は認められず、チオシアン酸濃度はすべて基準値上限未満（15 µg/mL 未満）であった。データは過去の試験の所見と一致しており、ブレンソカチブ投与はチオシアン酸の全身曝露量に影響を及ぼさないことが再確認された。
- いずれの用量のブレンソカチブでも、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 又は安全性に関連するその他の観察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。
- 新たな安全性シグナルは認められなかった。

さらに、ブレンソカチブの両用量は青少年被験者においても許容可能な安全性プロファイルを示した。

薬物動態

- 成人におけるブレンソカチブの血漿中濃度は用量依存的であり、吸収は速やかで、被験者間変動は中程度であった。
- 青少年における全身曝露量は、平均濃度の経時的変化に基づき、成人よりもわずかに高かったが、青少年に対する用量調節は不要であると考えられる。

本試験で認められた PK 所見は、ブレンソカチブの過去の臨床試験で認められた所見と一致していた。

薬力学

- ブレンソカチブの投与により、概して喀痰中及び血液中の NSP 活性が用量依存的に低下し、4 週間の追跡調査期間終了時にベースライン値又はベースライン値に近い値に戻った。

- 喀痰中及び血液中の NSP 活性の PD 解析の結果は、過去の臨床試験で認められた結果と類似しており、ブレンソカチブの作用機序を裏付ける活性型 NSP の用量依存的な減少が確認された。

全体的な結論

ASPEN 試験は、NCFBE の治療における活性化合物の有効性及び安全性を示す最初の第 III 相ピボタル試験であり、現在までに NCFBE を対象に実施された最大の臨床試験でもある。ブレンソカチブは 10 mg 及び 25 mg の両用量において、PEx の年間発生率の低下、最初の PEx までの時間の延長、及び試験期間中に無増悪を継続するオッズの増加において、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある効果を示した。両用量とも、重度の PEx の減少において数値的に同程度の効果を示した。さらに、ブレンソカチブ 25 mg は、肺機能低下の有意な減少に有益な効果を示した。加えて、患者報告による症状にも改善が認められたため、25mg 用量において 10 mg 用量よりも包括的な治療効果をもたらす可能性を示唆している。喀痰中の活性型 NSP 濃度に関する PD 解析の結果から、これらのバイオマーカーの濃度が用量依存的に低下することが確認された。このことは、ブレンソカチブの肺における抗炎症作用の機序を裏付けるものであり、ブレンソカチブ 25 mg により示された肺機能及び呼吸器症状の改善を裏付けるエビデンスとなった。

ブレンソカチブの両用量の忍容性は概して良好であり、安全性プロファイルは良好であった。この大規模な第 III 相試験から新たな安全性シグナルは特定されていない。

ブレンソカチブの両用量は、青少年において、成人における有効性の全体的な傾向と一致した一貫した効果を示し、成人で記載されているのと同様の良好な安全性プロファイルを示した。

要約すると、本試験において NCFBE を有する青少年及び成人患者の治療における、ブレンソカチブの使用（特に 25 mg の使用）を支持する、有意かつ肯定的なベネフィット-リスク比が示された。

13.4. INS1007-301 試験：補遺

13.4.1. 補遺の概要

試験全体のデザイン：

試験全体のデザイン、参加国数、試験期間、投与期間、治験薬、及び主な適格性基準は主要 CSR に要約した。主要解析のデータカットオフ日以降に生じた変更はない。

前述のとおり、本試験への登録は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に完了し、2024 年 3 月 28 日（主要データベースのカットオフ日）までに最後の成人被験者が 52 週間の治療期間を完了したか、Week 52 前に治験を中止した。また、主要データベースのロックは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた。このデータベースロックまでに収集したすべての成人及び青少年のデータ（ウクライナ及び施設番号 [redacted] の被験者を除く）を主要 CSR に含めた。主要データベースのロック時点では、試験継続中の 99 例の成人は投与後追跡調査期間中であり、試験継続中の青少年 23 例中 20 例は投与中であった。

最後の被験者（青少年）は 2024 年 10 月 28 日に最終来院を完了し、最終データベースのロックは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた。最終データベースのロックまでのデータを本 CSR 補遺に要約する。

被験者数：

計画時：成人約 1620 例、青少年約 40 例

実際の被験者数（試験終了時）：

- 成人被験者及び青少年被験者の合計：スクリーニングされた被験者は 2296 例、無作為化された被験者は 1767 例（成人被験者 2 例は投与を受けていない）、投与を完了した被験者は 1512 例（87.9%）、試験を完了した被験者は 1503 例（87.3%）
- 青少年被験者：スクリーニングされた被験者は 47 例、無作為化され投与を受けた被験者は 41 例、試験を完了した被験者は 39 例（95.1%）で、2 例は早期に投与及び試験の両方を中止した。

主要データベースのカットオフ日以降、各解析対象集団に含めた被験者の数、並びに有効性及び安全性の正式な解析に含めなかった被験者の数には変更はなかった。

試験期間：

試験開始日（最初の被験者の最初の来院）：2020 年 11 月 10 日

主要完了日（最後の成人被験者が 52 週間の治療期間を完了したか、Week 52 前に試験を中止した日）：2024 年 3 月 28 日

試験完了日（最後の被験者の最終来院）：2024 年 10 月 28 日

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は主要 CSR に要約した。

13.4.2. 有効性（青少年被験者）

主要 CSR には、ITT 解析対象集団について有効性の最終結果が報告されている。この解析対象集団には、主要データカットオフ日（最後の成人被験者が 52 週間の治療期間を完了したか、Week 52 前に試験を中止した日）までに収集したすべての成人と青少年のデータが含まれている。主要データカットオフ時点では、青少年被験者 41 例中 23 例が試験参加を継続しており、うち 20 例は投与を継続していた。したがって、本 CSR 補遺では、無作為化され投与を受けた青少年被験者全 41 例のみについて、最終的な有効性データを示す。

13.4.2.1. 主要評価項目

ブレンソカチブは、プラセボと比較して PEx の年間発生率（独立判定委員会の判定による）を 10 mg 群で 49.9%、25 mg 群で 37.1%低下させた。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。プラセボと比較したブレンソカチブにおける発生率の比（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。

13.4.2.2. 副次評価項目

52 週間の投与期間にわたるレスポンダー（無増悪）の割合は、プラセボ群と比較してブレンソカチブ 10 mg と 25 mg において高かった（10 mg 群で 64.7%、25 mg 群で 62.1%、プラセボ群で 37.5%）。Week 52 における気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量により測定した肺機能は、ブレンソカチブ 10 mg と 25 mg では数値的に改善したが、プラセボでは低下した（ベースラインからの変化量の LS 平均値は、10 mg 群で 51 mL、25 mg 群 61 mL、プラセボ群で - 111 mL）。最初の PEx までの時間は、ブレンソカチブの両用量群で Week 52 までに中央値が未達であったため推定できなかった。重度の PEx の年間発生率は、事象数が少なく推定できなかった。副次評価項目のパラメータの要約を表 96 に示す。

表 96: 副次評価項目の要約

Endpoint Parameter	Brensocatib 10 mg	Brensocatib 25 mg	Placebo
Time to First PE[a]			
Median (95% CI), weeks	NE (30.286, NE)	NE (6.429, NE)	39.929 (1.429, NE)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)	0.471 (0.148, 1.496)	0.647 (0.155, 2.703)	
Responder Status for Exacerbation-free[b]			
Responders, %	64.7	62.1	37.5
Odds ratio vs placebo (95% CI)	3.415 (0.544, 21.424)	2.653 (0.433, 16.237)	
Change from Baseline in Post-Bronchodilator FEV_1 at Week 52[c]			
LS mean change (SE), mL	51 (104.3)	61 (89.9)	-111 (114.0)
LS mean difference vs placebo (SE), mL	162 (156.1)	172 (140.4)	
Annualized Rate of Severe PEs[d]			
Annualized rate (95% CI)	NE	NE	NE
Rate ratio vs placebo (95% CI)	NE	NE	

[a] Based on prespecified Cox proportional hazard model.
[b] Based on the prespecified logistic regression model.
[c] Based on the prespecified linear repeated measures model.
[d] Based on the prespecified negative binomial model.
Note: QOL-B data are not included because it was completed by adult participants only.
CI = confidence interval, FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second, LS = least squares, NE = not estimable, PE = pulmonary exacerbation, QOL-B = Quality of Life Questionnaire – Bronchiectasis, SE = standard error, vs = versus.

13.4.3. 安全性

主要データカットオフ日までのブレンソカチブの安全性は主要 CSR に要約した。本 CSR 補遺では、全成人被験者及び青少年被験者が試験を完了した後の最終解析に基づいて更新した安全性の結果を示す。

13.4.3.1. 治験薬の曝露状況

曝露状況は、主要解析と一致していた。全体として二重盲検下での治験薬の平均曝露期間は 341.3 日であった（投与群全体で 340.2 ～ 342.4 日）。曝露期間が 36 週間以上 52 週間以下の被験者は 44.1%（投与群全体で 43.3% ～ 44.9%）、52 週間超の被験者は 47.1%（投与群全体で 46.9% ～ 47.4%）、累積曝露期間が 36 週間以上の被験者は 91.2%（投与群全体で 90.7% ～ 91.8%）であった。

青少年被験者

全体として青少年被験者における治験薬の平均曝露期間は 352.9 日（投与群全体で 336.8 ～ 363.6 日）であった。2 例を除くすべての青少年被験者（39 例）の曝露期間は 36 週間以上であり、このうち 20 例は 52 週超であった。累積曝露期間が 36 週間以上であった被験者は 39 例（95.1%）（投与群全体で 87.5% ～ 100%）であった。

13.4.3.2. 有害事象

全体として、最終解析におけるブレンソカチブの安全性プロファイルは、主要解析で認められた安全性プロファイルと一致していた。主要データカットオフ後に TEAE が 1 件以上発現した被験者は 13 例であったが、これらの被験者のほとんどで以前にも TEAE が発現していた。ブレンソカチブ 10 mg 群又は 25 mg 群で高頻度（5.0%以上）に発現し、かつ、プラセボ群よりも発現頻度が高かった TEAE 及び発現率は、主要 CSR での報告と同じであった。主要データカットオフ後に、青少年被験者 1 例で重度の TEAE が 1 件報告された（以下の青少年における TEAE 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における発現率と同じであった。

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。いずれも 10 mg 群の被験者で、治験薬との関連はないと判断され、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（過角化、重度の感染症、肺炎、歯肉炎／歯周炎）、代謝物に関連する可能性がある毒性（甲状腺機能低下症、低血圧、神経毒性事象）、又は COVID-19 関連有害事象の報告はなかった。

青少年被験者

全体として、TEAE が 1 件以上発現した被験者はブレンソカチブ 10 mg 群、25 mg 群、プラセボ群でそれぞれ 15 例（88.2%）、12 例（75.0%）、及び 7 例（87.5%）であった。ブレンソカチブ 10 mg 群又は 25 mg 群で高頻度（2 例以上）に発現し、かつ、プラセボ群よりも発現頻度が高かった TEAE は主要解析の結果と同様であり、上気道感染［10 mg 群で 3 例（17.6%）、25 mg 群

で 2 例（12.5%）、プラセボ群で 0 例］、歯肉障害［1 例（5.9%）、2 例（12.5%）、0 例］、下痢［2 例（11.8%）、0 例、0 例］、胃腸炎［0 例、2 例（12.5%）、0 例］、ウイルス感染［0 例、2 例（12.5%）、0 例］、ウイルス性咽頭炎［2 例（11.8%）、0 例、0 例］及び皮膚病変［0 例、2 例（12.5%）、0 例］などであった。

主要データカットオフ後、ブレンソカチブ 10 mg 群の青少年被験者 1 例（上記）で重度の SAE として気管支拡張症が発現したが、治験薬との関連はないと判断され、治験薬投与への措置はとらず消失した。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、あるいは AESI の報告はなかった。

青少年被験者における治験薬に関連する 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、主要解析での報告と同じであった。

青少年被験者における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の一覧を付録に添付した（表 99、表 100）。

13.4.3.3. その他の安全性評価項目

全体として、臨床検査所見、バイタルサイン、ECG 測定のデータは主要解析の結果と一致しており、臨床的に意味のある傾向やベースラインからの変化はみられなかった。結果は投与群間で同程度であった。追跡調査期間中にブレンソカチブ 10 mg 群の 1 例で発現した発熱を除き、主要解析後に臨床検査所見、バイタルサイン及び ECG 測定に関連する TEAE の報告はなかった。Hy's law の基準に一致する又は一致する可能性のある被験者はいなかった。

13.4.4. 薬物動態

成人被験者における薬物動態のデータは、13.2.5 項に要約した。

青少年被験者

全体として、ブレンソカチブの血漿中濃度は主要解析と最終解析間で一貫していた。平均血漿中濃度は用量依存的であり、中等度のばらつきが認められた。トラフ（投与前）濃度は Week 4 ～ 52 の来院全体で同程度であり（10 mg 群で 38.26 ～ 44.10 ng/mL、25 mg で 117.0 ～ 158.1 ng/mL）、Week 4 までに定常状態に達したことが示された。最高血漿中濃度は、Day 1 の投与 2 時間後（10 mg 群で 68.33 ng/mL 及び 25 mg 群で 202.5 ng/mL）並びに Week 28［10 mg 群（投与 0.5 時間後）で 123.4 ng/mL 及び 25 mg 群で 317.3 ng/mL］で認められた。

13.4.5. 薬力学的特性

成人被験者におけるブレンソカチブ投与期間中の喀痰中の活性型 NSP（NE、CatG 及び PR3）濃度は、13.2.6 項に示したとおりである。最終解析において、追跡調査期間の Week 56 の値は、ベースライン値に戻るか、ベースライン値に近い値になっていた。

青少年被験者

青少年被験者における最終解析での喀痰中の活性型 NSP 濃度は用量依存的に低下し、ブレンソカチブの両用量群において成人被験者でみられた反応と一貫した反応がみられた。

13.4.6. 結論

有効性

青少年被験者において、ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg はプラセボと比較して PEx の年間発生率を数値的に減少させた。この結果は全体の結果と一致していた。ブレンソカチブの両用量はプラセボと比較して PEx に対する有効性を示し、最初の PEx までの時間を延長し、52 週間の投与期間にわたる無増悪のオッズ比を改善した。また、Week 52 時点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より測定した肺機能について、プラセボ群では低下したがブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg では数値的に改善された。

ブレンソカチブが重度の PEx の年間発生率に及ぼす影響は、事象数が少なく推定できなかった。

安全性

最終解析におけるブレンソカチブの安全性プロファイルは主要解析の結果と一致しており、全体集団及び青少年被験者集団の両方で許容可能な安全性プロファイルを示した。

- 高頻度で発現した TEAE は、全体集団及び青少年被験者集団の両方で主要解析の結果と一致していた。
- 最終解析において、2 件の SAE が追加で報告された。1 件は青少年被験者 1 例における気管支拡張症、もう 1 件は成人被験者 1 例で追跡調査期間期間中に報告されたデング熱であった。いずれも 10 mg 群で発現し、治験薬との関連はないと判断され、消失した。
- 治験薬に関連する TEAE、死亡、投与中止又は試験中止に至った TEAE、AESI、及びチオシアン酸代謝物に関連する可能性のある事象について、追加で報告された事象はなかった。
- 全体集団において、臨床検査所見、バイタルサイン、ECG、安全性に関連するその他の観察項目は、主要解析の結果と一致していた。
- 新たな安全性シグナルは認められなかった。

薬物動態及び薬力学

最終解析における青少年被験者の血漿中ブレンソカチブ濃度は、主要解析時の結果と一致していた。最終解析結果を踏まえても、青少年に対する用量調節は不要と考えられる。

全体として、最終解析において成人被験者及び青少年被験者の喀痰中の活性型 NSP（NE、CatG 及び PR3）濃度は用量依存的に低下し、主要解析とも一致していた。

全体的な結論

ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg は NCFBE を有する青少年患者において、PEx の年間発生率の低下、最初の PEx までの時間の延長、試験期間中に無増悪を継続するオッズ比の増加など、良好な有効性を示した。ブレンソカチブの両用量で FEV_1 が数値的に改善したがプラセボでは肺機能が数値的に悪化したことからも、ブレンソカチブは NCFBE を有する青少年患者において肺機能の低下を緩和する可能性がある。観察された有効性は概ね成人患者でみられた有効性と一致していた。

ブレンソカチブの全体的な安全性プロファイルは両用量で依然として良好であり、全体集団及び青少年被験者集団の両方で主要解析の結果と一致していた。新たな安全性シグナルは認められなかった。本試験に参加した青少年被験者は少数であるが、ブレンソカチブのベネフィット-リスクプロファイルは全体集団及び青少年被験者集団のどちらにおいても引き続き良好であった。

要約すると、本試験において NCFBE を有する青少年及び成人患者の治療における、ブレンソカチブの肯定的なベネフィット-リスク比が示された。

13.5. 付録

表 97:　SOC 及び PT 別の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 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
1 件以上の該当する事象が発現した被験者	27 (90.0)	452 (77.7)	24 (85.7)	440 (76.7)	51 (87.9)	892 (77.2)	26 (89.7)	448 (79.6)
感染症および寄生虫症	12 (40.0)	301 (51.7)	18 (64.3)	299 (52.1)	30 (51.7)	600 (51.9)	15 (51.7)	297 (52.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (3.3)	92 (15.8)	2 (7.1)	120 (20.9)	3 (5.2)	212 (18.3)	4 (13.8)	89 (15.8)
上咽頭炎	2 (6.7)	45 (7.7)	6 (21.4)	36 (6.3)	8 (13.8)	81 (7.0)	3 (10.3)	43 (7.6)
尿路感染	0	28 (4.8)	2 (7.1)	32 (5.6)	2 (3.4)	60 (5.2)	0	33 (5.9)
副鼻腔炎	0	28 (4.8)	1 (3.6)	25 (4.4)	1 (1.7)	53 (4.6)	0	28 (5.0)
肺炎	2 (6.7)	25 (4.3)	2 (7.1)	22 (3.8)	4 (6.9)	47 (4.1)	2 (6.9)	28 (5.0)
上気道感染	1 (3.3)	23 (4.0)	2 (7.1)	21 (3.7)	3 (5.2)	44 (3.8)	0	16 (2.8)
インフルエンザ	0	26 (4.5)	0	10 (1.7)	0	36 (3.1)	1 (3.4)	22 (3.9)
胃腸炎	1 (3.3)	10 (1.7)	0	8 (1.4)	1 (1.7)	18 (1.6)	1 (3.4)	3 (0.5)
帯状疱疹	1 (3.3)	4 (0.7)	0	11 (1.9)	1 (1.7)	15 (1.3)	1 (3.4)	6 (1.1)
ウイルス感染	0	7 (1.2)	0	8 (1.4)	0	15 (1.3)	0	6 (1.1)
口腔カンジダ症	0	9 (1.5)	0	5 (0.9)	0	14 (1.2)	0	6 (1.1)
鼻炎	1 (3.3)	9 (1.5)	0	5 (0.9)	1 (1.7)	14 (1.2)	1 (3.4)	6 (1.1)
急性副鼻腔炎	0	7 (1.2)	0	6 (1.0)	0	13 (1.1)	0	4 (0.7)
気管支炎	0	5 (0.9)	0	8 (1.4)	0	13 (1.1)	1 (3.4)	14 (2.5)
咽頭炎	0	7 (1.2)	3 (10.7)	6 (1.0)	3 (5.2)	13 (1.1)	0	4 (0.7)
結膜炎	0	6 (1.0)	2 (7.1)	5 (0.9)	2 (3.4)	11 (1.0)	0	4 (0.7)
コロナウイルス感染	0	6 (1.0)	0	4 (0.7)	0	10 (0.9)	0	4 (0.7)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
膀胱炎	0	4 (0.7)	1 (3.6)	5 (0.9)	1 (1.7)	9 (0.8)	0	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	0	3 (0.5)	0	6 (1.0)	0	9 (0.8)	0	4 (0.7)
耳感染	0	5 (0.9)	0	3 (0.5)	0	8 (0.7)	0	5 (0.9)
シュードモナス感染	0	3 (0.5)	0	5 (0.9)	0	8 (0.7)	0	9 (1.6)
下気道感染	0	4 (0.7)	0	3 (0.5)	0	7 (0.6)	0	2 (0.4)
口腔ヘルペス	0	4 (0.7)	0	3 (0.5)	0	7 (0.6)	0	1 (0.2)
気道感染	0	2 (0.3)	0	4 (0.7)	0	6 (0.5)	0	2 (0.4)
ウイルス性気道感染	0	2 (0.3)	0	4 (0.7)	0	6 (0.5)	0	1 (0.2)
ブドウ球菌感染	0	3 (0.5)	0	3 (0.5)	0	6 (0.5)	0	1 (0.2)
足部白癬	1 (3.3)	4 (0.7)	0	2 (0.3)	1 (1.7)	6 (0.5)	1 (3.4)	1 (0.2)
扁桃炎	0	2 (0.3)	0	4 (0.7)	0	6 (0.5)	1 (3.4)	5 (0.9)
蜂巣炎	0	2 (0.3)	0	3 (0.5)	0	5 (0.4)	0	0
慢性副鼻腔炎	0	4 (0.7)	0	1 (0.2)	0	5 (0.4)	0	2 (0.4)
憩室炎	0	1 (0.2)	0	4 (0.7)	0	5 (0.4)	0	2 (0.4)
ヘモフィルス感染	0	2 (0.3)	0	3 (0.5)	0	5 (0.4)	0	4 (0.7)
爪真菌症	0	2 (0.3)	0	3 (0.5)	0	5 (0.4)	0	3 (0.5)
膿性痰	0	3 (0.5)	0	2 (0.3)	0	5 (0.4)	0	3 (0.5)
歯膿瘍	0	2 (0.3)	0	3 (0.5)	0	5 (0.4)	0	1 (0.2)
細菌性疾患キャリアー	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	4 (0.3)	0	1 (0.2)
ヘリコバクター感染	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	4 (0.3)	0	1 (0.2)
喉頭炎	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	4 (0.3)	1 (3.4)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	4 (0.3)	0	2 (0.4)
歯感染	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	4 (0.3)	0	3 (0.5)
ウイルス性咽頭炎	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	0	1 (0.2)
アスペルギルス感染	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	0
カンジダ感染	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	2 (0.4)
歯肉炎	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
口腔真菌感染	0	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)	0	0
中耳炎	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
急性中耳炎	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
歯周炎	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (3.4)	2 (0.4)
ライノウイルス感染	0	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚感染	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
腟感染	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	0
四肢膿瘍	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
虫垂炎	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
細菌尿	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
ウイルス性気管支炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
大腸菌感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	3 (0.5)
眼感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	3 (0.5)
真菌感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
皮膚真菌感染	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
ウイルス性消化管感染	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
真菌性性器感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
迷路炎	1 (3.3)	2 (0.3)	0	0	1 (1.7)	2 (0.2)	0	0
肺膿瘍	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
乳腺炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
食道カンジダ症	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
外耳炎	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	3 (0.5)
爪囲炎	1 (3.3)	2 (0.3)	0	0	1 (1.7)	2 (0.2)	0	0
細菌性肺炎	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	2 (0.4)
腎盂腎炎	0	1 (0.2)	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	2 (0.2)	0	2 (0.4)
皮下組織膿瘍	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
気管炎	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	4 (0.7)
創傷感染	0	0	1 (3.6)	2 (0.3)	1 (1.7)	2 (0.2)	0	1 (0.2)
膿瘍	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
頚部膿瘍	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
無症候性細菌尿	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
細菌感染	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
細菌性膣症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
ボレリア感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
真菌性気管支炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
バークホルデリア・グラディオリ感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
皮膚炭疽	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
デング熱	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
耳垂感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
眼内炎	0	0	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
感染性腸炎	1 (3.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
丹毒	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
眼膿瘍	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
毛包炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
真菌性足感染	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
せつ	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
細菌性胃腸炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
クリプトスポリジウム性胃腸炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
消化管感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
ヘルパンギーナ	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
単純ヘルペス	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (3.4)	2 (0.4)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
麦粒腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
ヒトアナプラズマ症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
クレブシエラ感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
大腸感染	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
マイコバクテリア感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
鼓膜炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
ノロウイルス感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
食道感染	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
眼帯状疱疹	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
慢性中耳炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (3.4)	1 (0.2)
寄生虫性胃腸炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
耳下腺炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
壊死性肺炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
シュードモナス性肺炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
処置後感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
術後創感染	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
歯髄炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (3.4)	4 (0.7)
慢性腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
ＲＳウイルス感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)
敗血症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
重症急性呼吸器症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
ウイルス性鼻炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
外陰腟真菌感染	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
ブドウ球菌性創感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
アクロモバクター感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯槽骨炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
非定型マイコバクテリア感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
β溶血性レンサ球菌感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
乳房膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
よう	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
細菌性耳感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
蓄膿	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
精巣上体炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
性器カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
帯状疱疹再燃	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
限局性感染	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.5)
髄膜炎菌感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
モラクセラ感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
ムンプス	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
インフルエンザ性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肺結核	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
ツツガ虫病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
ステノトロフォモナス感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
頭部白癬	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
細菌性扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
気管気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
結核	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腸チフス熱	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
真菌性創感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (16.7)	162 (27.8)	7 (25.0)	157 (27.4)	12 (20.7)	319 (27.6)	8 (27.6)	172 (30.6)
気管支拡張症	2 (6.7)	49 (8.4)	0	49 (8.5)	2 (3.4)	98 (8.5)	6 (20.7)	67 (11.9)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
咳嗽	0	41 (7.0)	0	35 (6.1)	0	76 (6.6)	0	36 (6.4)
喀血	0	19 (3.3)	1 (3.6)	17 (3.0)	1 (1.7)	36 (3.1)	2 (6.9)	26 (4.6)
呼吸困難	0	16 (2.7)	0	15 (2.6)	0	31 (2.7)	0	22 (3.9)
口腔咽頭痛	1 (3.3)	12 (2.1)	1 (3.6)	12 (2.1)	2 (3.4)	24 (2.1)	0	9 (1.6)
喀痰増加	0	10 (1.7)	1 (3.6)	11 (1.9)	1 (1.7)	21 (1.8)	0	10 (1.8)
アレルギー性鼻炎	1 (3.3)	8 (1.4)	1 (3.6)	6 (1.0)	2 (3.4)	14 (1.2)	0	5 (0.9)
鼻漏	0	5 (0.9)	0	7 (1.2)	0	12 (1.0)	0	13 (2.3)
喘息	0	6 (1.0)	2 (7.1)	4 (0.7)	2 (3.4)	10 (0.9)	1 (3.4)	4 (0.7)
鼻閉	0	4 (0.7)	0	5 (0.9)	0	9 (0.8)	0	5 (0.9)
喘鳴	0	4 (0.7)	0	5 (0.9)	0	9 (0.8)	0	5 (0.9)
鼻出血	0	3 (0.5)	0	5 (0.9)	0	8 (0.7)	0	3 (0.5)
上気道咳症候群	0	4 (0.7)	0	3 (0.5)	0	7 (0.6)	0	3 (0.5)
気管支痙攣	0	2 (0.3)	0	4 (0.7)	0	6 (0.5)	0	5 (0.9)
湿性咳嗽	0	5 (0.9)	0	1 (0.2)	0	6 (0.5)	0	9 (1.6)
肺塞栓症	0	3 (0.5)	0	2 (0.3)	0	5 (0.4)	0	2 (0.4)
発声障害	0	4 (0.7)	0	0	0	4 (0.3)	0	4 (0.7)
副鼻腔うっ血	0	0	0	4 (0.7)	0	4 (0.3)	0	1 (0.2)
変色痰	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	4 (0.3)	0	3 (0.5)
急性呼吸不全	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	3 (0.5)
肺うっ血	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
気管支反応性亢進	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
労作性呼吸困難	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
鼻茸	0	1 (0.2)	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	2 (0.2)	0	0
胸膜炎	1 (3.3)	2 (0.3)	0	0	1 (1.7)	2 (0.2)	0	0
咽喉刺激感	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
誤嚥	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
無気肺	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
気管支出血	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
気管支分泌物貯留	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
好酸球性肺炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
低酸素症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
気管支分泌増加	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)
高粘稠性上気道分泌物	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
喉頭浮腫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
肺陰影	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
鼻閉塞	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
呼吸時疼痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
副鼻腔嚢胞	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
胸膜痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
自然気胸	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
肺動脈性肺高血圧症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
肺高血圧症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
肺腫瘤	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
肺痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
ラ音	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
呼吸障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
低音性連続性ラ音	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
副鼻腔障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
副鼻腔痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
気管痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
上気道の炎症	1 (3.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
声帯肥厚	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
アレルギー性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
失声症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
カタル	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
過換気	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肺硬化	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
副鼻腔不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
胸膜線維症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肺線維症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
気道うっ血	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
気管軟化症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	9 (30.0)	140 (24.1)	5 (17.9)	128 (22.3)	14 (24.1)	268 (23.2)	14 (48.3)	146 (25.9)
下痢	1 (3.3)	26 (4.5)	0	21 (3.7)	1 (1.7)	47 (4.1)	2 (6.9)	27 (4.8)
悪心	0	12 (2.1)	0	12 (2.1)	0	24 (2.1)	1 (3.4)	21 (3.7)
便秘	1 (3.3)	13 (2.2)	2 (7.1)	9 (1.6)	3 (5.2)	22 (1.9)	3 (10.3)	12 (2.1)
胃食道逆流性疾患	0	7 (1.2)	1 (3.6)	11 (1.9)	1 (1.7)	18 (1.6)	2 (6.9)	7 (1.2)
腹痛	0	10 (1.7)	0	7 (1.2)	0	17 (1.5)	0	9 (1.6)
歯肉障害	0	9 (1.5)	2 (7.1)	8 (1.4)	2 (3.4)	17 (1.5)	1 (3.4)	9 (1.6)
歯肉痛	0	8 (1.4)	0	6 (1.0)	0	14 (1.2)	0	13 (2.3)
歯痛	0	5 (0.9)	0	9 (1.6)	0	14 (1.2)	0	6 (1.1)
嘔吐	0	5 (0.9)	0	8 (1.4)	0	13 (1.1)	1 (3.4)	11 (2.0)
消化不良	1 (3.3)	8 (1.4)	1 (3.6)	3 (0.5)	2 (3.4)	11 (1.0)	0	9 (1.6)
歯肉出血	1 (3.3)	8 (1.4)	0	3 (0.5)	1 (1.7)	11 (1.0)	0	4 (0.7)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
上腹部痛	0	6 (1.0)	0	3 (0.5)	0	9 (0.8)	0	6 (1.1)
口内乾燥	0	4 (0.7)	0	4 (0.7)	0	8 (0.7)	0	7 (1.2)
齲歯	1 (3.3)	5 (0.9)	0	2 (0.3)	1 (1.7)	7 (0.6)	3 (10.3)	8 (1.4)
胃炎	0	4 (0.7)	0	3 (0.5)	0	7 (0.6)	0	1 (0.2)
痔核	1 (3.3)	3 (0.5)	1 (3.6)	4 (0.7)	2 (3.4)	7 (0.6)	1 (3.4)	2 (0.4)
歯の知覚過敏	0	4 (0.7)	0	3 (0.5)	0	7 (0.6)	0	3 (0.5)
アフタ性潰瘍	1 (3.3)	3 (0.5)	0	3 (0.5)	1 (1.7)	6 (0.5)	0	1 (0.2)
腹部膨満	0	3 (0.5)	0	2 (0.3)	0	5 (0.4)	0	1 (0.2)
歯肉腫脹	0	2 (0.3)	0	3 (0.5)	0	5 (0.4)	0	3 (0.5)
口腔内潰瘍形成	0	2 (0.3)	0	3 (0.5)	0	5 (0.4)	0	2 (0.4)
嚥下障害	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	0	1 (0.2)
鼓腸	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	4 (0.3)	0	1 (0.2)
胃腸障害	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	4 (0.3)	0	0
裂孔ヘルニア	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	4 (0.3)	0	4 (0.7)
口腔内痛	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	4 (0.3)	0	0
口内炎	1 (3.3)	2 (0.3)	0	2 (0.3)	1 (1.7)	4 (0.3)	0	0
食中毒	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
血便排泄	1 (3.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (1.7)	3 (0.3)	0	0
過敏性腸症候群	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
歯の障害	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	1 (3.4)	1 (0.2)
腹部不快感	1 (3.3)	2 (0.3)	0	0	1 (1.7)	2 (0.2)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
下腹部痛	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
裂肛	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
口角口唇炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
慢性胃炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
歯肉不快感	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	3 (0.5)
歯肉退縮	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
舌炎	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
痔出血	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
鼠径ヘルニア	1 (3.3)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (1.7)	2 (0.2)	0	1 (0.2)
腸閉塞	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
大腸ポリープ	0	1 (0.2)	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	2 (0.2)	0	0
弛緩歯	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
嚥下痛	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
口腔内不快感	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
口の錯感覚	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
変色歯	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
歯の脱落	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
肛門の炎症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
肛門性器異形成	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
便習慣変化	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
口唇炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
大腸炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
正中離開	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
憩室	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
腸憩室	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
小腸炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
好酸球性胃炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
糞塊	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
軟便	1 (3.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
大腿ヘルニア	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
排便回数増加	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
胃腸の炎症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
歯肉潰瘍	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
腸管ポリープ	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
口唇乾燥	1 (3.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
口唇そう痒症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
口腔腫脹	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
口腔障害	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
口腔粘膜紅斑	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
口蓋潰瘍	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
急性膵炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)
消化性潰瘍	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
直腸出血	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
唾液腺嚢胞	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
唾液腺障害	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
唾液腺腫大	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
舌腫脹	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
舌苔	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
舌変色	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
舌紅斑	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
上部消化管出血	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
痔瘻	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯垢	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血性下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
嵌頓大腿ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
消化管刺激症状	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯肉紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
吐血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
吸収不良	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
機械的イレウス	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
非感染性歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔扁平苔癬	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔粘膜びらん	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯周病	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
レッチング	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
舌不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	7 (23.3)	94 (16.2)	11 (39.3)	118 (20.6)	18 (31.0)	212 (18.3)	9 (31.0)	88 (15.6)
発疹	0	16 (2.7)	4 (14.3)	26 (4.5)	4 (6.9)	42 (3.6)	2 (6.9)	13 (2.3)
皮膚乾燥	1 (3.3)	9 (1.5)	1 (3.6)	16 (2.8)	2 (3.4)	25 (2.2)	2 (6.9)	7 (1.2)
過角化	0	5 (0.9)	2 (7.1)	15 (2.6)	2 (3.4)	20 (1.7)	0	3 (0.5)
湿疹	1 (3.3)	11 (1.9)	1 (3.6)	8 (1.4)	2 (3.4)	19 (1.6)	1 (3.4)	7 (1.2)
そう痒症	0	10 (1.7)	1 (3.6)	8 (1.4)	1 (1.7)	18 (1.6)	1 (3.4)	12 (2.1)
脱毛症	0	7 (1.2)	0	8 (1.4)	0	15 (1.3)	0	2 (0.4)
皮膚剥脱	1 (3.3)	5 (0.9)	0	7 (1.2)	1 (1.7)	12 (1.0)	0	0
蕁麻疹	0	1 (0.2)	1 (3.6)	10 (1.7)	1 (1.7)	11 (1.0)	0	2 (0.4)
皮膚炎	0	4 (0.7)	0	6 (1.0)	0	10 (0.9)	0	1 (0.2)
紅斑	0	6 (1.0)	0	4 (0.7)	0	10 (0.9)	0	3 (0.5)
皮膚病変	0	3 (0.5)	0	6 (1.0)	0	9 (0.8)	0	5 (0.9)
光線角化症	0	3 (0.5)	0	5 (0.9)	0	8 (0.7)	0	2 (0.4)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
多汗症	0	6 (1.0)	0	2 (0.3)	0	8 (0.7)	0	4 (0.7)
乾癬	0	3 (0.5)	0	4 (0.7)	0	7 (0.6)	0	3 (0.5)
ざ瘡	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	2 (0.4)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	3 (0.5)	0	3 (0.3)	1 (3.4)	1 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	3 (10.7)	3 (0.5)	3 (5.2)	3 (0.3)	0	0
手皮膚炎	1 (3.3)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (1.7)	3 (0.3)	0	1 (0.2)
寝汗	0	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)	0	4 (0.7)
色素沈着障害	0	0	0	3 (0.5)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
水疱	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚嚢腫	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
接触皮膚炎	2 (6.7)	2 (0.3)	0	0	2 (3.4)	2 (0.2)	0	3 (0.5)
びまん性脱毛症	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
異汗性湿疹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
毛質異常	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
爪変色	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
爪破損	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
皮膚疼痛	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
掌蹠角皮症	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
丘疹	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	4 (0.7)
皮膚変色	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
皮膚亀裂	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
皮膚肥厚	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.4)
蝶形皮疹	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
冷汗	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	3 (0.5)
斑状出血	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
貨幣状湿疹	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
毛髪成長異常	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
陥入爪	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
毛孔性角化症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
黒子	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
扁平苔癬	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
苔癬様角化症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
網状皮斑	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
汗疹	1 (3.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.7)	1 (0.1)	0	2 (0.4)
爪床圧痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
類乾癬	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
口囲皮膚炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
ばら色粃糠疹	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
痒疹	0	0	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
皮膚腫瘤	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
皮膚反応	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
線状出血	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
表在性炎症性皮膚症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
乾皮症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
剥脱性発疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
爪ジストロフィー	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
爪肥厚	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
点状出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
光線性皮膚症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
酒さ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	3 (0.5)
敏感肌	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
皮膚硬結	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚熱感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
蕁麻疹性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	5 (16.7)	88 (15.1)	8 (28.6)	81 (14.1)	13 (22.4)	169 (14.6)	5 (17.2)	110 (19.5)
関節痛	0	26 (4.5)	2 (7.1)	18 (3.1)	2 (3.4)	44 (3.8)	0	20 (3.6)
背部痛	2 (6.7)	13 (2.2)	2 (7.1)	17 (3.0)	4 (6.9)	30 (2.6)	4 (13.8)	35 (6.2)
四肢痛	2 (6.7)	13 (2.2)	1 (3.6)	8 (1.4)	3 (5.2)	21 (1.8)	0	17 (3.0)
筋肉痛	0	6 (1.0)	0	7 (1.2)	0	13 (1.1)	0	7 (1.2)
変形性関節症	0	3 (0.5)	1 (3.6)	7 (1.2)	1 (1.7)	10 (0.9)	0	7 (1.2)
筋痙縮	0	3 (0.5)	0	6 (1.0)	0	9 (0.8)	0	4 (0.7)
腱炎	0	4 (0.7)	0	3 (0.5)	0	7 (0.6)	0	1 (0.2)
頚部痛	0	4 (0.7)	0	1 (0.2)	0	5 (0.4)	0	4 (0.7)
骨粗鬆症	0	3 (0.5)	1 (3.6)	2 (0.3)	1 (1.7)	5 (0.4)	0	3 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群	0	3 (0.5)	0	2 (0.3)	0	5 (0.4)	0	3 (0.5)
滑液包炎	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	0	1 (0.2)
筋力低下	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	4 (0.3)	0	2 (0.4)
関節リウマチ	2 (6.7)	3 (0.5)	0	1 (0.2)	2 (3.4)	4 (0.3)	0	0
関節腫脹	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
筋骨格硬直	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
関節周囲炎	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	0
滑液嚢腫	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
関節炎	0	0	1 (3.6)	2 (0.3)	1 (1.7)	2 (0.2)	0	2 (0.4)
関節障害	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
骨痛	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
線維筋痛	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
側腹部痛	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
痛風性関節炎	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
椎間板障害	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	6 (1.1)
筋骨格痛	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	3 (0.5)
骨減少症	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
脊椎痛	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	2 (0.4)
脊椎すべり症	0	1 (0.2)	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	2 (0.2)	0	1 (0.2)
滑膜炎	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
顎関節症	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
狭窄性腱鞘炎	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
結晶性関節障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
デュプイトラン拘縮	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
足変形	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
関節滲出液	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
関節硬直	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
四肢不快感	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (3.4)	2 (0.4)
咀嚼障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
咬筋痛	0	0	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
運動性低下	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
筋緊張	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
筋攣縮	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
頚部腫瘤	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
骨溶解	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
足底筋膜炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	4 (0.7)
側弯症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
シェーグレン症候群	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
変形性脊椎症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	4 (0.7)
全身性エリテマトーデス	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
斜頚	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.5)
外骨腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
大転子疼痛症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
椎間板圧迫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
関節不安定	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
関節可動域低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
筋拘縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肋間筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
筋炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
顎痛	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
病的骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
仙腸骨炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
滑膜障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腱痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腱鞘炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
弾発指	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (13.3)	81 (13.9)	5 (17.9)	85 (14.8)	9 (15.5)	166 (14.4)	5 (17.2)	88 (15.6)
発熱	3 (10.0)	24 (4.1)	3 (10.7)	26 (4.5)	6 (10.3)	50 (4.3)	3 (10.3)	25 (4.4)
疲労	0	19 (3.3)	1 (3.6)	22 (3.8)	1 (1.7)	41 (3.5)	0	21 (3.7)
非心臓性胸痛	0	11 (1.9)	0	10 (1.7)	0	21 (1.8)	1 (3.4)	12 (2.1)
無力症	0	8 (1.4)	0	8 (1.4)	0	16 (1.4)	0	7 (1.2)
倦怠感	1 (3.3)	8 (1.4)	0	7 (1.2)	1 (1.7)	15 (1.3)	0	4 (0.7)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
末梢性浮腫	0	5 (0.9)	0	6 (1.0)	0	11 (1.0)	2 (6.9)	4 (0.7)
疼痛	0	8 (1.4)	0	2 (0.3)	0	10 (0.9)	0	6 (1.1)
胸部不快感	0	5 (0.9)	1 (3.6)	3 (0.5)	1 (1.7)	8 (0.7)	0	2 (0.4)
インフルエンザ様疾患	0	4 (0.7)	0	4 (0.7)	0	8 (0.7)	0	6 (1.1)
末梢腫脹	0	4 (0.7)	0	2 (0.3)	0	6 (0.5)	0	4 (0.7)
胸痛	1 (3.3)	2 (0.3)	0	3 (0.5)	1 (1.7)	5 (0.4)	0	9 (1.6)
顔面腫脹	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	0
嚢胞	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
熱感	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
全身健康状態悪化	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
乾燥症	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
悪寒	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	4 (0.7)
慢性疲労症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)
顔面浮腫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
顔面痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
全身性浮腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
低体温	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
注入部位疼痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
粘膜びらん	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
浮腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
狭窄	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
腫脹	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
圧痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
口渇	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
ワクチン接種部位疼痛	1 (3.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.7)	1 (0.1)	0	2 (0.4)
血管穿刺部位血腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
医薬品副作用	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歩行障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
治癒不良	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
炎症	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.5)
粘膜充血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
神経系障害	5 (16.7)	75 (12.9)	5 (17.9)	87 (15.2)	10 (17.2)	162 (14.0)	2 (6.9)	73 (13.0)
頭痛	4 (13.3)	39 (6.7)	3 (10.7)	49 (8.5)	7 (12.1)	88 (7.6)	0	39 (6.9)
浮動性めまい	0	12 (2.1)	1 (3.6)	13 (2.3)	1 (1.7)	25 (2.2)	0	9 (1.6)
片頭痛	0	7 (1.2)	0	2 (0.3)	0	9 (0.8)	0	2 (0.4)
坐骨神経痛	0	4 (0.7)	0	2 (0.3)	0	6 (0.5)	0	3 (0.5)
錯感覚	0	2 (0.3)	0	3 (0.5)	0	5 (0.4)	0	1 (0.2)
失神	0	2 (0.3)	0	3 (0.5)	0	5 (0.4)	0	0
手根管症候群	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	4 (0.3)	0	1 (0.2)
味覚不全	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	4 (0.3)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
ブレインフォグ	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	0
緊張性頭痛	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	0
本態性振戦	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
感覚鈍麻	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.4)
嗜眠	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
意識消失	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
不随意性筋収縮	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
失神寸前の状態	1 (3.3)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (1.7)	2 (0.2)	0	4 (0.7)
傾眠	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
健忘	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
失語症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
くも膜炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
自律神経失調	0	0	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
平衡障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
灼熱感	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
頚動脈狭窄	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
協調運動異常	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
顔面麻痺	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
知覚過敏	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
筋緊張低下	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
頭蓋内圧上昇	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
記憶障害	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)
神経圧迫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)
神経痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
眼性片頭痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
ヘルペス後神経痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
網膜性片頭痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
昏迷	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
味覚障害	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
振戦	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	3 (0.5)
血管性認知症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
味覚消失	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
無嗅覚	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
労作性めまい	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
後頭神経痛	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
周期性四肢運動障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
声帯麻痺	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	6 (20.0)	57 (9.8)	3 (10.7)	61 (10.6)	9 (15.5)	118 (10.2)	5 (17.2)	66 (11.7)
転倒	0	8 (1.4)	0	4 (0.7)	0	12 (1.0)	0	11 (2.0)
歯牙破折	0	3 (0.5)	1 (3.6)	7 (1.2)	1 (1.7)	10 (0.9)	1 (3.4)	6 (1.1)
挫傷	0	4 (0.7)	0	5 (0.9)	0	9 (0.8)	0	10 (1.8)
四肢損傷	0	4 (0.7)	0	4 (0.7)	0	8 (0.7)	0	3 (0.5)
処置による疼痛	0	3 (0.5)	0	3 (0.5)	0	6 (0.5)	0	4 (0.7)
節足動物咬傷	1 (3.3)	3 (0.5)	0	2 (0.3)	1 (1.7)	5 (0.4)	0	2 (0.4)
免疫反応	1 (3.3)	3 (0.5)	1 (3.6)	2 (0.3)	2 (3.4)	5 (0.4)	0	4 (0.7)
靭帯捻挫	0	1 (0.2)	0	4 (0.7)	0	5 (0.4)	0	2 (0.4)
胸部損傷	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	4 (0.3)	0	0
頭部損傷	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	4 (0.3)	0	0
関節脱臼	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚裂傷	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	4 (0.3)	1 (3.4)	5 (0.9)
節足動物刺傷	1 (3.3)	2 (0.3)	1 (3.6)	1 (0.2)	2 (3.4)	3 (0.3)	0	2 (0.4)
関節損傷	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
半月板損傷	1 (3.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (1.7)	3 (0.3)	0	1 (0.2)
橈骨骨折	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
交通事故	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
皮膚擦過傷	1 (3.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (1.7)	3 (0.3)	0	0
腱断裂	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
手首関節骨折	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
動物咬傷	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
足関節部骨折	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.4)
骨挫傷	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
歯肉損傷	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
肉離れ	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
膝蓋骨骨折	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
熱傷	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
上肢骨折	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
アルコール中毒	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
凍瘡	0	0	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	1 (0.1)	1 (3.4)	1 (0.2)
鎖骨骨折	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
角膜擦過傷	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
歯科修復不成功	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
上顎炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (3.4)	1 (0.2)
眼瞼挫傷	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
顔面損傷	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
腓骨骨折	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
足骨折	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	5 (0.9)
咽頭異物	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
手骨折	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
熱射病	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
股関節部骨折	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
腰椎骨折	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
筋断裂	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
筋骨格内異物	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
爪損傷	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
神経損傷	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
骨盤骨折	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
処置後合併症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
外傷後疼痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
皮膚創傷	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
脊柱損傷	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (3.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.7)	1 (0.1)	0	2 (0.4)
表在性異物	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
歯の完全脱臼	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
有毒性刺傷	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
創傷	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
創合併症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
背部損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
頚椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
頭蓋顔面骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
眼挫傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
体内異物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
四肢外傷性切断	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口唇損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
下肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	4 (0.7)
瘢痕	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
漿液腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯牙損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
臨床検査	2 (6.7)	34 (5.8)	1 (3.6)	41 (7.1)	3 (5.2)	75 (6.5)	4 (13.8)	56 (9.9)
体重減少	0	4 (0.7)	0	7 (1.2)	0	11 (1.0)	0	9 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (0.5)	0	3 (0.5)	0	6 (0.5)	0	2 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2)	0	4 (0.7)	0	5 (0.4)	0	0
血圧上昇	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	0	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	2 (0.4)
血中尿酸増加	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	4 (0.7)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
血中コレステロール増加	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
血中尿素増加	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	2 (0.4)
体温低下	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
好酸球数増加	1 (3.3)	2 (0.3)	0	0	1 (1.7)	2 (0.2)	1 (3.4)	3 (0.5)
ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	3 (0.5)
肝酵素上昇	1 (3.3)	2 (0.3)	0	0	1 (1.7)	2 (0.2)	0	0
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
体重増加	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	2 (0.4)
アスペルギルス検査陽性	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
血中クロール減少	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
血中鉄減少	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
血中リン増加	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
血中カリウム増加	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	3 (0.5)
拡張期血圧低下	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
血中ナトリウム減少	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
尿中血陽性	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
体温上昇	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
心雑音	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
心電図	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
心拍数増加	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
ヒトライノウイルス検査陽性	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
肝機能検査値上昇	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (3.4)	1 (0.2)
低比重リポ蛋白	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
平均赤血球容積増加	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
マイコバクテリウム検査陽性	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
好中球数減少	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (3.4)	1 (0.2)
尿中亜硝酸塩陽性	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
酸素飽和度低下	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
尿蛋白	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
シュードモナス検査陽性	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
赤血球数減少	0	0	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
腎機能検査異常	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
リウマチ因子増加	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
喀痰異常	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
レンサ球菌検査陽性	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
トロポニン増加	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
白血球数減少	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (3.4)	1 (0.2)
白血球数増加	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)
尿中白血球陽性	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
アシネトバクター検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
血中ブドウ糖異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血中免疫グロブリンG増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
骨密度減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
シトロバクター検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
白血球百分率数異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
大腸菌検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
便中カルプロテクチン増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
全血球数異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
心拍数減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
眼圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
好中球数増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
便潜血陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
喀痰培養	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
尿沈渣異常	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
尿検査異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血管障害	2 (6.7)	46 (7.9)	0	22 (3.8)	2 (3.4)	68 (5.9)	2 (6.9)	29 (5.2)
高血圧	1 (3.3)	28 (4.8)	0	13 (2.3)	1 (1.7)	41 (3.5)	2 (6.9)	17 (3.0)
ほてり	0	3 (0.5)	0	3 (0.5)	0	6 (0.5)	0	1 (0.2)
血腫	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	4 (0.3)	0	2 (0.4)
深部静脈血栓症	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	0
本態性高血圧症	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
潮紅	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
チアノーゼ	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
充血	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
低血圧	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	3 (0.5)
起立性低血圧	1 (3.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
蒼白	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
末梢循環不良	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
血栓性静脈炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
静脈瘤	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
血管炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
レイノー現象	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (3.3)	35 (6.0)	1 (3.6)	28 (4.9)	2 (3.4)	63 (5.4)	5 (17.2)	36 (6.4)
糖尿病	0	5 (0.9)	0	5 (0.9)	0	10 (0.9)	1 (3.4)	4 (0.7)
高血糖	0	7 (1.2)	0	0	0	7 (0.6)	0	3 (0.5)
ビタミンD欠乏	0	4 (0.7)	0	3 (0.5)	0	7 (0.6)	0	3 (0.5)
高コレステロール血症	0	2 (0.3)	0	4 (0.7)	0	6 (0.5)	1 (3.4)	4 (0.7)
食欲減退	0	3 (0.5)	0	2 (0.3)	0	5 (0.4)	0	4 (0.7)
高尿酸血症	0	3 (0.5)	0	2 (0.3)	0	5 (0.4)	0	2 (0.4)
鉄欠乏	0	3 (0.5)	0	2 (0.3)	0	5 (0.4)	0	1 (0.2)
痛風	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	0	2 (0.4)
２型糖尿病	1 (3.3)	2 (0.3)	0	2 (0.3)	1 (1.7)	4 (0.3)	0	3 (0.5)
脂質異常症	0	1 (0.2)	1 (3.6)	2 (0.3)	1 (1.7)	3 (0.3)	0	1 (0.2)
低カリウム血症	0	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)	1 (3.4)	2 (0.4)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
耐糖能障害	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
低ナトリウム血症	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (3.4)	5 (0.9)
脱水	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (3.4)	1 (0.2)
コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
高カルシウム血症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
高カリウム血症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
高蛋白血症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
ビタミン過剰症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
低リン血症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
空腹時血中ブドウ糖不良	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
栄養障害	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
代謝症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
過少体重	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
ビタミンＢ群欠乏	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
食物不耐性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
低血糖	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
心臓障害	1 (3.3)	24 (4.1)	0	25 (4.4)	1 (1.7)	49 (4.2)	1 (3.4)	21 (3.7)
心房細動	0	5 (0.9)	0	5 (0.9)	0	10 (0.9)	0	8 (1.4)
動悸	0	2 (0.3)	0	6 (1.0)	0	8 (0.7)	0	3 (0.5)
頻脈	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	4 (0.3)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
第一度房室ブロック	1 (3.3)	3 (0.5)	0	0	1 (1.7)	3 (0.3)	0	0
うっ血性心不全	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
急性心筋梗塞	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
不整脈	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
心房頻脈	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
右脚ブロック	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
急性心不全	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
期外収縮	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
心筋梗塞	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
洞性徐脈	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
心室性期外収縮	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.4)
狭心症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
大動脈弁狭窄	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
上室性不整脈	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
房室ブロック	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
徐脈	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
心不全	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
慢性心不全	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
心筋症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
冠動脈疾患	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
拡張機能障害	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
左室肥大	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
心嚢液貯留	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
洞性不整脈	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
上室性頻脈	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
完全房室ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
左脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
心停止	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
心肺停止	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
心血管障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
虚血性心筋症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
眼障害	5 (16.7)	21 (3.6)	2 (7.1)	24 (4.2)	7 (12.1)	45 (3.9)	4 (13.8)	23 (4.1)
白内障	1 (3.3)	6 (1.0)	0	2 (0.3)	1 (1.7)	8 (0.7)	2 (6.9)	3 (0.5)
ドライアイ	0	2 (0.3)	1 (3.6)	5 (0.9)	1 (1.7)	7 (0.6)	1 (3.4)	5 (0.9)
緑内障	0	0	1 (3.6)	3 (0.5)	1 (1.7)	3 (0.3)	0	0
角膜炎	3 (10.0)	3 (0.5)	0	0	3 (5.2)	3 (0.3)	0	1 (0.2)
霧視	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
結膜出血	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
網膜上膜	1 (3.3)	2 (0.3)	0	0	1 (1.7)	2 (0.2)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
眼痛	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
眼瞼下垂	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
高眼圧症	1 (3.3)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (1.7)	2 (0.2)	0	0
視力障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
加齢黄斑変性	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
眼瞼炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
一過性失明	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
核性白内障	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (3.4)	1 (0.2)
霰粒腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
眼血腫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
眼刺激	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
眼そう痒症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
眼部腫脹	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
眼瞼嚢胞	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
眼瞼そう痒症	1 (3.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
星状硝子体症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
涙腺嚢胞	1 (3.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
流涙増加	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
黄斑変性	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
マイボーム腺機能不全	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
眼充血	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
網膜剥離	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
網膜裂孔	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
眼瞼腫脹	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
睫毛乱生	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
硝子体出血	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
硝子体混濁	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
眼瞼湿疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
眼瞼内反	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
眼出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
涙液分泌低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
黄斑円孔	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
黄斑症	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
近視	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
眼窩周囲腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
翼状片	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
硝子体網膜牽引症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (3.3)	19 (3.3)	2 (7.1)	24 (4.2)	3 (5.2)	43 (3.7)	1 (3.4)	13 (2.3)
血尿	0	4 (0.7)	0	4 (0.7)	0	8 (0.7)	0	0
腎仙痛	0	1 (0.2)	0	4 (0.7)	0	5 (0.4)	0	0
頻尿	1 (3.3)	2 (0.3)	0	2 (0.3)	1 (1.7)	4 (0.3)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
腎結石症	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
蛋白尿	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	2 (0.4)
排尿困難	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
糖尿	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
腎嚢胞	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
腎機能障害	0	1 (0.2)	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	2 (0.2)	0	0
切迫性尿失禁	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
尿失禁	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
急性腎障害	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)
膀胱痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
慢性腎臓病	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
間質性膀胱炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
水腎症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
緊張性膀胱	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
排尿異常	0	0	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
尿意切迫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
多尿	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
腎障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (3.4)	1 (0.2)
腎臓痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
腎尿細管性アシドーシス	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
腹圧性尿失禁	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
尿閉	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
尿道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
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 (6.7)	18 (3.1)	1 (3.6)	23 (4.0)	3 (5.2)	41 (3.5)	0	13 (2.3)
基底細胞癌	0	1 (0.2)	0	4 (0.7)	0	5 (0.4)	0	3 (0.5)
脂漏性角化症	1 (3.3)	2 (0.3)	1 (3.6)	3 (0.5)	2 (3.4)	5 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	4 (0.3)	0	3 (0.5)
皮膚乳頭腫	1 (3.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (1.7)	3 (0.3)	0	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0	3 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
肛門扁平上皮癌	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
乳房の良性新生物	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
良性新生物	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
唾液腺の良性新生物	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
ボーエン病	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)
真珠腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
結腸癌	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
結腸直腸腺腫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
結腸直腸癌	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
乳腺線維腺腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
血管腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
カポジ肉腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
表皮内悪性黒色腫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
マントル細胞リンパ腫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
メラノサイト性母斑	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
卵巣胚細胞奇形腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
甲状腺乳頭癌	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
副鼻腔の良性新生物	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
前立腺癌	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
皮膚癌	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
移行上皮癌	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
副腎新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚良性新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
脳新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
汗腺腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
精神障害	1 (3.3)	17 (2.9)	0	15 (2.6)	1 (1.7)	32 (2.8)	0	17 (3.0)
不眠症	1 (3.3)	5 (0.9)	0	6 (1.0)	1 (1.7)	11 (1.0)	0	7 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
うつ病	0	2 (0.3)	0	4 (0.7)	0	6 (0.5)	0	3 (0.5)
不安	0	2 (0.3)	0	3 (0.5)	0	5 (0.4)	0	4 (0.7)
適応障害	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
歯ぎしり	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
燃え尽き症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
抑うつ症状	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
幻視	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
リビドー減退	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
混合性不安抑うつ障害	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
神経心理学的症状	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
悪夢	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
パニック障害	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
社会逃避行動	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
凝視	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
ストレス	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
耳および迷路障害	1 (3.3)	14 (2.4)	0	17 (3.0)	1 (1.7)	31 (2.7)	1 (3.4)	23 (4.1)
回転性めまい	0	3 (0.5)	0	4 (0.7)	0	7 (0.6)	0	8 (1.4)
耳痛	0	2 (0.3)	0	4 (0.7)	0	6 (0.5)	0	4 (0.7)
聴力低下	0	0	0	4 (0.7)	0	4 (0.3)	0	2 (0.4)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
耳鳴	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	0	2 (0.4)
頭位性回転性めまい	1 (3.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (1.7)	3 (0.3)	1 (3.4)	2 (0.4)
感音性難聴	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
耳不快感	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
耳垢栓塞	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
耳介慢性結節性軟骨膜炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
難聴	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
片耳難聴	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
中耳の炎症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
アレルギー性外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
耳の障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
耳そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
耳管機能障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
耳漏	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (3.3)	19 (3.3)	0	10 (1.7)	1 (1.7)	29 (2.5)	1 (3.4)	8 (1.4)
良性前立腺肥大症	0	3 (0.5)	0	2 (0.3)	0	5 (0.4)	0	1 (0.2)
月経困難症	0	5 (0.9)	0	0	0	5 (0.4)	0	0
前立腺腫大	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
子宮脱	1 (3.3)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (1.7)	2 (0.2)	0	0
無月経	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
亀頭包皮炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
乳房痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)
性器脱	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
不規則月経	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
骨盤内臓器脱	1 (3.3)	1 (0.2)	0	0	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
陰茎分泌物	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
会陰痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
精巣痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
精巣腫脹	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
子宮腟脱	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
腟分泌物	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
外陰腟不快感	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
萎縮性外陰腟炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
子宮内膜肥厚	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
閉経期症状	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腟出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
精索静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
免疫系障害	1 (3.3)	14 (2.4)	1 (3.6)	12 (2.1)	2 (3.4)	26 (2.2)	0	11 (2.0)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
季節性アレルギー	1 (3.3)	7 (1.2)	1 (3.6)	5 (0.9)	2 (3.4)	12 (1.0)	0	2 (0.4)
薬物過敏症	0	5 (0.9)	0	3 (0.5)	0	8 (0.7)	0	2 (0.4)
過敏症	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	3 (0.5)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
食物アレルギー	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
口腔アレルギー症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
ワクチンアレルギー	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
アトピー	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (3.3)	14 (2.4)	0	11 (1.9)	1 (1.7)	25 (2.2)	1 (3.4)	12 (2.1)
貧血	0	6 (1.0)	0	2 (0.3)	0	8 (0.7)	1 (3.4)	4 (0.7)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.2)	0	4 (0.7)	0	5 (0.4)	0	0
好酸球増加症	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	4 (0.3)	0	0
リンパ節症	1 (3.3)	2 (0.3)	0	0	1 (1.7)	2 (0.2)	0	1 (0.2)
葉酸欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
高γグロブリン血症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
白血球増加症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)
白血球減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
リンパ球増加症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
単球増加症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
好中球減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
好中球増加症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
赤血球増加症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
脾腫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
血小板減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
血小板増加症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)
低色素性貧血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	2 (0.3)	1 (3.6)	11 (1.9)	1 (1.7)	13 (1.1)	0	1 (0.2)
脂肪肝	0	1 (0.2)	0	3 (0.5)	0	4 (0.3)	0	0
胆石症	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
胆管結石	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
胆道仙痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
胆管嚢胞	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
胆管炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
胆嚢ポリープ	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
肝線維症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
肝機能異常	0	0	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
内分泌障害	0	1 (0.2)	0	4 (0.7)	0	5 (0.4)	0	3 (0.5)
甲状腺機能低下症	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	2 (0.4)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
尿崩症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
甲状腺腫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
製品の問題	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	3 (10.3)	6 (1.1)
医療機器破損	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (3.4)	1 (0.2)
医療機器位置異常	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
医療機器物理的性状の問題	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)
医療機器不具合	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
医療機器機能不良	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
リードの位置ずれ	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
角膜ジストロフィー	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
気管食道瘻	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
妊娠	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
社会環境	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
閉経	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

Source: Table 3.7.4.5.1-1
n=number of participants experiencing events.
Participants are counted once within the 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 the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
Data Cutoff Date: 28MAR2024

表 98:　SOC 及び PT 別の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（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
1 件以上の該当する事象が発現した被験者	2 (6.7)	72 (12.4)	6 (21.4)	85 (14.8)	8 (13.8)	157 (13.6)	6 (20.7)	73 (13.0)
皮膚および皮下組織障害	0	28 (4.8)	4 (14.3)	42 (7.3)	4 (6.9)	70 (6.1)	2 (6.9)	16 (2.8)
過角化	0	5 (0.9)	2 (7.1)	13 (2.3)	2 (3.4)	18 (1.6)	0	2 (0.4)
皮膚乾燥	0	4 (0.7)	0	7 (1.2)	0	11 (1.0)	0	0
発疹	0	6 (1.0)	1 (3.6)	5 (0.9)	1 (1.7)	11 (1.0)	0	2 (0.4)
そう痒症	0	3 (0.5)	0	2 (0.3)	0	5 (0.4)	0	2 (0.4)
皮膚剥脱	0	1 (0.2)	0	4 (0.7)	0	5 (0.4)	0	0
脱毛症	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	0
湿疹	0	1 (0.2)	1 (3.6)	2 (0.3)	1 (1.7)	3 (0.3)	0	2 (0.4)
皮膚病変	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
皮膚炎	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
異汗性湿疹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
紅斑	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.4)
掌蹠角皮症	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
乾癬	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
そう痒性皮疹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.4)
ざ瘡	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
毛質異常	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
手皮膚炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
多汗症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
寝汗	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
丘疹	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
類乾癬	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
皮膚変色	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
皮膚肥厚	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
表在性炎症性皮膚症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
乾皮症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
汗疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
酒さ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
皮膚熱感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
胃腸障害	1 (3.3)	34 (5.8)	0	29 (5.1)	1 (1.7)	63 (5.4)	3 (10.3)	32 (5.7)
歯肉出血	1 (3.3)	7 (1.2)	0	1 (0.2)	1 (1.7)	8 (0.7)	0	2 (0.4)
下痢	0	5 (0.9)	0	2 (0.3)	0	7 (0.6)	0	2 (0.4)
歯肉障害	0	3 (0.5)	0	4 (0.7)	0	7 (0.6)	1 (3.4)	5 (0.9)
歯肉痛	0	3 (0.5)	0	4 (0.7)	0	7 (0.6)	0	8 (1.4)
上腹部痛	0	3 (0.5)	0	2 (0.3)	0	5 (0.4)	0	0
口内乾燥	0	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0	4 (0.3)	0	1 (0.2)
悪心	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	4 (0.3)	1 (3.4)	6 (1.1)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
アフタ性潰瘍	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
歯肉腫脹	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
消化不良	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
歯肉不快感	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
腹部膨満	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
便習慣変化	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
便秘	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
正中離開	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
鼓腸	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
胃炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
胃腸障害	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
歯肉退縮	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
歯肉潰瘍	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
歯の知覚過敏	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
弛緩歯	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
口腔内不快感	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
口腔内痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
口の錯感覚	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
唾液腺嚢胞	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
変色歯	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
歯痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
歯肉紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔粘膜びらん	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯周病	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
舌不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
神経系障害	2 (6.7)	10 (1.7)	1 (3.6)	15 (2.6)	3 (5.2)	25 (2.2)	1 (3.4)	9 (1.6)
頭痛	2 (6.7)	7 (1.2)	1 (3.6)	10 (1.7)	3 (5.2)	17 (1.5)	0	8 (1.4)
浮動性めまい	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	0
味覚不全	0	0	0	3 (0.5)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)
ブレインフォグ	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
筋緊張低下	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
眼性片頭痛	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
傾眠	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (0.5)	0	8 (1.4)	0	11 (1.0)	0	5 (0.9)
咳嗽	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
呼吸困難	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.4)
喀痰増加	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
好酸球性肺炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
鼻出血	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
喀血	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
肺塞栓症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
副鼻腔障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
喘鳴	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (0.5)	0	7 (1.2)	0	10 (0.9)	0	3 (0.5)
疲労	0	2 (0.3)	0	4 (0.7)	0	6 (0.5)	0	2 (0.4)
無力症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
倦怠感	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
発熱	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
乾燥症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	2 (0.3)	0	6 (1.0)	0	8 (0.7)	0	5 (0.9)
歯肉炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
歯周炎	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
乳腺炎	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
性器カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
頭部白癬	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (0.5)	0	4 (0.7)	0	7 (0.6)	0	9 (1.6)
関節痛	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	4 (0.7)
筋肉痛	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
関節滲出液	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
筋攣縮	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血管障害	0	3 (0.5)	0	3 (0.5)	0	6 (0.5)	0	2 (0.4)
高血圧	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
潮紅	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
血腫	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
ほてり	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
充血	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
臨床検査	0	0	1 (3.6)	5 (0.9)	1 (1.7)	5 (0.4)	1 (3.4)	4 (0.7)
体重減少	0	0	0	3 (0.5)	0	3 (0.3)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
赤血球数減少	0	0	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.2)
心拍数減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	4 (0.3)	0	0
好酸球増加症	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0	0
好中球減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
心臓障害	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0	2 (0.4)
徐脈	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
右脚ブロック	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
動悸	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
心房細動	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
心血管障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	2 (0.3)	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	3 (0.3)	0	1 (0.2)
慢性腎臓病	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
血尿	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
蛋白尿	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
腎機能障害	0	0	1 (3.6)	1 (0.2)	1 (1.7)	1 (0.1)	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
眼障害	0	2 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0
ドライアイ	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
流涙増加	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	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）	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
脂漏性角化症	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
精神障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)
歯ぎしり	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0
不眠症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	3 (0.5)
耳痛	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
アレルギー性外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mgQD n (%)		Brensocatib 25mgQD n (%)		Pooled Brensocatib n (%)		Placebo n (%)	
	Japanese (N=30)	Overall (N=582)	Japanese (N=28)	Overall (N=574)	Japanese (N=58)	Overall (N=1156)	Japanese (N=29)	Overall (N=563)
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
頭部損傷	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0

Source: Table 3.7.4.5.1-2
n=number of participants experiencing events.
Participants are counted once within the 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 the pooled brensocatib column.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
Data Cutoff Date: 28MAR2024

表 99:　SOC 及び PT 別の治験薬投与下で青少年被験者に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 10mg QD (N=17) n (%)	Brensocatib 25mg QD (N=16) n (%)	Pooled Brensocatib (N=33) n (%)	Placebo (N=8) n (%)
1 件以上の該当する事象が発現した被験者	15 (88.2)	12 (75.0)	27 (81.8)	7 (87.5)
感染症および寄生虫症	9 (52.9)	11 (68.8)	20 (60.6)	6 (75.0)
上気道感染	3 (17.6)	2 (12.5)	5 (15.2)	0
細菌性疾患キャリアー	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (6.1)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (6.1)	1 (12.5)
胃腸炎	0	2 (12.5)	2 (6.1)	0
尿路感染	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (6.1)	1 (12.5)
ウイルス感染	0	2 (12.5)	2 (6.1)	0
ウイルス性咽頭炎	2 (11.8)	0	2 (6.1)	0
気管支炎	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
膀胱炎	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
耳感染	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
消化管感染	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
ヘルパンギーナ	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
上咽頭炎	1 (5.9)	0	1 (3.0)	2 (25.0)
口腔ヘルペス	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
中耳炎	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
急性中耳炎	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
寄生虫性胃腸炎	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0

咽頭炎	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
肺炎	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
シュードモナス感染	0	1 (6.3)	1 (3.0)	1 (12.5)
気道感染	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
副鼻腔炎	1 (5.9)	0	1 (3.0)	1 (12.5)
ブドウ球菌感染	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
扁桃炎	0	1 (6.3)	1 (3.0)	1 (12.5)
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (12.5)
頭部白癬	0	0	0	1 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (17.6)	6 (37.5)	9 (27.3)	0
脱毛症	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (6.1)	0
皮膚乾燥	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (6.1)	0
皮膚病変	0	2 (12.5)	2 (6.1)	0
過角化	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
そう痒症	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
蕁麻疹	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
胃腸障害	4 (23.5)	4 (25.0)	8 (24.2)	1 (12.5)
歯肉障害	1 (5.9)	2 (12.5)	3 (9.1)	0
下痢	2 (11.8)	0	2 (6.1)	0
嘔吐	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (6.1)	1 (12.5)
歯肉出血	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
悪心	0	1 (6.3)	1 (3.0)	1 (12.5)

歯の脱落	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
歯痛	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
歯肉痛	0	0	0	1 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (29.4)	3 (18.8)	8 (24.2)	1 (12.5)
気管支拡張症	1 (5.9)	2 (12.5)	3 (9.1)	1 (12.5)
口腔咽頭痛	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (6.1)	0
咳嗽	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
鼻出血	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
下気道うっ血	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
喀痰増加	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
咽喉刺激感	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
喘息	0	0	0	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (17.6)	3 (18.8)	6 (18.2)	0
無力症	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (6.1)	0
発熱	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (6.1)	0
胸部不快感	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
疲労	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
非心臓性胸痛	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
神経系障害	2 (11.8)	2 (12.5)	4 (12.1)	1 (12.5)
頭痛	2 (11.8)	2 (12.5)	4 (12.1)	1 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (6.1)	0
胸部損傷	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0

顔面損傷	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
筋断裂	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.9)	1 (6.3)	2 (6.1)	2 (25.0)
関節痛	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
背部痛	0	1 (6.3)	1 (3.0)	1 (12.5)
頚部痛	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
四肢痛	1 (5.9)	0	1 (3.0)	1 (12.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
好酸球増加症	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
耳および迷路障害	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
耳漏	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
臨床検査	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
体重減少	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
代謝および栄養障害	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
ビタミンD欠乏	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
精神障害	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
不眠症	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
腎および尿路障害	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
血尿	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
蛋白尿	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
月経困難症	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (12.5)

季節性アレルギー	0	0	0	1 (12.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (12.5)
妊娠	0	0	0	1 (12.5)

Source: INS1007-301/Final Analysis Table 16.2.8.1-13a
n=number of participants experiencing events.
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 are coded using MedDRA version 27.0.
Database Lock Date: [redacted] 20[redacted]

表 100:　SOC 及び PT 別の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（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Brensocatib 10mg QD (N=17) n (%)	Brensocatib 25mg QD (N=16) n (%)	Pooled Brensocatib (N=33) n (%)	Placebo (N=8) n (%)
1 件以上の該当する事象が発現した被験者	3 (17.6)	4 (25.0)	7 (21.2)	2 (25.0)
胃腸障害	1 (5.9)	3 (18.8)	4 (12.1)	1 (12.5)
歯肉障害	0	2 (12.5)	2 (6.1)	0
下痢	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
歯肉出血	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
悪心	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
歯肉痛	0	0	0	1 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (11.8)	2 (12.5)	4 (12.1)	0
脱毛症	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
皮膚乾燥	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
過角化	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
皮膚病変	0	1 (6.3)	1 (3.0)	0
腎および尿路障害	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
血尿	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
蛋白尿	1 (5.9)	0	1 (3.0)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (12.5)
頭部白癬	0	0	0	1 (12.5)

Source: INS1007-301/Final Analysis Table 16.2.8.1-13d
n=number of participants experiencing events.
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 are coded using MedDRA version 27.0.
Database Lock Date: [redacted]20[redacted]