2026 年 10 月作成（第 3 版）

市販直後調査
2026年10月～2027年4月

日本標準商品分類番号
87229

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

選択的可逆的DPP1阻害薬
好中球性炎症抑制薬
ブレンソカチブ水和物錠

ブリヌスプリ®錠 25mg

Brinsupri® Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中ブレンソカチブ水和物 26.07 mg（ブレンソカチブとして 25 mg）含有
一般名	和　名：ブレンソカチブ水和物（JAN） 洋　名：Brensocatib Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2026 年 8 月 24 日 薬価基準収載年月日：2026 年 10 月 14 日 販売開始年月日：2026 年 10 月 19 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：インスメッド合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	インスメッド合同会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイアル：0120-118808 受付時間　平日 9：00～17：30 （土、日、祝日および当社休業日を除く） https://insmed.jp/

本 IF は 2026 年 8 月作成の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XⅡ. 参考資料」、「XⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規制や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 2
1. 開発の経緯..... 2
2. 製品の治療学的特性..... 3
3. 製品の製剤学的特性..... 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 4
6. RMP の概要 4

Ⅱ．名称に関する項目 5
1. 販売名..... 5
2. 一般名..... 5
3. 構造式又は示性式..... 5
4. 分子式及び分子量..... 5
5. 化学名（命名法）又は本質..... 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目..... 6
1. 物理化学的性質..... 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 7

Ⅳ．製剤に関する項目 8
1. 剤形..... 8
2. 製剤の組成..... 8
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 8
4. 力価..... 9
5. 混入する可能性のある夾雑物 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 9
7. 調製法及び溶解後の安定性..... 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性..... 9
10. 容器・包装..... 10
11. 別途提供される資材類..... 10
12. その他..... 10

Ⅴ．治療に関する項目 11
1. 効能又は効果..... 11
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量..... 12
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績..... 14

Ⅵ．薬効薬理に関する項目..... 42
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 42
2. 薬理作用..... 42

Ⅶ．薬物動態に関する項目..... 48
1. 血中濃度の推移..... 48
2. 薬物速度論的パラメータ 53
3. 母集団（ポピュレーション）解析 53
4. 吸収..... 54
5. 分布..... 54
6. 代謝..... 56
7. 排泄..... 58
8. トランスポーターに関する情報 58
9. 透析等による除去率..... 58
10. 特定の背景を有する患者..... 58
11. その他..... 59

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目..... 60
1. 警告内容とその理由..... 60
2. 禁忌内容とその理由..... 60
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 60
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 60
5. 重要な基本的注意とその理由..... 60
6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... 60
7. 相互作用..... 61
8. 副作用..... 61
9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 65
10. 過量投与..... 65
11. 適用上の注意..... 65
12. その他の注意..... 65

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 66
1. 薬理試験..... 66
2. 毒性試験..... 67

Ⅹ．管理的事項に関する項目 71
1. 規制区分..... 71
2. 有効期間..... 71
3. 包装状態での貯法..... 71
4. 取扱い上の注意..... 71
5. 患者向け資材..... 71
6. 同一成分・同効薬..... 71
7. 国際誕生年月日..... 71
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 71
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 71
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 71
11. 再審査期間..... 71
12. 投薬期間制限に関する情報..... 72
13. 各種コード..... 72
14. 保険給付上の注意..... 72

XI．文献 73
1. 引用文献..... 73
2. その他の参考文献..... 74

XII．参考資料..... 75
1. 主な外国での発売状況..... 75
2. 海外における臨床支援情報..... 77

XIII．備考 81
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報..... 81
2. その他の関連資料..... 81

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC_{∞}	AUC from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{last}	AUC from time zero to the time of last quantifiable analyte concentration	0 時間から最終測定可能濃度時間までの AUC
AUC_{τ}	AUC during a dosing interval (τ)	投与間（τ）の AUC
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
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
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	total clearance after oral administration	経口投与後の総クリアランス
C_{max}	maximum (peak) plasma concentration of the drug	最高（ピーク）血漿中濃度
C_{min}	minimum (trough) plasma drug concentration	最低（トラフ）血漿中濃度
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DPP1	dipeptidyl peptidase 1	ジペプチジルペプチダーゼ 1
E_{max}	Maximum efficacy	最大効果
E-R	exposure-response	曝露-反応
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
IC_{50}	concentration that is required for 50% inhibition	50%阻害濃度
ITT	intent-to-treat	－
NCFB	non-cystic fibrosis bronchiectasis	非嚢胞性線維症性気管支拡張症
NE	neutrophil elastase	好中球エラスターゼ
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	no observed effect level	無作用量
NSP	neutrophil serine protease(s)	好中球セリンプロテアーゼ
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PEx	pulmonary exacerbation	呼吸器疾患増悪
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
$ppFEV_1$	percent predicted forced expiratory volume in 1 second	%予測 1 秒量
PPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PR3	proteinase 3	プロテイナーゼ 3
PT	Preferred Term	基本語
QD	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
SD	standard deviation	標準偏差
SE, SEM	standard error, standard error of the mean	標準誤差、平均値の標準誤差
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T_{max}	time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_d/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_{ss}/F	steady-state volume of distribution after oral administration	経口投与後の定常状態の分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブリヌスプリ®錠（一般的名称：ブレンソカチブ水和物、以下、本剤）は、DPP1 の競合的かつ可逆的な選択的阻害薬（IC_{50}：17.1 nmol/L）である。DPP1 は骨髄における好中球の成熟中に好中球セリンプロテアーゼ（NSPs）を活性化する。活性化された NSPs は、非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFB）の病態に関与している。本剤は、主要な NSPs である、好中球エラスターゼ（NE）、カテプシン G（CatG）及びプロテイナーゼ 3（PR3）などの活性を低下させることが *in vitro* 並びに *in vivo* で確認されている。

気管支拡張症は、慢性かつ進行性の炎症性肺疾患であり、気道内における好中球の活性化は、NE などの NSPs 放出を誘導し、気管支拡張症の病態生理の中心と考えられている [1)]。NE、PR3 及び CatG は、α-1 アンチトリプシンや分泌型ロイコペプチダーゼ阻害因子などの本来の阻害物質を凌駕するほどに上昇し [2,3)]、気道壁の損傷 [3)]、粘液分泌過多 [4)]、炎症の悪化、好中球やマクロファージの機能停止が生じ、感染症のリスクを上昇させる。

気管支拡張症の病因を説明する「vicious vortex」理論には本疾患の病態生理に関する種々の側面が反映されている。喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）と同様に、気管支拡張症でも増悪と呼ばれる臨床的悪化エピソードが繰り返されて重症化し、死亡に至る [5-7)]。

気管支拡張症に対する現状の治療として、治療ガイドラインには、気道クリアランス、気道の薬物療法（主に気管支拡張薬）、呼吸リハビリテーション及び抗菌薬の長期使用などが挙げられているものの、気管支拡張症の根本的な病態生理学的特徴を標的とした、より疾患の機序に基づいた治療法が強く求められている。気管支拡張症の病態生理に関しては、好中球と NSPs が重要であることを踏まえると、本剤はその新しい作用機序により、病態に即した NCFB の治療薬と考えられる [8,9)]。

本剤は、成人及び青少年（12 歳以上）の NCFB 患者を対象として実施された、国際共同第Ⅲ相 INS1007-301 試験（ASPEN 試験）及び海外第Ⅱ相 INS1007-201 試験（WILLOW 試験）に基づいて有効性のエビデンスが取得され、米国では 2025 年 8 月 12 日に「成人及び 12 歳以上の小児患者における非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFB）の治療」を適応症として承認された。また、欧州連合では 2025 年 11 月 18 日、英国では 2026 年 2 月 20 日に「過去 12 ヵ月間に 2 回以上の増悪を経験した 12 歳以上の非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFB）患者の治療」を適応症として承認された。日本でもこれら両試験の有効性及び安全性に基づき、2026 年 8 月に「非嚢胞性線維症性気管支拡張症」を効能又は効果として承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 世界で初めて薬事承認された、ジペプチジルペプチダーゼ 1（DPP1）阻害を作用機序とする非嚢胞性線維症性気管支拡張症治療薬である。

（「Ⅰ. 1. 開発の経緯」「Ⅵ. 2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 本剤の有効成分であるブレンソカチブは、NSPs 活性の低下作用を介して非嚢胞性線維症性気管支拡張症の病態生理の重要な側面である慢性炎症を標的とする。

（「Ⅰ. 1. 開発の経緯」「Ⅵ. 2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

(3) 日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（ASPEN 試験）において、本剤 25 mg 1 日 1 回 52 週間経口投与により、広範な非嚢胞性線維症性気管支拡張症患者集団に対して臨床的に意味のある一貫した効果を示した。

- 主要評価項目である治療期間（52 週間）にわたる呼吸器疾患増悪（PEx）の年間発生率は、プラセボ群と比較して本剤群で 19.4%の減少が認められた（発生率比：0.806［0.694, 0.936］）。
- 初回の PEx までの時間は、本剤群 50.7 週間、プラセボ群 36.7 週間であり、本剤群で初回の PEx までの時間を延長した（ハザード比：0.825［0.703, 0.968］、副次評価項目）。
- 治療期間中（52 週間）に PEx が認められなかった患者の割合は、本剤群 48.5%、プラセボ群 40.3%であった（オッズ比：1.400［1.095, 1.792］、副次評価項目）。
- 52 週時における 1 秒量（FEV_1）のベースラインからの変化量におけるプラセボ群との差の最小二乗平均±SE は、本剤群で 38±13.6［11, 65］であった（副次評価項目）。
- 52 週時における 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（成人患者）におけるプラセボ群との差の最小二乗平均±SE は、本剤群で 3.8±1.1［1.7, 5.9］であった（副次評価項目）。

［　］内はいずれも 95%信頼区間を示す。

（「Ⅴ. 5.（4）検証的試験」の項参照）

(4) 本剤による副作用として、過角化（発現率 5%以上）、発疹、湿疹及び頭痛（発現率 5%未満）、皮膚乾燥、皮膚病変、皮膚炎、皮膚剥脱、毛孔性角化症、剥脱性発疹、脂漏性角化症、掌蹠角皮症、皮膚肥厚、歯肉障害及び歯周病（発現頻度不明）が報告されている。

（「Ⅷ. 8.（2）その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、フィルムコーティング錠で、即放性の経口固形製剤である。

（「Ⅳ. 1.（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	• 肺炎 • 歯肉障害／歯周病	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・ 自発報告、安全性シグナルの検出、文献･学会情報､外国措置報告等の収集･確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査（重要な潜在的リスク：肺炎）
有効性に関する調査･試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・ 電子添文による情報提供、患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・ 市販直後調査による情報提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

ブリヌスプリ®錠 25mg

（2）洋名

Brinsupri Tablets 25mg

（3）名称の由来

米国の商品名である BRINSUPRI（一般名 brensocatib に基づき、類似性、誤記回避等を考慮して採用）と同様に、名称の類似性等から発生する誤処方等の医療事故防止の検討の結果、ブリヌスプリ®に決定した。

2．一般名

（1）和名（命名法）

ブレンソカチブ水和物（JAN）

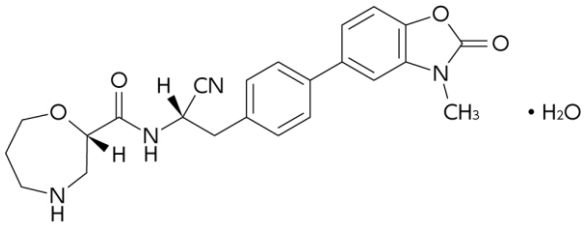
（2）洋名（命名法）

Brensocatib Hydrate（JAN）
brensocatib（INN）

（3）ステム

カテプシン（cathepsin）阻害剤：-catib

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式：$C_{23}H_{24}N_4O_4 \cdot H_2O$
分子量：438.48

5．化学名（命名法）又は本質

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-Cyano-2-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]ethyl}-1,4-oxazepane-2-carboxamide monohydrate（IUPAC）

6．慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：INS1007、AZ13661057、AZD7986

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～オフホワイトの固体

(2) 溶解性

ブレンソカチブ水和物の有機溶媒への溶解度は以下のとおりである。

ブレンソカチブ水和物の有機溶媒への溶解度（室温）

溶媒	溶解度 (mg/mL)
アセトニトリル	47.6
メタノール	< 21.5
エタノール	< 23.1
トルエン	< 23.4
ヘプタン	< 23.8
ジメチルスルホキシド	450.2
アセトン	32.4

ブレンソカチブ水和物の各種 pH 溶媒への溶解度は以下のとおりである。

ブレンソカチブ水和物の各種 pH 溶媒への溶解度（37±1℃、24 時間）

pH 溶媒	溶解度 (mg/mL)
pH 1.1（0.1N 塩酸）	1.46
pH 1.2（塩化カリウムと塩酸）	1.38
pH 3.0（酢酸ナトリウム緩衝液）	>157.3
pH 4.5（酢酸ナトリウム緩衝液）	>174.4
pH 6.8（リン酸カリウム緩衝液）	0.60
pH 8.1（塩化カリウム・ホウ酸緩衝液）	0.037
pH 9.1（塩化カリウム・ホウ酸緩衝液）	0.017

(3) 吸湿性

相対湿度約 80%、25°C、24 時間保存において、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 150°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.1

(6) 分配係数

Log D：0.84（pH 7.4 の緩衝液とオクタノール）

(7) その他の主な示性値

比旋光度$[\alpha]_{589}^{25}$＝−57.9°（アセトン）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60% RH	低密度ポリエチレン袋（二重）＋高密度ポリエチレンドラム	36 ヵ月	規格内
加速試験	40°C/75% RH		6 ヵ月	規格内
苛酷試験（曝光）	ICH Q1B に従う	ペトリ皿	―	規格内

試験項目：性状、類縁物質、水分、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法
　　液体クロマトグラフィー
定量法：液体クロマトグラフィー

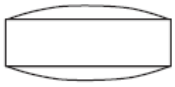
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ブリヌスプリ錠 25mg		
色・剤形	灰色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
直径（mm）	約 9.0		
厚さ（mm）	約 4.2		
質量（mg）	約 310		

(3) 識別コード

BRE/25

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ブリヌスプリ錠 25mg
有効成分	1 錠中ブレンソカチブ水和物 26.07 mg（ブレンソカチブとして 25 mg）
添加剤	結晶セルロース、リン酸水素カルシウム水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、含水二酸化ケイ素、グリセリン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黒酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物及び製剤由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60% RH	PTP 包装	24 ヵ月	規格内
加速試験	40°C/75% RH		6 ヵ月	規格内
苛酷試験（曝光）	ICH Q1B に従う	ペトリ皿	－	規格内

試験項目：性状、分解生成物、溶出性、水分、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出試験法のパドル法により試験を行うとき、規格に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

30 錠［10 錠（PTP）×3］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：多層フィルム／アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果

非嚢胞性線維症性気管支拡張症

（解説）

非嚢胞性線維症性気管支拡張症に対するブレンソカチブの有効性のエビデンスは、国際共同第Ⅲ相試験（INS1007-301試験、ASPEN試験）[8,9] 及び海外第Ⅱ相試験（INS1007-201試験、WILLOW試験）[10,11] の結果において示されており、効能又は効果を「非嚢胞性線維症性気管支拡張症」に設定した。非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFB）患者を対象とした両試験における呼吸器疾患増悪（PEx）の年間発生率は、プラセボ群と比較して本剤25 mg群で臨床的に意味のある低下がみられた。WILLOW試験における投与後24週間のPExの累積発生率（副次評価項目）は、プラセボ群48.3%（42/87例）に対して本剤25 mg群で33.3%（29/87例）であり、統計学的に有意差は認められなかった。さらにASPEN試験では、投与後52週間のPExの年間発生率（主要評価項目）は、プラセボ群と比較して本剤25 mg群では19.4%減少し、本剤25 mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された（発生率の比：0.806［95%信頼区間：0.694, 0.936］、p=0.0046、調整後p=0.0048[a]、負の二項モデル[b]）。初回のPExまでの時間の中央値（副次評価項目）は、本剤25 mg群で50.7週間、プラセボ群で36.7週間であり、本剤25 mgは初回のPExまでの時間を有意に延長した（ハザード比［95%CI］：0.825［0.703, 0.968］、p=0.0182、調整後p=0.0364、Cox比例ハザードモデル）。52週間におけるレスポンダー（PExの発生がなかった患者）の割合（副次評価項目）は、本剤25 mg群で48.5%、プラセボ群で40.3%であり、本剤25 mg群で有意に高かった（オッズ比［Waldの95%CI］：1.400［1.095, 1.792］、p=0.0074、調整後p=0.0364、ロジスティック回帰モデル）。52週時における気管支拡張薬投与後のFEV_1のベースラインからの変化量の最小二乗平均±SEは、本剤25 mg群で−24±9.9 mL、プラセボ群で−62±9.4 mLであり、本剤25 mg群で有意に少なかった（プラセボ群との差の最小二乗平均±SE：38±13.6 mL、p=0.0054、調整後p=0.0364、線形反復測定モデル）。52週時におけるQOL-B呼吸器症状ドメインスコア（スコアが高いほど呼吸器症状が少ない）のベースラインからの変化量の最小二乗平均±SEは、本剤25 mg群で8.6±0.8、プラセボ群で4.8±0.8であった。プラセボ群との差の最小二乗平均±SEは、本剤25 mg群で3.8±1.1であった（p=0.0004、名目上のp値、線形反復測定モデル）。本剤25 mg群は「重度のPExの年間発生率」に有意差が認められなかったことにより、統計学的検定を行わなかった。これらより、プラセボ群と比較した本剤25 mg群の有効性が示された。ASPEN試験に組み入れられた12歳以上18歳未満の青少年被験者（41例）でも、全体集団と一貫した有効性が示された。以上より、気管支拡張症患者に対して本剤25 mg 1日1回投与の有効性が示された。また、両試験における安全性プロファイルの特性を十分に評価した結果、12～85歳の気管支拡張症患者における忍容性は良好であり、良好な安全性プロファイルが得られたことが裏付けられた。さらに、ASPEN試験の日本人集団（87例）の有効性・安全性の結果は全体集団と一貫しており、効能又は効果として「非嚢胞性線維症性気管支拡張症」を設定した。（「Ⅴ. 5.（3）用量反応探索試験」「Ⅴ. 5.（4）検証的試験」の項参照）

a）多重性の調整は、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、強化されたMixture Procedureによるゲートキーピング法を用いた。

b）モデルには、投与群、層別化因子（喀痰中緑膿菌の有無、PEx回数、地域）、年齢群（成人及び青少年）を固定効果、リスク期間（対数スケール）をオフセット変数として含めた。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
「17. 臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で、患者の過去の呼吸器疾患の増悪歴、緑膿菌等の定着状況、喀痰等の呼吸器症状等を勘案し、抗菌薬投与を必要とする呼吸器疾患の増悪を繰り返すリスクのある患者に対して投与すること。

（解説）

増悪を繰り返す患者では入院回数の増加や死亡率の上昇が報告されており、増悪を繰り返すリスクのある患者が増悪を回避できることには意義があること、過去 12 ヵ月間の増悪の発現回数が 1 回以上でも組み入れが許容された 12 歳以上の小児患者においても有効性が示唆され、安全性は許容可能であった事等を踏まえると、本剤は添付文書の臨床成績の項の内容を十分に理解した上で呼吸器疾患の増悪を繰り返すリスクのある患者に対して投与することが重要であることから、その旨を注意喚起するため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ブレンソカチブとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。

（解説）

外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（INS1007-101 試験）[12,13] において、食事に対する本剤の C_{max} 及び AUC に有意な影響はないと判断されたことから、本剤は食事とは関係なく「1 日 1 回経口投与する」とした。なお、ASPEN 試験 [8,9] では、治験薬を「1 日 1 回、朝食前に水で服用」することとした。（「Ⅶ. 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第 I 相漸増投与試験における単回及び反復投与による血漿中好中球エラスターゼ（NE）活性と安全性プロファイルに基づいて、海外第Ⅱ相試験（INS1007-201 試験、WILLOW 試験）[10,11] では本剤 10 mg と 25 mg の 1 日 1 回（QD）投与を選択した。その結果、両投与群における最初の PEx までの時間は有意に延長し、効果の程度も同程度であり、24 週間投与による有効性が裏付けられた。また、有害事象は両投与群とも軽度から中等度であり、両投与量の許容可能な安全性プロファイルが示された。

WILLOW 試験における PEx 発生率の事後解析では AUC_{τ} 閾値が 1,150 ng･h/mL となり、この閾値以上の曝露量では PEx 発生が持続的に低下する可能性が示唆され、さらに薬力学（PD）マーカーである喀痰中 NE も低下することが裏付けられた。AUC_{τ} の分布から、AUC_{τ} の幾何平均値［変動係数（CV%）］は、10 mg 群で 1,760（34.0）ng･h/mL、25 mg 群で 4,540（42.3）ng･h/mL であり、両投与群とも AUC_{τ} の閾値以上であったものの、主に 25 mg 群で閾値を超える曝露量を得られることが示された。一方で、曝露量の増加に伴う「特に注目すべき有害事象（過角化、歯周炎／歯肉炎、症例報告書で治験担当医師が特定した他の感染症）」のリスク増加は示されなかった。これらの曝露–反応（E-R）関係を踏まえて、ASPEN 試験 [8,9] の本剤の投与量には 10 mg と 25 mg が選択された。その結果、PEx の年間発生率、最初の PEx までの時間及び PEx 無増悪の割合（レスポンダー率）のオッズは両投与群で同程度に改善したが、肺機能低下の抑制［気管支拡張薬投与後の 1 秒量（FEV_1）のベースラインからの変化量、10 mg 群 p=0.3841、25 mg 群 p=0.0054、線形反復測定モデル）、呼吸器症状（QOL-B の呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量、それぞれ p=0.0594、p=0.0004、名目上の p 値、線形反復測定モデル）はプラセボ群と比較して 25 mg 群のみに有意差が認められた。

ASPEN 試験における E-R 関係の評価では、PEx の年間発生率及び最初の PEx までの時間は、AUCτ が

1,100 ng･h/mL 超の被験者で統計学的に有意な改善が認められた。10 mg 群及び 25 mg 群の AUC_{τ} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ成人で 1,360（40.9）ng･h/mL 及び 4,060（38.9）ng･h/mL、青少年で 1,620（39.6）ng･h/mL 及び 5,650（50.9）ng･h/mL であり、25 mg 群のすべての被験者（100%）で AUC_{τ} は 1,100 ng･h/mL を超えた（10 mg 群は 69%）。AUC_{τ} が 1,100 ng･h/mL 未満の場合と比較して、1,100 ng･h/mL を超えると PEx の年間発生率の低下及び最初の PEx までの時間の有意差が認められた（それぞれ p=0.050 及び p=0.011、名目上の p 値、多変量 Cox 比例ハザードモデル）。

さらに、再帰分割法を用いて検討した ASPEN 試験における FEV_1 低下に関連する潜在的な AUC_{τ} 閾値は 1,531 ng･h/mL であり、これを超えた被験者は 10 mg 群で 44.5%、25 mg 群で 99.4%の被験者が該当し、投与後 52 週時における FEV_1 のベースラインからの変化量を AUC_{τ} 1,531 ng･h/mL 超と 1,531 ng･ h/mL 未満で比較すると有意差が認められた（p=0.01、名目上の p 値、Wilcoxon の順位和検定）。また、AUC_{τ} が 1,531 ng･h/mL 未満の被験者の FEV_1 のプロファイルはプラセボ群と類似していた。一方で、ブレンソカチブ曝露量の増加と過角化の発現率の増加は関連することが示されたが、ASPEN 試験データを用いたシミュレーションでは、本事象のリスクは低く、10 mg 群で 1.55%～1.73%、25 mg 群で 3.01%～3.36%であった。

以上の結果から、本剤は 25 mg 1 日 1 回投与が適切な用量と判断された。

日本人における用量の検討では、日本人集団と非日本人集団の全身曝露量の差は臨床的に意味のあるものではなく、ASPEN 試験における日本人集団と全体集団の有効性及び安全性プロファイルが同様なことを考慮すると、日本人 NCFB 患者に対する用量調節は不要であり、本剤 25 mg 1 日 1 回投与が推奨される。

また、12 歳以上の青少年被験者における本剤の有効性及び安全性プロファイルは、成人被験者と一致しており、PPK 解析及び E-R 解析で示されているように、年齢は PK パラメータ又は E-R 関係のいずれにも臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。従って、臨床的有効性、安全性、PK 及び PD の全体的なデータから、12 歳以上の青少年の NCFB 患者の治療に対する本剤の用法・用量として、25 mg 1 日 1 回投与が至適用量として推奨される。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験の相 試験番号/ 実施国	試験の 目的	試験デザイン 対照の種類	対象	治験薬の用法及び用量 ／投与期間
海外第Ⅰ相 D6190 C00001 英国	安全性 忍容性 PK（食事の影響）	無作為化、単盲検、プラセボ対照、SAD 及び MAD	健康成人男性 パート 1a：45 例 ・本剤各用量群 6 例ずつ ・プラセボ群 15 例 パート 1b：8 例 ・本剤 35 mg 群 5 例 ・プラセボ群 3 例 パート 2：36 例 ・本剤 10、25、40 mg 群にそれぞれ 6、8、10 例 ・プラセボ群 12 例	・パート 1a（絶食）：本剤 5、15、35、50、65 mg 又はプラセボを単回漸増経口投与／単回（1 日） ・パート 1b（高脂肪高カロリー朝食後）：本剤 35 mg 又はプラセボを単回経口投与／単回（1 日） ・パート 2（絶食）：1～21 日目（又は 28 日目）まで本剤又はプラセボを反復漸増経口投与（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投与）／21 又は 28 日間
海外第Ⅰ相 INS1007-101 米国	安全性 忍容性 PK（食事の影響） PD	・パート A： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照 ・パート B： 非盲検、2 期間 2 順序クロスオーバー	健康成人男女 ・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）	・パート A（絶食）：本剤 10、25、40 mg 又はプラセボを 1 日目に単回投与、4～30 日目に反復投与 ／合計 28 日間投与 ・パート B： －順序 1：1 日目に本剤 40 mg を食事条件下で経口投与、8 日目に本剤 40 mg を絶食条件下で経口投与 －順序 2：順序 1 の逆の方法で投与 ／単回投与（2 日間）
海外第Ⅰ相 INS1007-103 米国	マスバランス PK（代謝物・排泄）	非盲検試験	健康成人男性 7 例	絶食条件下で[^{14}C]-ブレンソカチブ 40 mg（約 100 μCi を含有）を単回経口投与（経口液剤） ／単回投与（1 日間）

試験の相 試験番号/ 実施国	試験の 目的	試験デザイン 対照の種類	対象	治験薬の用法及び用量 ／投与期間
海外第Ⅰ相 INS1007-104 米国	QT/QTc 評価 PK 安全性 忍容性	2 パート試験： ・パート 1： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、SAD ・パート 2： 二重盲検、プラセボ及び陽性対照クロスオーバー	健康成人男女 ・パート 1：16 例 ・パート 2：32 例	いずれも絶食下で経口投与した。 ・パート 1：コホート 1 に本剤 80 mg、コホート 2 に本剤 120 mg を単回経口投与／1 又は 2 日間 ・パート 2：以下の A～D を 4 期に QD 投与（wash out 期間約 7 日間） A：本剤 40 mg、本剤のプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボ B：本剤 120 mg 及びモキシフロキサシンのプラセボ C：プラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボ D：プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg ／単回投与（4 日間）
海外第Ⅰ相 INS1007-106 米国	DDI 安全性 忍容性	非盲検、固定順序、2 パート、2 期間	健康成人男女 32 例 ・パート 1：16 例 ・パート 2：16 例	パート 1： ・期間 1：1 日目に本剤 25 mg 単回投与（絶食） ・期間 2：8～16 日目及び 18～23 日目にリファンピシン 600 mg を QD 投与、17 日目に本剤 25 mg を単回投与（絶食） ／単回：2 日間、反復：6 日間 パート 2： ・期間 1：1 日目に本剤 25 mg 単回投与（絶食） ・期間 2： 8～11 日目にエソメプラゾール 40 mg を QD 投与、12 日目に本剤 25 mg 及びエソメプラゾール 40 mg を併用投与（絶食） ／単回：2 日間、反復：5 日間
海外第Ⅰ相 INS1007-109 米国	DDI 安全性 忍容性	非盲検、固定順序	健康成人男女 22 例	・本剤 25 mg：1 日目及び 13 日目に絶食条件下で単回投与／2 日間 ・クラリスロマイシン 500 mg：8～12 日目に食後 BID、13 日目に絶食条件下で本剤と併用＋12 時間後に食後投与、14～19 日目に食後 BID ／反復投与（5 及び 6 日間）
海外第Ⅱ相 INS1007-201 海外 14 ヵ国	有効性 安全性 忍容性 PK/PD	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	NCFB 患者 256 例 ・本剤 10 mg：82 例 ・本剤 25 mg：87 例 ・プラセボ：87 例	本剤 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 ／投与期間 24 週間

試験の相 試験番号/ 実施国	試験の 目的	試験デザイン 対照の種類	対象	治験薬の用法及び用量 ／投与期間
国際共同 第Ⅲ相 INS1007-301 日本を含む 36 ヵ国	有効性 安全性 忍容性 QOL	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	NCFB 患者 1,767 例 ・本剤 10 mg：595 例 ・本剤 25 mg：593 例 ・プラセボ：579 例 （日本人成人 87 例、12 歳以上 18 歳未満の青少年 41 例を含む）	本剤 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 ／投与期間 52 週間

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／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（201 試験ではブレンソカチブ 10 mg 又は 25 mg QD、301 試験ではブレンソカチブ 10 mg QD）に参加可能とした。
BID：1 日 2 回、DDI：薬物間相互作用、MAD：反復漸増投与、NCFB：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、SAD：単回漸増投与

参考資料

試験の相 試験番号/ 実施国	試験の 目的	試験デザイン 対照の種類	対象	治験薬の用法及び用量 ／投与期間
海外第Ⅰ相 D6190 C00003 英国	DDI 安全性 忍容性	非盲検、固定順序、3 期間 ・期間 1：本剤の PK ・期間 2：本剤＋ベラパミル併用 ・期間 3：本剤＋イトラコナゾール併用	健康成人男性 15 例	すべて絶食下に経口投与 ・期間 1：本剤 25 mg 単回／1 日間 ・期間 2：1～10 日目にベラパミル 240 mg（徐放性製剤）BID、5 日目に本剤 25 mg 単回 ／単回：1 日間、反復：10 日間 ・期間 3：イトラコナゾール 200 mg を 1 日目に BID、2～11 日目に QD、6 日目に本剤 25 mg 単回 ／単回：1 日間、反復：11 日間又は 13 日間
海外第Ⅰ相 INS1007-102 米国	PK（腎機能障害への影響） 安全性 忍容性	非盲検、単回投与、並行群間	腎機能障害を有する又は正常な成人男女：28 例 ・軽度、中等度、重度の腎機能障害者各 6 例 ・腎機能正常者 10 例	1 日目に本剤 25 mg を絶食下で単回経口投与 ／単回：1 日間
海外第Ⅰ相 INS1007-105 米国	PK（肝機能障害への影響） 安全性 忍容性	非盲検、単回投与、並行群間	肝機能障害を有する又は正常な成人男女：27 例 ・軽度、中等度、重度の肝機能障害者各 6 例 ・肝機能正常者 9 例	1 日目に本剤 25 mg を絶食下で単回経口投与 ／単回：1 日間
海外第Ⅰ相 INS1007-110 米国	生物学的同等性	無作為化、非盲検、2 剤 2 順序 2 期間クロスオーバー	健康成人男女 24 例	投与 A と投与 B を無作為の順序で絶食下に単回経口投与（2 期間） 1 日目に最初の期間の投与→wash out 期間（9 日間）→10 日目に次の期間の投与 ・投与 A：小児用液剤 25 mg/5 mL ・投与 B：経口錠剤 25 mg ／単回：各期間 1 日間
海外第Ⅱa 相 INS1007-211 米国	PK 安全性	無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間	CF 患者 29 例 ・本剤 10 mg：8 例 ・本剤 25 mg：8 例 ・本剤 40 mg：8 例 ・プラセボ：5 例	食後及び絶食条件下で本剤（10、25、40 mg）又はプラセボを 28 日間、QD で経口投与 各投与コホートを CFTR 調節薬と併用投与又は非併用投与の 2 層化 ／投与期間 28 日間

BID：1 日 2 回、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、PK：薬物動態、QD：1 日 1 回

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①外国人健康成人男女（18～50 歳）を対象とした単回又は反復漸増投与における忍容性

［海外第I相試験（D6190C00001 試験）[14]のパート 1a 及びパート 2：外国人データ］

パート 1a：本剤 5 mg を開始用量として、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単回漸増投与した結果、副作用（因果関係ありと判定した有害事象）の発現頻度は、5 及び 15 mg 投与群で各 0/6 例、35 及び 65 mg 投与群で各 16.7%（1/6 例）、50 mg 投与群で 33.3%（2/6 例）であり、プラセボ群 33.3%（5/15 例）と同等もしくは低かった。これらのうち、本剤の全投与群を合計して 10%以上に発現した副作用はみられず、複数の発現は、頭痛 2 例のみであった（35 及び 50 mg 投与群で各 1 例）。

パート 2：では、1 日 1 回、朝に 28 日間反復投与した結果、副作用発現率は、10 mg 投与群 83.3%（5/6 例）、25 mg 投与群 62.5%（5/8 例）、40 mg 投与群 50.0%（5/10 例）、プラセボ群 66.7%（8/12 例）であった。これらのうち、本剤の全投与群を合計して 10%以上に発現した副作用は、頭痛 20.8%（5/24 例：10 mg 投与群 1 例、25 mg 及び 40 mg 投与群で各 2 例）、歯肉出血 12.5%（3/24 例：10 mg 投与群 2 例、25 mg 投与群 1 例）であった。

パート 1a 及びパート 2 において、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は報告されず、治験薬の投与中止に至った有害事象は、パート 2 の 25 mg 投与群で 1 例（12.5%、苔癬様薬物反応が 1 件）であった。

②日本人健康成人男女（18～50 歳）に本剤を単回及び反復投与したときの安全性

［海外第 I 相試験（INS1007-101 試験）[15]のパート A のうち日本人データ］

日本人の健康成人男女を対象として本剤 10、25 又は 40 mg を単回及び反復経口投与（それぞれ 1 日目、4～30 日目）した結果、有害事象は 11/25 例（44.0%）に認められ、このうち副作用は 8/25 例（32.0%）であった。主な有害事象は、頭痛及び皮膚剥脱が各 3 例（12.0%）、浮動性めまい 2 例（8.0%）であった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は 40 mg 投与群で 1 例（呼吸困難及び咽喉乾燥）であり、治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。

③外国人健康成人男女（18～65 歳）における高用量投与時の安全性

［海外第 I 相 QT/QTc 評価試験（INS1007-104 試験）[16]：外国人データ］

パート 1 で本剤の治療用量よりも高用量を決定し、パート 2 で QT/QTc 評価を実施した。本剤 80 又は 120 mg を絶食下で単回経口投与したパート 1 における副作用は、80 mg 投与群で 1/6 例（16.7%）に認められ、悪心及び頭痛が各 1 件（非重篤）であった。120 mg 投与群に副作用は認められなかった（0/6 例）。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象又は死亡に至った有害事象は認められなかった。

パート 2 では、本剤 40 mg 及び 120 mg、モキシフロキサシン 400 mg、プラセボをいずれかの順序で QD 投与した（各 8 例）。その結果、副作用は本剤 40 mg 投与時に頭痛が 1/30 例（3.3%）に発現した（試験の中止により 2 例が本剤 40 mg 投与を受けなかった）。本剤 120 mg 投与時には副作用は認められなかった（0/32 例）。

死亡例、重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

QTc：補正 QT 間隔

④外国人嚢胞性線維症（CF）患者を対象とした本剤の安全性の検討

［海外第Ⅱa 相試験（INS1007-211 試験）[17]：外国人データ］

外国人 CF 患者を対象に、本剤 10、25、40 mg を 28 日間 QD 投与したときの安全性を検討した結果、25 mg 投与群で着色尿が 1/8 例（12.5%）、40 mg 投与群で腹痛が 1/8 例（12.5%）2 件が発現した。死亡例、重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

2）薬力学

①好中球セリンプロテアーゼ（NSP）活性

［海外第Ⅱ相試験（INS1007-201 試験[10,11]、INS1007-211 試験[17]）、国際共同第Ⅲ相試験（INS1007-301 試験[8,9]）：日本人を含む外国人データ］

NCFB 患者を対象とした INS1007-201 試験（喀痰）及び INS1007-301 試験（血液及び喀痰）、CF 患者を対象とした、INS1007-211 試験（血液）において、NSP 活性［好中球エラスターゼ（NE）、カテプシン G（CatG）及びプロテイナーゼ 3（PR3）］は、下表に示すように、本剤投与により用量依存的に低下した。（「Ⅴ. 5.（3）用量反応探索試験」及び「Ⅵ. 2.（2）3）臨床薬理」の項参照）

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における本剤 QD 投与後の血中及び喀痰中の NSP 活性の低下率の要約

試験名	検体	投与量	好中球セリンプロテアーゼ		
			好中球エラスターゼ	カテプシン G	プロテイナーゼ 3
INS1007-201[a]	喀痰	プラセボ	71.5%（60 例）	34.7%（38 例）	6.70%（73 例）
		10 mg	98.9%（56 例）	98.2%（37 例）	28.2%（71 例）
		25 mg	98.5%（57 例）	98.6%（39 例）	63.7%（73 例）
INS1007-211[b]	血液	プラセボ	14.7%増加（5 例）	11.3%（5 例）	2.52%（5 例）
		10 mg	35.3%（6 例）	75.1%（6 例）	17.3%（6 例）
		25 mg	56.4%（7 例）	84.9%（7 例）	40.8%（7 例）
		40 mg	74.0%（7 例）	91.3%（7 例）	55.0%（7 例）
INS1007-301[c]	成人喀痰	プラセボ	0.9%（115 例）	0%（115 例）	0%（115 例）
		10 mg	29.3%（105 例）	36.0%（105 例）	23.6%（105 例）
		25 mg	35.9%（108 例）	58.0%（108 例）	46.9%（108 例）
	青少年喀痰	プラセボ	32.4%増加（7 例）	12.2%増加（7 例）	43.3%増加（7 例）
		10 mg	8.92%（12 例）	0%（12 例）	5.1%増加（12 例）
		25 mg	59.3%（9 例）	77.4%（9 例）	75.6%（9 例）
	成人血液	プラセボ	1.01%増加（9 例）	1.5%（9 例）	1.01%（9 例）
		10 mg	34.2%（15 例）	71.9%（15 例）	29.0%（15 例）
		25 mg	42.1%（12 例）	81.7%（12 例）	18.0%（12%）

a）4 週時に測定したベースラインからの低下率の中央値（評価例数）
b）29 日目に測定したベースラインからの低下率の中央値（評価例数）
c）4～52 週時に測定したベースラインからの低下率の中央値（評価例数）、青少年は 12 歳以上 18 歳未満、成人は 18 歳以上 85 歳以下

②健康成人に対する好中球セリンプロテアーゼ（NSP）活性への影響

［海外第Ⅰ相試験（D6190C00001 試験[14]のパート 2：外国人データ］

健康成人男女（18～50 歳）36 例を対象に、本剤 10 mg を 21 日間（6 例）、25 mg を 28 日間（8 例）、40 mg を 28 日間（10 例）、又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した結果、NE 活性は本剤の最終投与 7～10 日後に最大の低下が認められ、10 mg、25 mg 及び 40 mg の用量では、それぞれ 39%、54%及び 65%低下した。NE 活性は、最終投与から約 3 週間後に投与前の値に戻った。一方で、プラセボ投与後の低下は 21%であった。

3）QT/QTc 評価試験［海外第Ⅰ相 QT/QTc 評価試験（INS1007-104 試験）[16]：外国人データ］

健康成人を対象に、本剤 40 mg 及び 120 mg の単回投与により本剤の QT/QTc の変動に対する潜在的な影響を評価した。

本剤投与後の QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の最小二乗平均は、プラセボ投与時のパターンに近い変動を示し、プラセボで補正した ΔQTcF（ΔΔQTcF）の最小二乗平均は、40 mg 群の投与後 4 時間の−1.5 ms［90%信頼区間：−4.02, 1.11 ms］から 120 mg 群の投与後 36 時間の 3.6 ms［90%信頼区間：−0.47, 7.57 ms］と変動幅があり、用量依存性は示されなかった。一方で、対照薬であるモキシフロキサシン 400 mg の ΔΔQTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間のすべての下限は、事前に規定した 3 時点（投与 1、2 及び 4 時間後）ともに 5 ms を上回り、時点別解析におけるアッセイ感度が示された（Hochberg 法に基づいて調整した 3 検定が有意水準 0.05 で有意であった）。

本試験で用いた治療用量よりも高用量（120 mg）は、NCFB 患者を対象とした試験（INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験）で用いた最高用量（25 mg）より約 5 倍高く、QT 試験の C_{max}（1,550 ng/mL）は、NCFB を有する成人被験者に 25 mg を投与したときの C_{max}（254～259 ng/mL）の平均値の約 6 倍であるが、最高用量及び C_{max}（1,550 ng/mL）では、ブレンソカチブは臨床的に意味のある QTc 延長を引き起こさなかった。従って、本剤は QT 試験陰性と判断された。

ms：ミリ秒、QTc：補正 QT 間隔、QTcF：Fridericia 式で補正した QT 間隔

注）本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。
「効能又は効果」非嚢胞性線維症性気管支拡張症
「用法及び用量」通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ブレンソカチブとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(3) 用量反応探索試験

1）海外第Ⅱ相試験［INS1007-201 試験（WILLOW 試験）[10,11]：外国人データ］

目的	非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFB）患者を対象として、本剤 10 及び 25 mg を 1 日 1 回（QD）で 24 週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）をプラセボと比較、評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第Ⅱ相試験
実施国	米国等 14 ヵ国 116 施設
対象	胸部 CT にて NCFB と診断された成人 NCFB 患者 256 例（ITT 集団） (安全性解析対象集団 : 255 例、PK 解析対象集団 : 234 例、PD 解析対象集団 : 253 例)
主な選択基準	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、歯科検査（歯科基準スクリーニング）を実施した。 • スクリーニング時点で 18 歳以上 85 歳以下の患者 • スクリーニング時点の BMI が 18.5 kg/m^2 超の患者 • 胸部 CT により NCFB の確定診断がなされており、かつ当該疾患に合致する病歴を有する患者 • 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 • スクリーニング時の喀痰が粘液膿性又は膿性の患者 • スクリーニング前の過去 12 ヵ月間に呼吸器疾患増悪（PEx）が 2 回以上あった患者
主な除外基準	• 嚢胞性線維症（CF）、低ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症又はα-1 アンチトリプシン欠損症による気管支拡張症を有している患者 • 主要な診断が慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は喘息である患者 • 現在、非結核性抗酸菌（NTM）肺感染症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、又は結核（TB）の治療を受けている患者 • 現在の喫煙者
試験方法	ベースライン時の喀痰培養における緑膿菌の状態（陽性／陰性）、ベースライン時の抗菌薬の長期投与の有／無により被験者を層別化し、本剤 10 mg 群、25 mg 群又はプラセボ群に 1 : 1 : 1 の比で無作為化し、24 週間 QD 投与した。その後 4 週間の未治療期間を経て、投与開始後 28 週（終了来院）時に投与終了後の最終評価を実施した。
評価項目	■**主要評価項目**：24 週間の投与期間における初回の PEx までの時間 • PEx の定義：以下の 6 つの症状のうち、3 つ以上が 48 時間以上継続し、抗菌薬の処方を必要とした場合に PEx とした。ただし、マクロライド系抗菌薬の長期投与中の被験者が、用量又は投与回数のみを調整した場合には、増悪の定義に該当しないこととした。 ①咳嗽の増加、②喀痰量の増加又は喀痰の粘稠度の変化、③膿性痰の増加、④息切れの増加及び／又は運動耐容能の低下、⑤疲労及び／又は倦怠感、⑥喀血 ■**副次評価項目**： • 24 週間の投与期間における PEx 発生率（人時間あたりの事象数） • 喀痰中の活性型 NE 濃度の投与前からの変化量（PD 解析として評価）　等 ■**安全性評価項目**：有害事象 等（特に注目すべき有害事象 : 過角化、歯周炎／歯肉炎、症例報告書で治験担当医師が特定した他の感染症） ■**薬物動態**：血漿中ブレンソカチブ濃度、PK パラメータ（「Ⅶ. 1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

解析方法	■主要評価項目の解析方法 • 初回の PEx までの時間は、ITT 集団を対象として、Kaplan-Meier 曲線を提示し、層別化ログランク検定を用いて比較した（層別化因子：ベースライン時の緑膿菌の状態（陽性／陰性）、抗菌薬の長期投与の有／無）。 • 階層検定手順を使用し、本剤 25 mg 群とプラセボ群、本剤 10 mg とプラセボ群の順序で仮説検定を行った（25 mg 群：片側 α を 0.1、10 mg 群：片側 α を 0.05 とした）。

BMI：体格指数、CT：コンピュータ断層撮影、ITT：intent-to-treat、NE：好中球エラスターゼ、PD：薬力学、PK：薬物動態

【結果】

■患者背景（ITT）

		プラセボ群（n=87）	本剤10 mg群（n=82）	本剤25 mg群（n=87）
年齢（歳）、平均値±SD		64.0±11.86	64.6±12.42	63.7±12.67
年齢区分、n (%)	65歳以上	54 (62.1)	48 (58.5)	48 (55.2)
	75歳以上	14 (16.1)	20 (24.4)	14 (16.1)
性別、n (%)	女性	55 (63.2)	57 (69.5)	62 (71.3)
人種、n (%)	白人	71 (81.6)	76 (92.7)	78 (89.7)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	2 (2.3)	0	2 (2.3)
	アジア人	13 (14.9)	5 (6.1)	5 (5.7)
	アメリカ先住民／アラスカ先住民	0	0	0
	ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)
	Multiple	0	0	0
	その他	0	0	1 (1.1)
喫煙歴	過去の喫煙者、n (%)	30 (34.5)	28 (34.1)	28 (32.2)
	箱数×年数、平均値±SD	15.81±18.171	13.76±14.264	11.83±13.557
BMI（kg/m^2）、平均値±SD		25.93±5.670	25.89±5.415	25.90±5.378
過去12ヵ月間のPEx発生回数、n (%)	3回未満	61 (70.1)	59 (72.0)	51 (58.6)
	3回以上	25 (28.7)	23 (28.0)	36 (41.4)
過去24ヵ月間にPExにより入院した患者、n (%)		30 (34.5)	31 (37.8)	31 (35.6)
吸入ステロイド薬を使用している患者、n (%)		52 (59.8)	43 (52.4)	49 (56.3)
マクロライド系抗菌薬の長期投与患者、n (%)		14 (16.1)	10 (12.2)	16 (18.4)
COPDの病歴あり、n (%)		17 (19.5)	12 (14.6)	13 (14.9)
喘息の病歴あり		25 (28.7)	18 (22.0)	21 (24.1)
FEV_1[a)]、平均値±SD		67.3±23.93	65.9±23.91	70.0±23.24
喀痰中NE濃度[b)]、n (%)	定量下限未満	18 (20.7)	23 (28.0)	21 (24.1)
	定量下限～20 μg/mL未満	42 (48.3)	28 (34.1)	36 (41.4)
	20 μg/mL以上	24 (27.6)	31 (37.8)	29 (33.3)
喀痰中NE濃度（μg/mL）[c)]、平均値±SD		27.26±41.08	38.10±54.22	32.50±44.10
喀痰培養における緑膿菌陽性の患者、n (%)		29 (33.3)	27 (32.9)	33 (37.9)
BSIスコア、平均値±SD		7.9±4.30	8.5±4.55	8.4±4.33
BSIスコア区分、n (%)	4以下	17 (19.5)	18 (22.0)	18 (20.7)
	5以上8未満	36 (41.4)	27 (32.9)	26 (29.9)
	9以上	34 (39.1)	37 (45.1)	43 (49.4)

a）算出の対象となった症例数は、プラセボ群 85 例、本剤 10 mg 群 82 例、本剤 25 mg 群 87 例
b）算出の対象となった症例数は、プラセボ群 84 例、本剤 10 mg 群 82 例、本剤 25 mg 群 86 例
c）測定可能であった症例数は、プラセボ群 66 例、本剤 10 mg 群 59 例、本剤 25 mg 群 65 例
BMI：体格指数、BSI：気管支拡張症重症度指数、COPD：慢性閉塞性肺疾患、FEV_1：1 秒量、NE：好中球エラスターゼ、PEx：呼吸器疾患増悪、SD：標準偏差

■有効性

① **24 週間の投与期間中における初回の PEx までの時間（主要評価項目）**

初回の PEx までの時間の中央値は、本剤両投与群では推定不能※、プラセボ群 189.0 日であった。プラセボ群と本剤 10 mg 群及び 25 mg 群との比較では、いずれも有意差が認められた（本剤 10 mg 群：片側 p=0.014、本剤 25 mg 群：片側 p=0.022、名目上の p 値、層別化ログランク検定）。

※試験期間中に PEx が発生した患者数が少なかったため。

初回の PEx までの時間（主要評価項目、ITT）

	プラセボ群 （n=87）	本剤10 mg群 （n=82）	本剤25 mg群 （n=87）
1 回以上の PEx 発生例、n (%)	42 (48.3)	26 (31.7)	29 (33.3)
PEx 非発生例、n (%)	45 (51.7)	56 (68.3)	58 (66.7)
層別化ログランク検定 a) の p 値 b)	－	0.014	0.022
Kaplan-Meier 推定値（日）			
中央値	189.0	NE	NE
[90% CI]	[141.0, NE]	[NE, NE]	[NE, NE]
[80% CI]	[152.0, NE]	[NE, NE]	[NE, NE]
(最小値～最大値 c))	(2～204)	(7～276)	(3～211)

a）層別化は、ベースライン時の緑膿菌の状態（陽性／陰性）、及び抗菌薬の長期投与の有／無に基づいた。
b）優越性の検定には片側 p 値を用いた。（名目上の p 値）
c）最大値は PEx 非発生例の打ち切り日とした。
注）初回の PEx までの時間は、無作為割付け日から最初に PEx が確認された日までの時間（日）と定義した。
CI：信頼区間、ITT：intent-to-treat、NE：推定不能

② **24 週間の投与期間における PEx の発生率（副次評価項目）**

人年あたりの PEx 発生率（調整なし）は、本剤 10 mg 群で 0.80、本剤 25 mg 群で 0.96、プラセボ群で 1.25 であった。プラセボ群との比較で、本剤 10 mg 群で有意差が認められた（相対リスク：0.64［95%信頼区間：0.42, 0.99］、両側 p=0.043、名目上の p 値、負の二項回帰モデル）。本剤 25 mg 群では有意差は認められなかった。

PEx の年間発生率（副次評価項目、ITT）

	プラセボ群 （n=87）	本剤10 mg群 （n=82）	本剤25 mg群 （n=87）
1 回以上の PEx 発生例、n (%)	42 (48.3)	26 (31.7)	29 (33.3)
PEx 発生回数の合計（回）	54	34	42
追跡した被験者の 1 年あたりの合計（人）	43.3	42.4	43.7
人年あたりの PEx 発生率 [95%CI]	1.25 [0.96, 1.63]	0.80 [0.57, 1.12]	0.96 [0.71, 1.30]
相対リスク [95%CI]	－	0.64 [0.42, 0.99]	0.77 [0.52, 1.15]
名目上の p 値	－	0.043	0.205

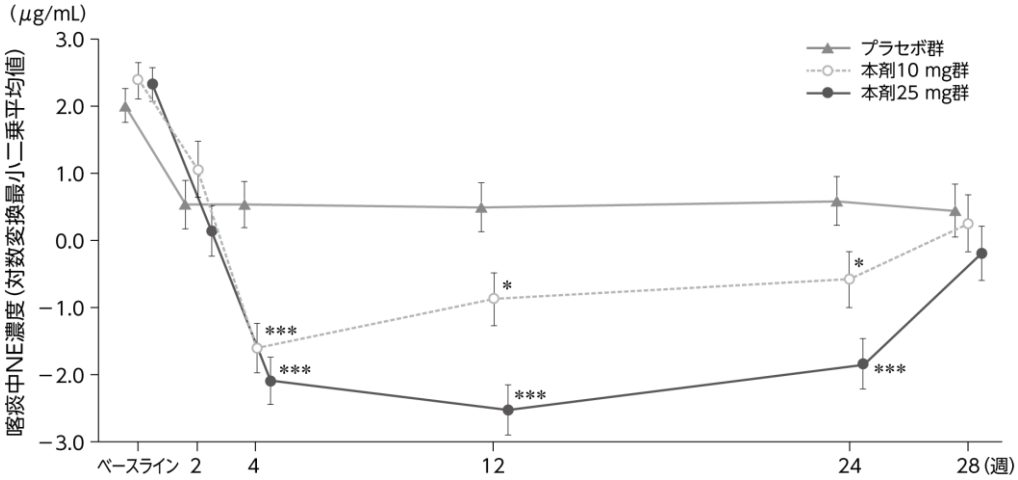
PEx 発生率は探索的に解析することとし、投与群間の差は負の二項モデルを用いて算出した。
CI：信頼区間、ITT：intent-to-treat

③ 薬力学的特性：喀痰中の活性型 NE 濃度の投与前からの変化量（副次評価項目）

24 週間の投与期間におけるベースライン後の本剤両投与群の喀痰中 NE 濃度の平均値は用量比例的に低下し、投与中止後 4 週間以内にベースライン値の付近まで上昇した。投与群間における喀痰中 NE 濃度の最小二乗平均を比較すると、投与後 4～24 週目に本剤両投与群でプラセボ群に対する有意差が認められた（p<0.001～p<0.05、名目上の p 値、混合効果モデル）。

本剤 10 mg 及び 25 mg 投与後 4 週目におけるベースラインからの低下率（中央値）は、それぞれ NE で 98.9%及び 98.5%、CatG で 98.2%及び 98.6%、PR3 で 28.2%及び 63.7%であった。（「V. 5.（2）2）薬力学」の項参照）

対数変換した喀痰中 NE 濃度の最小二乗平均の経時的変化（副次評価項目、PD）



最小二乗平均±SE

* p＜0.05、*** p＜0.001 vs プラセボ群（混合効果モデル）［名目上の p 値］

ベースラインは、スクリーニング時と 1 日目の投与前の平均値とした。対数変換値（ln 値）の平均値及び信頼区間の推定値は、指数変換して算出した。ln 値の最小二乗平均は、投与群を固定効果、被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて推定した。プラセボ群を、対比較における基準値として使用した。

CatG：カテプシン G、NE：好中球エラスターゼ、PD：薬力学、PR3：プロテイナーゼ 3、SE：標準誤差

■安全性

安全性解析対象集団は、本剤 10 mg 群 81 例、本剤 25 mg 群 89 例、プラセボ群 85 例であり、副作用（治験薬投与と関連のある有害事象）はそれぞれ 38 例（46.9%）、37 例（41.6%）、35 例（41.2%）に発現した。主な副作用は、歯周病（本剤 10 mg 群 2 例［2.5%］、本剤 25 mg 群 5 例［5.6%］、プラセボ群 0 例）、頭痛（本剤 10 mg 群 1 例［1.2%］、本剤 25 mg 群 5 例［5.6%］、プラセボ群 2 例［2.4%］）であった。

死亡に至った有害事象は、本剤 25 mg 群に 1 例（呼吸不全）であり、治験薬投与と関連なしと判定された。本剤 10 mg 群及びプラセボ群には死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 10 mg 群 11 例（13.6%）、本剤 25 mg 群 10 例（11.2%）、プラセボ群 19 例（22.4%）であった。本剤のいずれかの群で 2 例以上認められた重篤な有害事象は、感染による気管支拡張症の増悪（本剤 10 mg 群 5 例［6.2%］、本剤 25 mg 群 4 例［4.5%］、プラセボ群 9 例［10.6%］）及び肺炎（本剤 10 mg 群 0 例、本剤 25 mg 群 4 例［4.5%］、プラセボ群 3 例［3.5%］）であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 10 mg 群 6 例（7.4%）、本剤 25 mg 群 6 例（6.7%）、プラセボ群 9 例（10.6%）であった。本剤のいずれかの群で 2 例以上認められた投与中止に至った有害事象は、本剤 25 mg 群で頭痛 2 例、プラセボ群で肺炎 2 例であった。

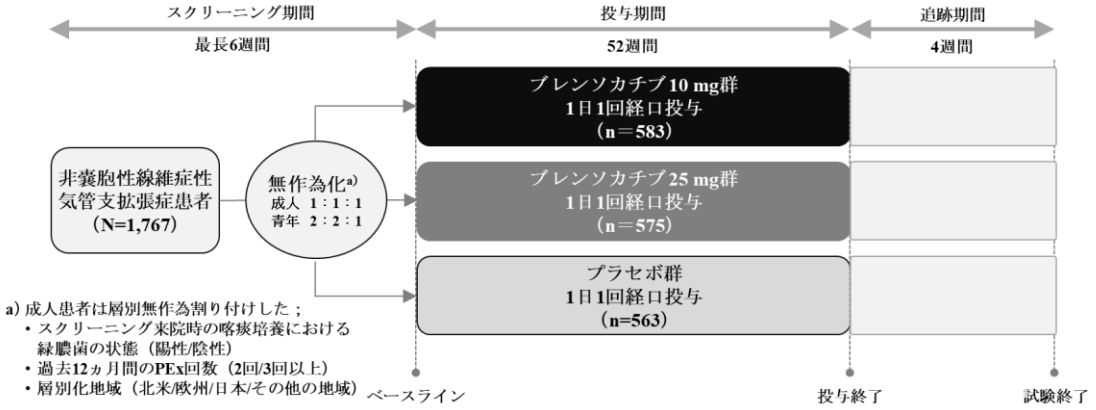
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験［INS1007-301 試験（ASPEN 試験）[8,9]：日本人を含む外国人データ］

目的	非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFB）患者を対象として、本剤を 1 日 1 回（QD）で 52 週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）をプラセボと比較、評価する。
試験デザイン	国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第Ⅲ相試験
実施国	日本を含む 36 ヵ国 391 施設
対象	胸部 CT にて NCFB と診断された NCFB 患者 1,721 例（ITT 集団） ［成人（18 歳以上）1,680 例（日本人 87 例を含む）、青少年（12 歳以上 18 歳未満）41 例］ 安全性解析対象集団：1,719 例 PK 解析対象集団：314 例（本剤 10 mg）／328 例（本剤 25 mg） PD 解析対象集団：356 例（喀痰中 PD）／36 例（血中 PD）
主な選択基準	**成人被験者** • 18 歳以上 85 歳以下の患者 • 胸部 CT により NCFB の確定診断がなされており、かつ当該疾患に合致する病歴を有する患者 • スクリーニング来院前の過去 12 ヵ月間に、抗菌薬の処方が必要な呼吸器疾患増悪（PEx）が 2 回以上あった患者 • 気管支拡張薬投与後の $ppFEV_1$ が 30%以上で、絶対値が 750 mL 以上の患者 • スクリーニング時の喀痰が粘液膿性又は膿性の患者 • BMI が 18.5 kg/m^2 以上の患者 **青少年被験者** • 12 歳以上 18 歳未満の患者 • 胸部 CT により NCFB の確定診断がなされており、かつ当該疾患に合致する病歴を有する患者 • スクリーニング来院前の過去 12 ヵ月間に、抗菌薬の処方が必要な PEx が 1 回以上あった患者 • 気管支拡張薬投与後の $ppFEV_1$ が 30%以上で、絶対値が 750 mL 以上の患者 • 体重が 30 kg 以上の患者
主な除外基準	• 嚢胞性線維症（CF）による気管支拡張症を有している患者 • 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患者 • 主要な診断が慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は喘息である患者 • 1 日あたり 12 時間を超える酸素補給を受けている患者 • 現在、非結核性抗酸菌（NTM）肺感染症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、又は結核（TB）の治療を受けている患者 • 現在の喫煙者 • 全身性ステロイドの慢性使用及び免疫調整薬を使用している患者
試験方法	**【成人被験者（18 以上 85 歳以下）】** • 層別化地域（北米／欧州／日本／その他の地域）、スクリーニング来院時の喀痰培養における緑膿菌の状態（陽性／陰性）、過去 12 ヵ月間の PEx 回数（2 回／3 回以上）で層別化し、本剤 10 mg 群、25 mg 群又はプラセボ群に 1：1：1 の比で無作為化して 52 週間 QD 投与した[a)]。 **【青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）】** • 本剤 10 mg、25 mg 又はプラセボ群に 2：2：1 の割合で無作為化した。層別化は行わなかった。 a) 各投与群には、過去の PEx 回数が 3 回以上の被験者を約 30%、75 歳超の被験者を 20%以下、スクリーニング来院時の末梢血中の好酸球数が 300/mm^3 以上の被験者を約 20%以下、COPD 併発被験者を 20%以下になるように無作為化した。

【試験デザイン】



評価項目	■主要評価項目：PEx の年間発生率（Family 1） （PEx は盲検下で独立判定委員会が判定した。定義は WILLOW 試験の「評価項目」を参照） ■副次評価項目： • 初回の PEx までの時間（Family 2） • 52 週間におけるレスポンダー率（PEx の発生がなかった被験者の割合）（Family 3） • 52 週時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（Family 4） • 重度の PEx の年間発生率（Family 5） • 52 週時における 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）（Family 6） 等 ■安全性評価項目：有害事象（副次評価項目） 等
解析方法	■主要評価項目 • ITT 集団を対象に、PEx 発生率について負の二項モデルを用いて優越性を検証した。モデルには、投与群、層別化因子、年齢群（成人及び青少年）を固定効果、リスク期間（対数スケール）をオフセット変数として含めた。 • 投与群ごとの PEx 発生率（PEx／被験者／年）、本剤各投与群とプラセボ群の PEx 発生率の比と関連する 95%信頼区間も負の二項モデルを用いて推定した。 ■有効性解析の多重性の調整 • プラセボ群と本剤各投与群を比較する主要／副次評価項目に関する複数の検定について、両側検定による全体の有意水準を 0.05 とし、全体的な第一種過誤の確率を制御する多重性調整法に、強化された Mixture Procedure によるゲートキーピング法を用いた。 • 主要評価項目（PEx の年間発生率）について、本剤 25 mg 群とプラセボ群、本剤 10 mg 群とプラセボのそれぞれの比較について、両側検定の有意水準を 0.01 とした調整後 p 値も比較し、有効性に関する実質的なエビデンスを実証した。 • ITT 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（本剤投与群の 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。 • 多重性を調整した p 値は、拡張 mixture-based gatekeeping procedure を用いて算出した。Family 1 は、truncation fraction を 0.9 とする Truncated Hochberg 法を用いて、両側有意水準 0.01 で検定した。Family 1 は、副次評価項目を統計解析計画書で事前に定められた順に逐次検定する際のゲートキーパーとして機能させ、Family 2 から Family 6 の両側有意水準は 0.05 で検定した。
サブグループ解析	• 日本人成人被験者 87 例について、サブグループ解析を行った。 • 日本人集団の群間比較において統計学的な検定は行わなかった。

BMI：体格指数、CT：コンピュータ断層撮影、ITT：intent-to-treat、PD：薬力学、PK：薬物動態、
$ppFEV_1$：%予測 1 秒量、QOL-B：QOL に関する質問票－気管支拡張症

【結果】

本試験は、本剤 10 mg と 25 mg を投与し、プラセボと比較したが、本剤の用法及び用量は「25 mg を 1 日 1 回経口投与する」であることから、有効性の結果に関しては、プラセボ群と 25 mg 群の比較についてのみ示した。

■患者背景（ITT）

		プラセボ群（n=563）	本剤10 mg群（n=583）	本剤25 mg群（n=575）
年齢（歳）、平均値±SD		60.0±15.44	59.8±15.92	60.6±15.78
年齢区分、n (%)	12歳以上18歳未満	8 (1.4)	17 (2.9)	16 (2.8)
	18歳以上65歳未満	295 (52.4)	289 (49.6)	257 (44.7)
	65歳以上	260 (46.2)	277 (47.5)	302 (52.5)
	75歳以上	93 (16.5)	83 (14.2)	84 (14.6)
性別、n (%)	女性	362 (64.3)	385 (66.0)	360 (62.6)
層別化に用いた地域、n(%)	北米	81 (14.4)	84 (14.4)	83 (14.4)
	欧州	221 (39.3)	231 (39.6)	221 (38.4)
	日本	29 (5.2)	30 (5.1)	28 (4.9)
	その他の地域	232 (41.2)	238 (40.8)	243 (42.3)
人種、n (%)	白人	405 (71.9)	431 (73.9)	430 (74.8)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	3 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.9)
	アジア人	64 (11.4)	63 (10.8)	64 (11.1)
	アメリカ先住民／アラスカ先住民	9 (1.6)	8 (1.4)	6 (1.0)
	ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民	1 (0.2)	1 (0.2)	0
	Multiple[a)]	11 (2.0)	15 (2.6)	11 (1.9)
	その他	11 (2.0)	15 (2.6)	13 (2.3)
	不明	14 (2.5)	18 (3.1)	13 (2.3)
	報告なし	45 (8.0)	30 (5.1)	33 (5.7)
喫煙歴	過去の喫煙者、n (%)	183 (32.5)	164 (28.1)	163 (28.3)
	箱数×年数[b)]、平均値±SD	16.6±21.09	15.4±17.88	18.9±24.41
BMI（kg/m^2）、平均値±SD		25.13±4.929	25.47±5.428	25.38±5.126
過去12ヵ月間のPEx発生回数、n (%)	3回未満	396 (70.3)	411 (70.5)	412 (71.7)
	3回以上	167 (29.7)	172 (29.5)	163 (28.3)
過去24ヵ月間にPExにより入院した患者、n (%)		142 (25.2)	146 (25.0)	133 (23.1)
吸入ステロイド薬を使用している患者、n (%)		352 (62.5)	324 (55.6)	324 (56.3)
抗菌薬の長期投与患者、n (%)		133 (23.6)	146 (25.0)	154 (26.8)
COPDの病歴あり、n (%)		102 (18.1)	77 (13.2)	83 (14.4)
喘息の病歴あり、n (%)		111 (19.7)	101 (17.3)	109 (19.0)
好酸球数300/mm^{3}以上、n (%)		106 (18.8)	115 (19.7)	111 (19.3)
喀痰培養における緑膿菌陽性の患者、n (%)		199 (35.3)	203 (34.8)	205 (35.7)
BSIスコア[c)]、平均値±SD		7.1±3.61	7.1±3.50	7.1±3.62
BSIスコア区分、n (%)	4以上	148 (26.3)	136 (23.3)	150 (26.1)
	5以上8以下	220 (39.1)	275 (47.2)	239 (41.6)
	9以上	195 (34.6)	168 (28.8)	182 (31.7)
	欠損	0	4 (0.7)	4 (0.7)
QOL-B呼吸器症状ドメインスコア（成人）[d)]、平均値±SD		60.03±16.810	59.83±16.955	61.91±17.227

a）複数の人種を選択した患者
b）算出の対象となった症例数は、プラセボ群 177 例、本剤 10 mg 群 151 例、本剤 25 mg 群 152 例
c）算出の対象となった症例数は、プラセボ群 563 例、本剤 10 mg 群 579 例、本剤 25 mg 群 571 例
d）算出の対象となった症例数は、プラセボ群 487 例、本剤 10 mg 群 488 例、本剤 25 mg 群 497 例
BMI：体格指数、BSI：気管支拡張症重症度指数、COPD：慢性閉塞性肺疾患、PEx：呼吸器疾患増悪、SD：標準偏差

■患者背景（日本人集団）

		プラセボ群（n=29）	本剤25 mg群（n=28）
年齢（歳）、平均値±SD		64.3±10.91	68.0±10.70
年齢区分、n (%)	18歳以上65歳未満	15 (51.7)	7 (25.0)
	65歳以上	14 (48.3)	21 (75.0)
	75歳以上	5 (17.2)	9 (32.1)
性別、n (%)	女性	18 (62.1)	14 (50.0)
喫煙歴	過去の喫煙者、n (%)	15 (51.7)	9 (32.1)
	箱数×年数[a)]、平均値±SD	23.4±25.68	15.6±20.27
BMI（kg/m^2）、平均値±SD		21.12±3.622	21.84±2.844
過去12ヵ月間のPEx発生回数、n (%)	3回未満	17 (58.6)	18 (64.3)
	3回以上	12 (41.4)	10 (35.7)
過去24ヵ月間にPExにより入院した患者、n (%)		10 (34.5)	10 (35.7)
吸入ステロイド薬を使用している患者、n (%)		7 (24.1)	9 (32.1)
抗菌薬の長期投与患者、n (%)	抗菌薬処方あり	23 (79.3)	21 (75.0)
	マクロライド系抗菌薬	23 (79.3)	21 (75.0)
	吸入抗菌薬	1 (3.4)	0
	その他	1 (3.4)	0
気管支拡張薬投与後のFEV_1	平均値±SD (L)	1.7±0.5	2.0±0.7
	平均値±SD (予測値%)	79.6±25.1	98.9±29.2
COPDの病歴あり、n (%)		1 (3.4)	0
喘息の病歴あり、n (%)		4 (13.8)	9 (32.1)
好酸球数300 /mm^{3}以上、n (%)		2 (6.9)	7 (25.0)
喀痰培養における緑膿菌陽性の患者、n (%)		14 (48.3)	13 (46.4)
BSIスコア、平均値±SD		8.4±4.09	8.3±3.97
BSIスコア区分、n (%)	4以下	7 (24.1)	6 (21.4)
	5以上8以下	8 (27.6)	10 (35.7)
	9以上	14 (48.3)	12 (42.9)
QOL-B呼吸器症状ドメインスコア(成人)[b)]、平均値±SD		61.33±11.931	64.42±14.409

a）算出の対象となった患者数は、ブリヌスプリ 25 mg 群 7 例、プラセボ群 15 例
b）算出の対象となった患者数は、ブリヌスプリ 25 mg 群 28 例、プラセボ群 28 例
SD：標準偏差、BMI：体格指数、PEx：呼吸器疾患増悪、FEV_1：1 秒量、COPD：慢性閉塞性肺疾患、QOL-B：QOLに関する質問票-気管支拡張症、BSI：気管支
拡張症重症度指数

■有効性

プラセボ群との比較で、本剤 10 mg 群及び 25 mg 群は主要評価項目（Family 1）について有意差が認められ、副次評価項目の 1 項目目（Family 2：初回の PEx までの時間）、2 項目目（Family 3：52 週間におけるレスポンダー率）も本剤の両投与群で有意差が認められた。しかし、3 項目目（Family 4：52 週時における気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量）は、本剤 10 mg 群で有意差が認められず、階層検定が停止した。また、4 項目（Family 5：重度の PEx の年間発生率）は、本剤 25 mg 群で有意差が認められず階層検定が停止した。

① **PEx の年間発生率（主要評価項目）**

PEx の年間発生率［95%信頼区間］は、本剤 25 mg 群 1.036［0.927, 1.157］、プラセボ群 1.286［1.158, 1.428］であった。プラセボ群に対する本剤 25mg 群の発生率の比［95%信頼区間］は 0.806［0.694, 0.936］であり、PEx の年間発生率を 19.4%有意に低下させ、プラセボ群に対する優越性が検証された（p=0.0046、調整後 p=0.0048、負の二項モデル）。

PEx の年間発生率（主要評価項目、ITT）

項目	プラセボ群 （n=563）	本剤25 mg群 （n=575）
1 回以上の PEx 発生例、n (%)	324 (57.5)	288 (50.1)
PEx を発生した被験者数、n (%)		
0 回	239 (42.5)	287 (49.9)
1 回	145 (25.8)	146 (25.4)
2 回	88 (15.6)	67 (11.7)
3 回以上	91 (16.2)	75 (13.0)
PEx 発生回数の合計（回）	669	554
1 年あたりの追跡した被験者の合計（人年）[a)]	509.02	526.22
年間発生率 [95% CI][b)]	1.286 [1.158, 1.428]	1.036 [0.927, 1.157]
プラセボ群に対する発生率の比 [95% CI][b)]	―	0.806 [0.694, 0.936] p=0.0046 調整後 p=0.0048
PEx 期間の合計（日）[c)]	9,094	7,362
n	669	554
平均値（SD）	13.6 (10.28)	13.3 (13.18)
中央値（最小値～最大値）	10.0（1～113）	10.0（1～202）

前の PEx 終了日と次の PEx 開始日の間には少なくとも 2 週間（14 日間）の経過を必要とした（2 週間未満の場合は、両方の PEx を同一の PEx とみなした）。

リスク期間は、52 週目の日付／早期治験中止日－無作為化日＋1 から PEx の日数の合計（PEx の終了日－PEx の開始日＋1）を減じた日数として算出した。割合は、投与群ごとに解析対象集団の被験者総数を分母として算出した。

a）追跡した被験者の合計（人年）は、投与群ごとに追跡したすべての被験者を年単位で合計して算出した。

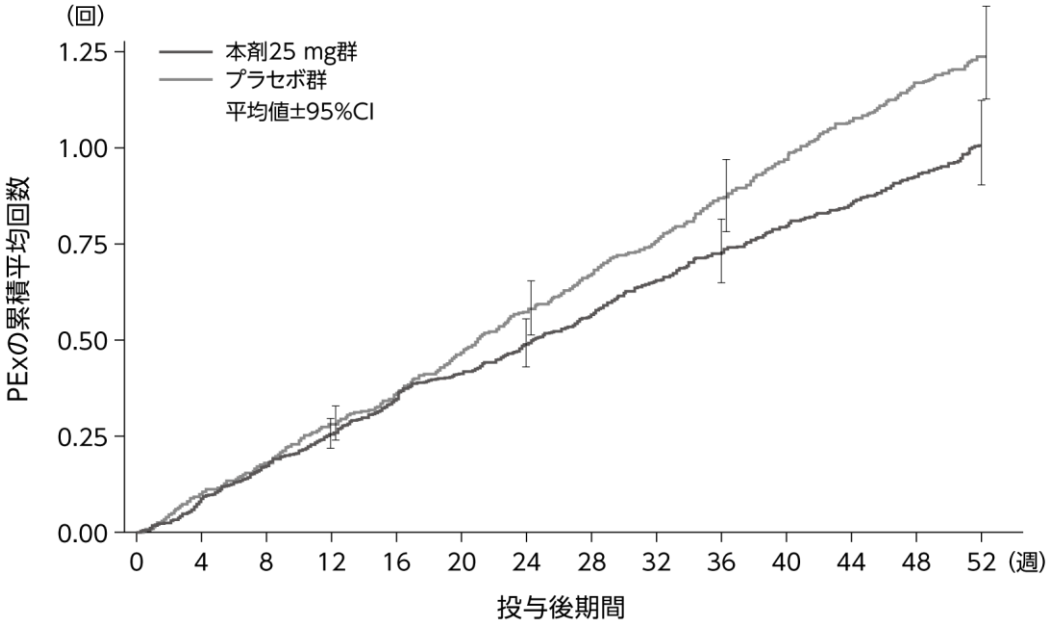
b）PEx の合計は、投与群、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌の状態（陽性／陰性）、過去 12 ヵ月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）、層別化の地域（北米／欧州／日本／その他の地域）及び年齢群（成人／青少年）を含む負の二項モデルに基づいて解析した。発生率及び発生率の比の標準誤差には、robust (empirical) sandwich estimator を用いた。

c）投与後 52 週時点で終了しなかった PEx は、52 週時の来院日を PEx 終了日とした。

リスク期間（対数スケール）はオフセットとした。

CI：信頼区間、ITT：intent-to-treat、PEx：呼吸器疾患増悪、SD：標準偏差

投与後 52 週時までの PEx の累積平均回数（ITT）



観察患者数

本剤25 mg群	575	572	568	566	563	552	550	543	540	537	528	523	520	515
プラセボ群	563	562	556	551	547	544	539	534	529	522	519	509	507	499

② 初回の **PEx** までの時間（副次評価項目）

初回の PEx までの時間の中央値［95%信頼区間］は、本剤 25 mg 群で 50.7 週間［37.6 週間, 推定不能］、プラセボ群で 36.7 週間［31.1, 41.4 週間］であった。本剤 25 mg 群のプラセボ群に対するハザード比［95%信頼区間］は、0.825［0.703, 0.968］であり、プラセボ群と比較して、本剤 25 mg 群は初回の PEx までの時間を有意に延長した（p=0.0182、調整後 p=0.0364、Cox 比例ハザードモデル）。

初回の PEx までの時間（副次評価項目、ITT）

項目		プラセボ群 （n=563）	本剤25 mg群 （n=575）
1 回以上の PEx 発生例、n (%)		324 (57.5)	288 (50.1)
52 週時における PEx 非発生例、n (%)		200 (35.5)	253 (44.0)
52 週時より前の PEx 非発生例、n (%)		39 (6.9)	34 (5.9)
52 週時の治療失敗率 a)、点推定値 [95% CI]		0.6 [0.6, 0.6]	0.5 [0.5, 0.6]
初回の PEx までの時間（週）a)、中央値 [95% CI] ハザード比 [95% CI]b)		36.7 [31.1, 41.4] —	50.7 [37.6, NE] 0.825 [0.703, 0.968] p=0.0182 調整後 p=0.0364
生存確率 [95% CI]	12 週時	0.8 [0.7, 0.8]	0.8 [0.7, 0.8]
	24 週時	0.6 [0.6, 0.6]	0.6 [0.6, 0.7]
	36 週時	0.5 [0.5, 0.5]	0.5 [0.5, 0.6]
	52 週時	0.4 [0.4, 0.4]	0.5 [0.4, 0.5]

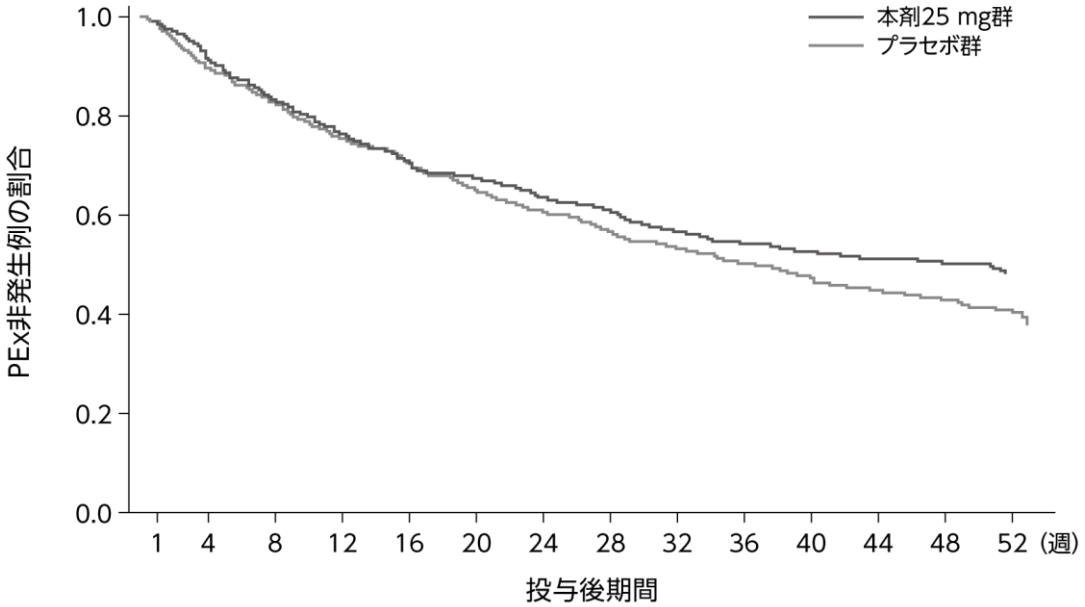
a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

b）ハザード比は、治療効果、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌の状態（陽性／陰性）、過去 12 ヵ月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）、層別化の地域（北米／欧州／日本／その他の地域）、年齢群（成人／青少年）を含む Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。共分散行列の推定には robust sandwich estimator を用いた。ハザード比＜1.0 は、プラセボ群と比較して本剤 25 mg 群の平均リスクが低く、PEx までの期間が長いことを示す。

注）初回の PEx までの時間は、無作為割付け日から最初に PEx が確認された日までの時間（日）と定義した。

CI：信頼区間、ITT：intent-to-treat、NE：推定不能、PEx：呼吸器疾患増悪

初回の PEx までの時間（ITT）



③ **52 週間におけるレスポンダー率（副次評価項目）**

52 週間におけるレスポンダー（PEx の発生がなかった被験者）の割合は、本剤 25 mg 群で 48.5%、プラセボ群で 40.3%であった。プラセボ群に対する本剤 25 mg 群のオッズ比［Wald の 95%信頼区間］は 1.400［1.095, 1.792］であり、52 週間におけるレスポンダー率はプラセボ群と比較して本剤 25 mg 群において有意に高かった（p=0.0074、調整後 p=0.0364、ロジスティック回帰モデル）。

52 週間におけるレスポンダー率（副次評価項目、ITT）

項目	プラセボ群 （n=563）	本剤25 mg群 （n=575）
レスポンダー[a)]、n (%)	226.7 (40.3)	278.7 (48.5)
ノンレスポンダー[a)]、n (%)	336.3 (59.7)	296.3 (51.5)
1 回以上の PEx 発生例（補完前）、n (%)	324 (57.5)	288 (50.1)
群間比較：本剤 25 mg 群 vs プラセボ群 オッズ比 [Wald の 95%CI]	－	1.400 [1.095, 1.792] p=0.0074 調整後 p=0.0364

a）100 通りの補完によるデータセットの平均

52 週間の投与期間を完了し、かつ 52 週間の追跡期間中に独立判定による治験実施計画書で定義された PEx が認められなかった被験者をレスポンダーとみなした。52 週より前に打ち切られた被験者で PEx を発生しなかった場合は 365 日以上に補完し、レスポンダーとみなした。

投与群、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌の状態（陽性／陰性）、過去 12 ヵ月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）、層別化の地域（北米／欧州／日本／その他の地域）、年齢群（成人／青少年）を効果として含む 100 のロジスティック回帰モデルに基づいて解析した。パラメータ推定値は Rubin の法則を用いて結合し、オッズ比を示すために指数変換した。

CI：信頼区間、ITT：intent-to-treat、PEx：呼吸器疾患増悪

④ **52 週時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（副次評価項目）**

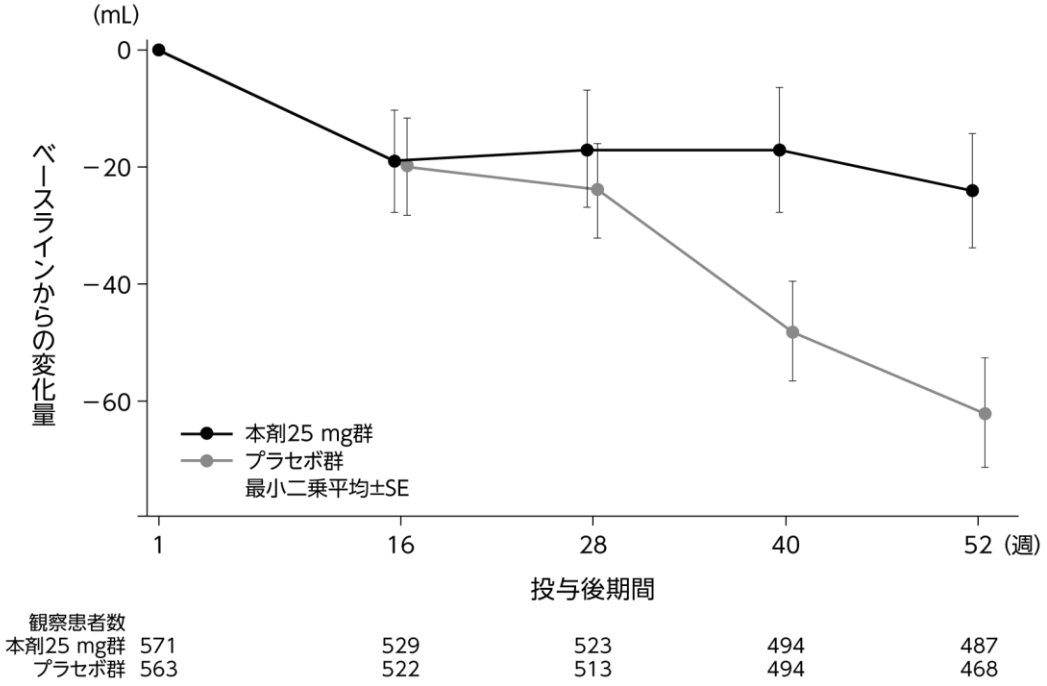
52 週時における気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均±標準誤差は、本剤 25 mg 群で−24±9.9 mL、プラセボ群で−62±9.4 mL であった。本剤 25 mg 群とプラセボ群との差の最小二乗平均±標準誤差は 38±13.6 mL であり、気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して本剤 25 mg 群において有意に少なかった（p=0.0054、調整後 p=0.0364、線形反復測定モデル）。

52 週時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（副次評価項目、ITT）

項目	プラセボ群 （n=563）	本剤25 mg群 （n=575）
モデルに含まれた被験者数	539	551
52 週時における FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）		
最小二乗平均±SE	−62±9.4	−24±9.9
本剤 25 mg 群 vs プラセボ群		
差の最小二乗平均±SE	−	38±13.6
[95% CI]	−	[11, 65] p=0.0054 調整後 p=0.0364

投与群、来院日、投与群と来院日の交互作用、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌の状態（陽性／陰性）、過去 12 ヵ月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）、層別化の地域（北米／欧州／日本／その他の地域）、年齢群（成人／青少年）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とする線形反復測定モデルに基づいて解析した。分散−共分散構造は、robust sandwich variance estimator を行う複合対称とした。
ベースラインは、治験薬の初回投与前の最新の測定値である（最善の努力により測定した非欠測評価）。
CI：信頼区間、FEV_1：1 秒量、ITT：intent-to-treat、PEx：呼吸器疾患増悪、SE：標準誤差

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（ITT）



⑤ 重度の **PEx** の年間発生率（副次評価項目）

重度の PEx（抗菌薬の静脈内投与及び／又は入院が必要となった PEx と定義）の年間発生率［95%信頼区間］は、本剤 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。プラセボ群と比較した本剤 25 mg 群の発生率の比［95%信頼区間］は 0.740［0.515, 1.062］であった（p=0.1025、名目上の p 値、負の二項モデル）。本剤 25 mg 群においてプラセボ群に対する有意差は認められなかった。以上をもって、本剤 25 mg 群におけるすべての検定手順は、事前に定めた計画に従い終了した。

重度の PEx の年間発生率（副次評価項目、ITT）

項目	プラセボ群 （n=563）	本剤25 mg群 （n=575）
1 回以上の重度の PEx 発生例、n (%)	76 (13.5)	63 (11.0)
重度の PEx 発生例数、n (%)		
0 回	487 (86.5)	512 (89.0)
1 回	53 (9.4)	49 (8.5)
2 回	16 (2.8)	12 (2.1)
3 回以上	7 (1.2)	2 (0.3)
重度の PEx 発生回数の合計（回）	109	80
1 年あたりの追跡した被験者の合計（人年）[a)]	527.71	541.71
年間発生率 [95% CI][b)]	0.185 [0.142, 0.242]	0.137 [0.105, 0.179]
プラセボ群に対する発生率の比 [95% CI][b)]	－	0.740 [0.515, 1.062]
重度の PEx 期間の合計（日）[c)]	2,267	1,703
n	109	80
平均値（SD）	20.8 (16.04)	21.3 (19.74)
中央値（最小値～最大値）	16.0（3～113）	15.0（4～138）

前の重度の PEx 終了日と次の重度 PEx 開始日の間には少なくとも 2 週間（14 日間）の経過を必要とした（2 週間未満の場合は、両方の重度の PEx を同一の重度の PEx とみなした）。

リスク期間は、52 週目の日付／早期治験中止日－無作為化日＋1 から重度の PEx を経験した日数の合計（重度の PEx の終了日－重度の PEx の開始日＋1）を減じた日数として計算した。割合は、投与群ごとに解析対象集団の被験者総数を分母として算出した。

a）追跡した被験者の合計（人年）は、投与群ごとに追跡したすべての被験者を年単位で合計して算出した。

b）重度の PEx の合計は、投与群、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌の状態（陽性／陰性）、過去 12 ヵ月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）、層別化の地域（北米／欧州／日本／その他の地域）及び年齢群（成人／青少年）を含む負の二項モデルに基づいて解析した。発生率及び発生率の比の標準誤差には、robust (empirical) sandwich estimator を用いた。

c）投与後 52 週時点で終了しなかった重度の PEx は、52 週時の来院日を重度の PEx 終了日とした。

リスク期間（対数スケール）はオフセットとした。

CI：信頼区間、ITT：intent-to-treat、PEx：呼吸器疾患増悪、SD：標準偏差

⑥ **52 週時における 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）（副次評価項目）**

52 週時における QOL-B 呼吸器症状ドメインスコア（スコアが高いほど呼吸器症状が少ない）のベースラインからの変化量の最小二乗平均±標準誤差は、本剤 25 mg 群 8.6±0.8、プラセボ群 4.8±0.8 であった。本剤 25 mg 群とプラセボとの差の最小二乗平均±標準誤差は 3.8±1.1 であった（名目上の p=0.0004、線形反復測定モデル）。

本剤 25 mg 群は「重度の PEx の年間発生率」に有意差が認められなかったことにより、統計学的検定を行わなかった。

52 週時における 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）（副次評価項目、ITT）

項目	プラセボ群（n=555）	本剤25 mg群（n=559）
モデルに含まれた被験者数	486	495
52 週時における 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		
最小二乗平均±SE	4.8±0.8	8.6±0.8
本剤 25 mg 群 vs プラセボ群		
差の最小二乗平均±SE	－	3.8±1.1
[95% CI]	－	[1.7, 5.9]

投与群、来院日、投与群と来院日の交互作用、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌の状態（陽性／陰性）、過去 12 ヵ月間の PEx 回数（2 回／3 回以上）、層別化の地域（北米／欧州／日本／その他の地域）を固定効果、ベースライン値を共変量とする線形反復測定モデルに基づいて解析した。分散–共分散構造は、robust sandwich variance estimator を行う複合対称とした。

ベースラインは、治験薬の初回投与前の最新の測定値である。

CI：信頼区間、ITT：intent-to-treat、PEx：呼吸器疾患増悪、QOL-B：QOL に関する質問票－気管支拡張症、SE：標準誤差

⑦ **PEx の年間発生率（成人被験者）（主要評価項目・サブグループ解析、日本人集団）**

PEx の年間発生率［95%CI］は、本剤 25 mg 群で 0.388 [0.196, 0.765]、プラセボ群で 1.198［0.727, 1.976］であった。プラセボ群に対する発生率の比［95%CI］は、本剤 25 mg 群で 0.323［0.140, 0.746］であった。

PEx の年間発生率（成人被験者）（主要評価項目、日本人集団）

項目	プラセボ群（n=29）	本剤25 mg群（n=28）
1 回以上の PEx 発生例、n(%)	15 (51.7)	8 (28.6)
PEx 発生回数の合計（回）	32	11
1 年あたりの追跡した患者の合計（人年）[a)]	26.41	27.21
年間発生率 [95%CI] [b)]	1.198 [0.727, 1.976]	0.388 [0.196, 0.765]
プラセボ群に対する発生率の比 [95%CI] [b)]	－	0.323 [0.140, 0.746]

前の PEx 終了日と次の PEx 開始日の間には少なくとも 2 週間（14 日間）の経過を必要とした（2 週間未満の場合は、両方の PEx を同一の PEx とみなした）。

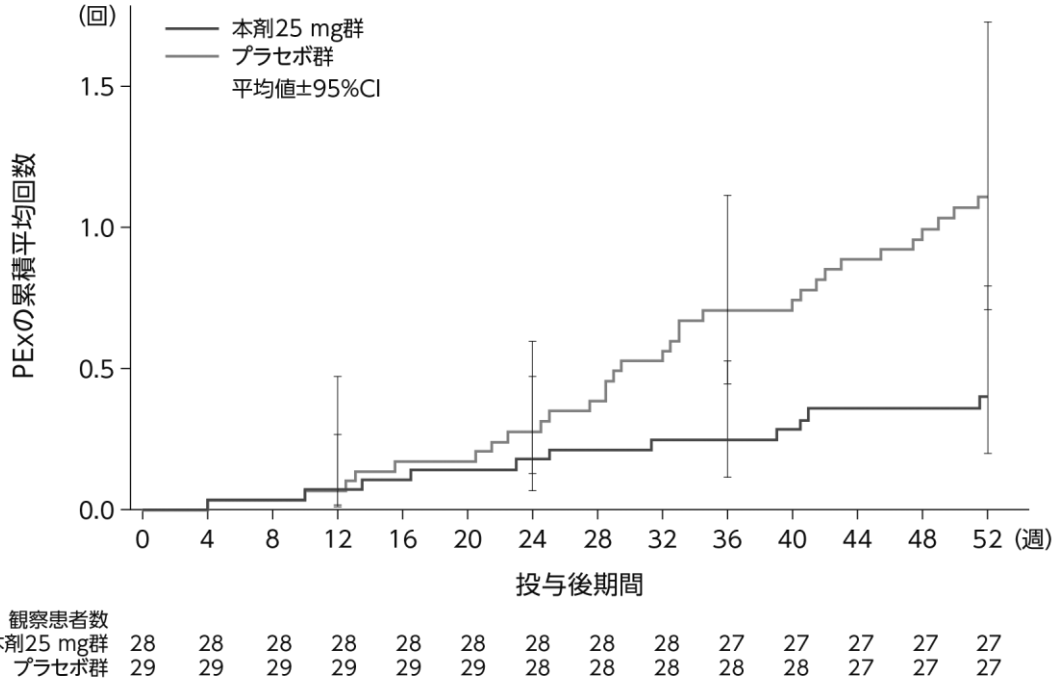
リスク期間は、52 週目の日付／早期治験中止日－無作為化日＋1 から PEx の日数の合計（PEx の終了日－PEx の開始日＋1）を減じた日数として算出した。割合は、投与群ごとに解析対象集団の患者総数を分母として算出した。

a）追跡した患者の合計（人年）は、投与群ごとに追跡したすべての患者を年単位で合計して算出した。

b）PEx 発生回数の合計は、投与群、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌の状態（陽性／陰性）及び過去 12 ヵ月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）を含む負の二項モデルに基づいて解析した。発生率及び発生率の比の SE には、robust（empirical）sandwich estimator を用いた。

リスク期間（対数スケール）はオフセットとした。

投与後 52 週時までの PEx の累積平均回数（成人被験者）（主要評価項目、日本人集団）



⑧ 初回の **PEx** までの時間（成人被験者）（副次評価項目・サブグループ解析、日本人集団）

初回の PEx までの時間の中央値［95%CI］は、本剤 25 mg 群で推定不能（NE）※［NE, NE］、プラセボ群で 40.1 週間［28.1 週間, NE］であった。プラセボ群に対するハザード比［95%CI］は、本剤 25 mg 群で 0.483［0.199, 1.174］であった。

※試験期間中に PEx が発生した患者数が少なかったため。

初回の PEx までの時間（成人被験者）（副次評価項目、日本人集団）

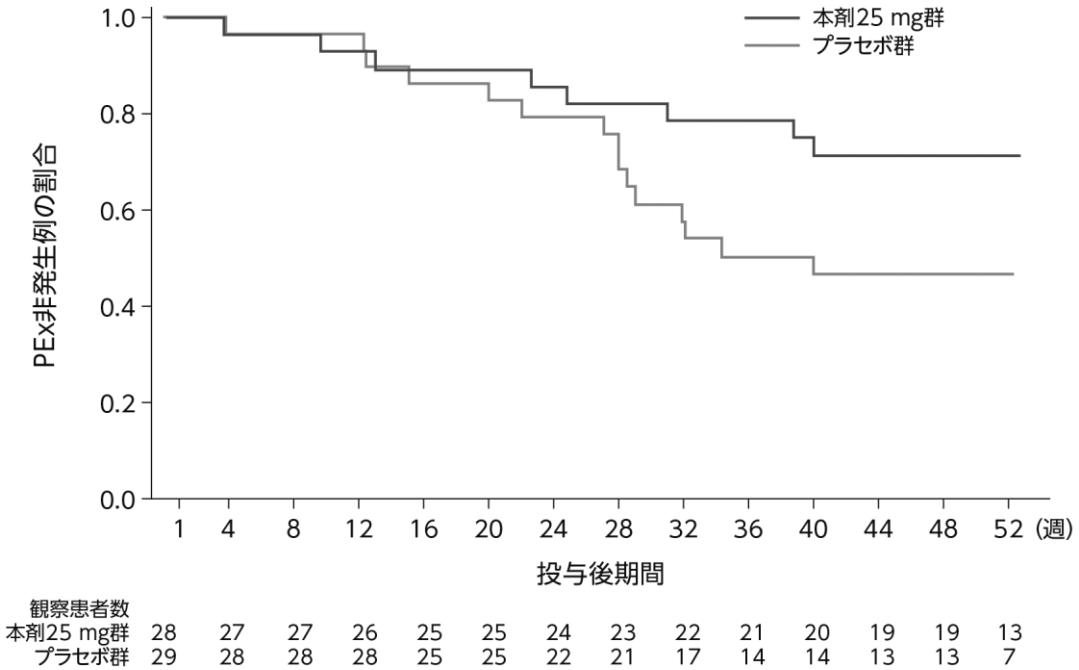
項目		プラセボ群 (n=29)	本剤25 mg群 (n=28)
1 回以上の PEx 発生例、n(%)		15 (51.7)	8 (28.6)
52 週時における PEx 非発生例、n(%)		13 (44.8)	19 (67.9)
52 週時より前の PEx 非発生例、n(%)		1 (3.4)	1 (3.6)
52 週時の治療失敗率 a)、点推定値 [95% CI]		0.5 [0.4, 0.7]	0.3 [0.2, 0.5]
初回の PEx までの時間（週）a)、中央値 [95% CI] ハザード比 [95% CI] b)		40.1 [28.1, NE] —	NE [NE, NE] 0.483 [0.199, 1.174]
生存確率 [95% CI]	12 週時	1.0 [0.8, 1.0]	0.9 [0.7, 1.0]
	24 週時	0.8 [0.6, 0.9]	0.9 [0.7, 1.0]
	36 週時	0.5 [0.3, 0.7]	0.8 [0.6, 0.9]
	52 週時	0.5 [0.3, 0.6]	0.7 [0.5, 0.8]

a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

b）ハザード比は、治療効果、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌の状態（陽性／陰性）、過去 12 ヵ月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）を含む Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。共分散行列の推定には robust sandwich estimator を用いた。ハザード比＜1.0 は、プラセボ群と比較して本剤 25 mg 群の平均リスクが低く、PEx までの期間が長いことを示す。

注）初回の PEx までの時間は、無作為割付け日から最初に PEx が確認された日までの時間（日）と定義した。

初回の PEx までの時間（成人被験者）（副次評価項目、日本人集団）



⑨ 52 週間におけるレスポンダー率（成人被験者）（副次評価項目・サブグループ解析、日本人集団）

52 週間におけるレスポンダー（PEx の発生がなかった患者）の割合は、本剤 25 mg 群で 71.2%、プラセボ群で 47.6%であった。プラセボ群に対するオッズ比［Wald の 95%CI］は、本剤 25 mg 群で 2.772［0.886, 8.666］であった。

52 週間におけるレスポンダー率（成人被験者）（副次評価項目、日本人集団）

項目	プラセボ群 (n=29)	本剤25 mg群 (n=28)
レスポンダー[a)]、n(%)	13.8 (47.6)	19.9 (71.2)
ノンレスポンダー[a)]、n(%)	15.2 (52.4)	8.1 (28.8)
1 回以上の PEx 発生例（補完前）、n(%)	15 (98.7)	8 (98.8)
群間比較：本剤 25 mg 群 vs プラセボ群 オッズ比 [Wald の 95% CI]	－	2.772 [0.886, 8.666]

a）100 通りの補完によるデータセットの平均

52 週間の投与期間を完了し、かつ 52 週間の追跡期間中に独立判定委員会による治験実施計画書で定義された PEx が認められなかった患者をレスポンダーとみなした。52 週より前に打ち切られた患者で PEx を発生しなかった場合は 365 日以上に補完し、レスポンダーとみなした。

投与群、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌の状態（陽性／陰性）、過去 12 ヵ月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）を効果として含む 100 のロジスティック回帰モデルに基づいて解析した。パラメータ推定値は Rubin の法則を用いて結合し、オッズ比を示すために指数変換した。

⑩ 52 週時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（成人被験者）（副次評価項目・サブグループ解析、日本人集団）

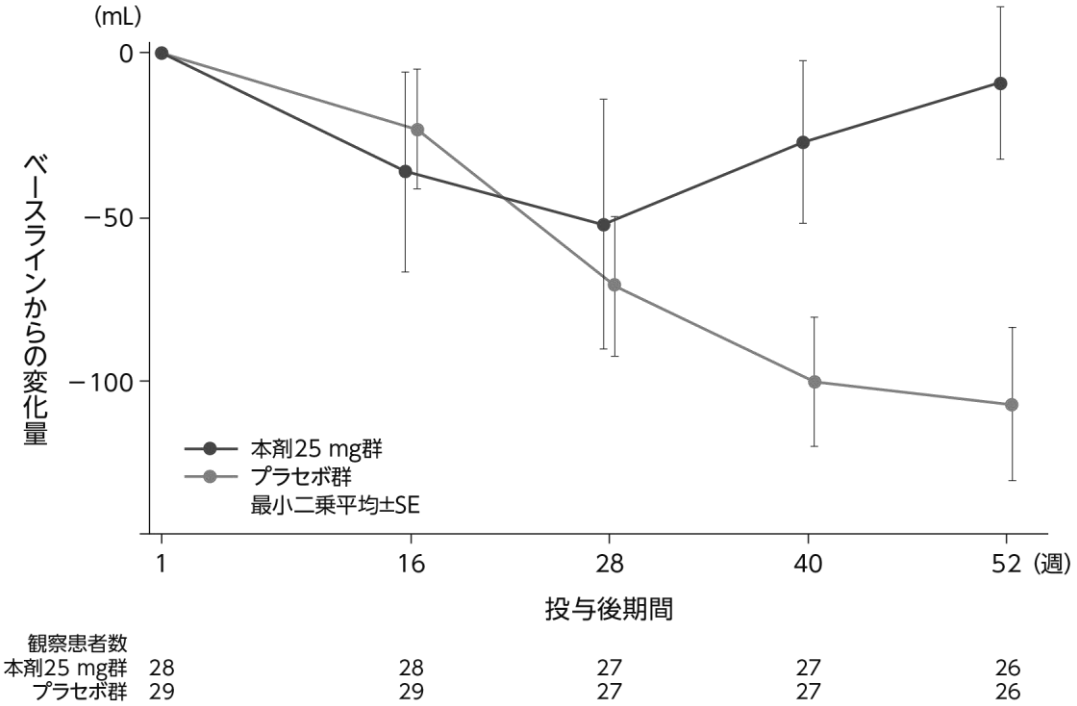
52 週時における気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均±SE は、本剤 25 mg 群で−9±23.2 mL、プラセボ群で−107±23.2 mL であった。プラセボ群との差の最小二乗平均±SE は、本剤 25 mg 群で 97±33.0 mL であった。

52 週時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（成人被験者）（副次評価項目、日本人集団）

項目	プラセボ群（n=29）	本剤25 mg群（n=28）
モデルに含まれた被験者数	29	28
52 週時における FEV_1 のベースラインからの変化量（mL）		
最小二乗平均±SE	−107±23.2	−9±23.2
本剤 25 mg 群 vs プラセボ群		
差の最小二乗平均±SE	−	97±33.0
[95% CI]	−	[32, 162]

投与群、来院日、投与群と来院日の交互作用、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌の状態（陽性／陰性）、過去 12 ヵ月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）を固定効果とし、ベースライン値を共変量とする線形反復測定モデルに基づいて解析した。分散–共分散構造は、robust sandwich variance estimator を行う複合対称とした。ベースラインは、治験薬の初回投与前の最新の測定値である（最善の努力により測定した非欠測評価）。

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（成人被験者）（副次評価項目、日本人集団）



⑪ 重度の PEx の年間発生率（成人被験者）（副次評価項目・サブグループ解析、日本人集団）

重度の PEx（抗菌薬の静脈内投与及び／又は入院が必要となった PEx と定義）の年間発生率［95%CI］は、本剤 25 mg 群で 0.098［0.025, 0.393］、プラセボ群で 0.327［0.134, 0.793］であった。プラセボ群と比較した発生率の比［95%CI］は、本剤 25 mg 群で 0.301［0.056, 1.622］であった。

重度の PEx の年間発生率（成人被験者）（副次評価項目、日本人集団）

項目	プラセボ群 （n=29）	本剤25 mg群 （n=28）
1 回以上の重度の PEx 発生例、n (%)	5 (17.2)	2 (7.1)
重度の PEx 発生例数、n (%)		
0 回	24 (82.8)	26 (92.9)
1 回	3 (10.3)	1 (3.6)
2 回	1 (3.4)	1 (3.6)
3 回以上	1 (3.4)	0
重度の PEx 発生回数の合計（回）	9	3
1 年あたりの追跡した被験者の合計（人年）[a)]	27.32	27.36
年間発生率 [95% CI][b)]	0.327 [0.134, 0.793]	0.098 [0.025, 0.393]
プラセボ群に対する発生率の比 [95% CI][b)]	－	0.301 [0.056, 1.622]

前の重度の PEx 終了日と次の重度の PEx 開始日の間には少なくとも 2 週間（14 日間）の経過を必要とした（2 週間未満の場合は、両方の重度の PEx を同一の重度の PEx とみなした）。
リスク期間は、52 週目の日付／早期治験中止日－無作為化日＋1 から重度の PEx を経験した日数の合計（重度の PEx の終了日－重度の PEx の開始日＋1）を減じた日数として計算した。割合は、投与群ごとに解析対象集団の患者総数を分母として算出した。
a）追跡した患者の合計（人年）は、投与群ごとに追跡したすべての患者を年単位で合計して算出した。
b）重度の PEx 発生回数の合計は、投与群、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌の状態（陽性／陰性）及び過去 12 ヵ月間の PEx 回数（3 回未満／3 回以上）を含む負の二項モデルに基づいて解析した。発生率及び発生率の比の SE には、robust (empirical) sandwich estimator を用いた。
リスク期間（対数スケール）はオフセットとした。

⑫ 52 週時における 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）（副次評価項目・サブグループ解析、日本人集団）

52 週時における QOL-B 呼吸器症状ドメインスコア（スコアが高いほど呼吸器症状が少ない）のベースラインからの変化量の最小二乗平均±SE は、本剤 25 mg 群で 5.0±2.0、プラセボ群で−2.4±2.7 であった。プラセボ群との差の最小二乗平均±SE は、本剤 25 mg 群で 7.4±3.4 であった。

52 週時における 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）（副次評価項目、日本人集団）

項目	プラセボ群 （n=29）	本剤25 mg群 （n=28）
モデルに含まれた被験者数	28	28
52 週時における 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		
最小二乗平均±SE	−2.4±2.7	5.0±2.0
本剤 25 mg 群 vs プラセボ群		
差の最小二乗平均±SE	－	7.4±3.4
[95% CI]	－	[0.7, 14.1]

投与群、来院日、投与群と来院日の交互作用、スクリーニング来院時の喀痰検体の緑膿菌の状態（陽性／陰性）、過去 12 ヵ月間の PEx 回数（2 回／3 回以上）を固定効果、ベースライン値を共変量とする線形反復測定モデルに基づいて解析した。分散–共分散構造は、robust sandwich variance estimator を行う複合対称とした。
ベースラインは、治験薬の初回投与前の最新の測定値である。

■安全性

安全性解析対象集団は、本剤 10 mg 群 582 例、本剤 25 mg 群 574 例、プラセボ群 563 例であり、副作用（治験薬投与と関連のある有害事象）は、それぞれ 72 例（12.4%）、85 例（14.8%）、73 例（13.0%）に発現した。主な副作用（いずれかの投与群で発現率 1.0%以上）は、過角化（本剤 10 mg 群 5 例［0.9%］、本剤 25 mg 群 13 例［2.3%］、プラセボ群 2 例［0.4%］、以下同順）、頭痛（7 例［1.2%］、10 例［1.7%］、8 例［1.4%］）、皮膚乾燥（4 例［0.7%］、7 例［1.2%］、0 例）、歯肉出血（7 例［1.2%］、1 例［0.2%］、2 例［0.4%］）、発疹（6 例［1.0%］、5 例［0.9%］、2 例［0.4%］）、歯肉痛（3 例［0.5%］、4 例［0.7%］、8 例［1.4%］）、悪心（2 例［0.3%］、2 例［0.3%］、6 例［1.1%］）であった。

死亡に至った有害事象は、本剤 10 mg 群 3 例（0.5%）、本剤 25 mg 群 4 例（0.7%）、プラセボ群 7 例（1.2%）で、すべて治験薬と関連なしと判定された。

重篤な有害事象は、本剤 10 mg 群 101 例（17.4%）、本剤 25 mg 群 97 例（16.9%）、プラセボ群 108 例（19.2%）であった。いずれかの投与群で発現率 2%以上の重篤な有害事象は、気管支拡張症（本剤 10 mg 群 47 例［8.1%］、本剤 25 mg 群 48 例［8.4%］、プラセボ群 67 例［11.9%］、以下同順）、肺炎（11 例［1.9%］、13 例［2.3%］、16 例［2.8%］）であった。重篤な副作用は、本剤 25 mg 群に発現した好酸球性肺炎 1 例であった（投与中止により消失）。

投与中止に至った有害事象は、本剤 10 mg 群 25 例（4.3%）、本剤 25 mg 群 22 例（3.8%）、プラセボ群 23 例（4.1%）であった。いずれかの投与群で 2 例以上認められた投与中止に至った有害事象は、本剤 25 mg 群で頭痛 3 例、気管支拡張症 2 例、咳嗽 2 例、COVID-19 2 例、悪心 2 例、疲労 2 例、プラセボ群で気管支拡張症 4 例、悪心 1 例であった。

日本人集団における副作用（治験薬投与と関連のある有害事象）は、本剤 10 mg 群で 2 例（6.7%）、本剤 25 mg 群で 6 例（21.4%）、プラセボ群で 6 例（20.7%）に発現した。本剤 10 mg 群における副作用の内訳は、頭痛が 2 例（6.7%）、歯肉出血が 1 例（3.3%）であった。本剤 25 mg 群における副作用の内訳は、過角化が 2 例（7.1%）、頭痛、湿疹、発疹、赤血球数減少、腎機能障害が各 1 例（3.6%）であった。プラセボ群における副作用の内訳は、アトピー性皮膚炎、うっ滞性皮膚炎、末梢性ニューロパチー、歯肉障害、悪心、歯周病、好酸球数増加が各 1 例（3.4%）であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 10 mg 群で肺炎及び気管支拡張症 1 例、本剤 25 mg 群で肝機能異常、過角化各 1 例、プラセボ群で好酸球数増加 1 例であった。

日本人集団では、死亡及び重篤な副作用はみられなかった。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ジペプチジルペプチダーゼ 1（DPP1）阻害薬

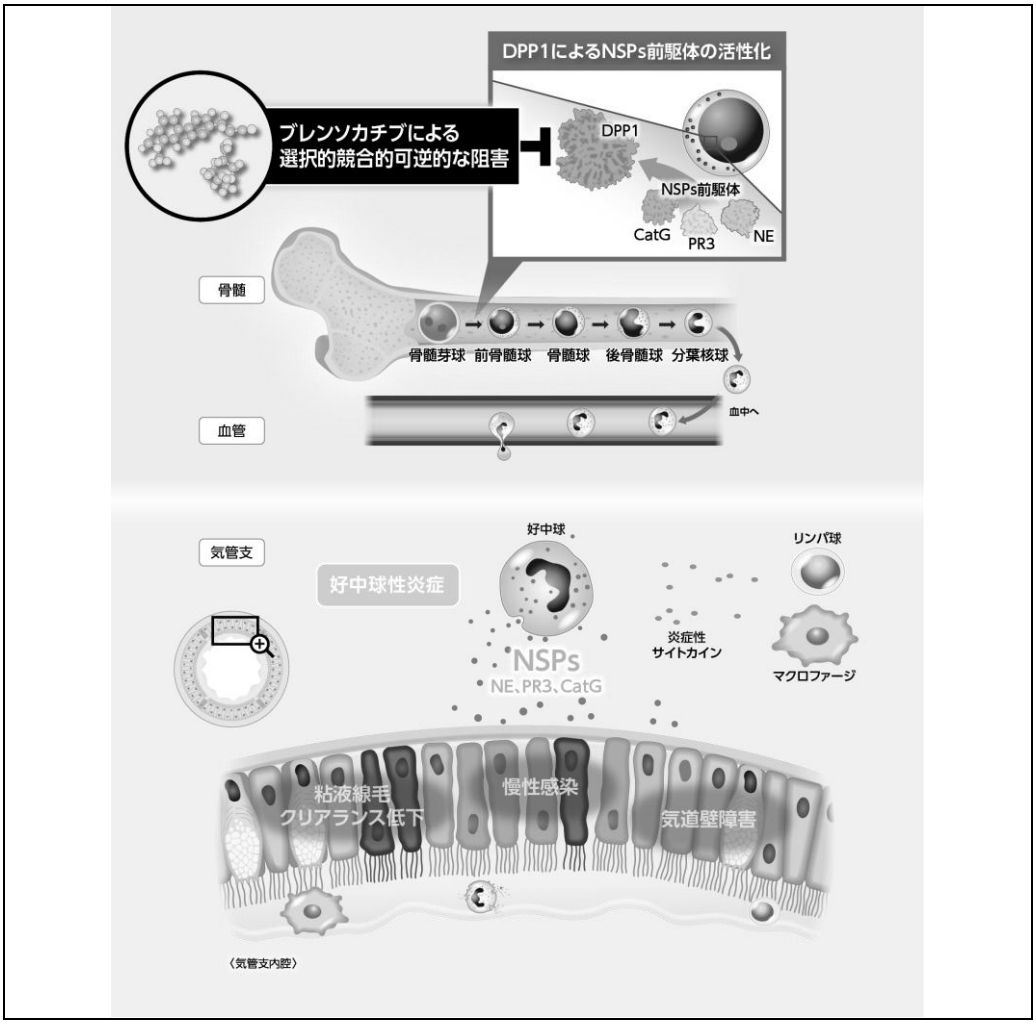
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ブレンソカチブは、DPP1 の競合的かつ可逆的な選択的阻害薬（IC_{50}：17.1 nmol/L）であり、好中球エラスターゼ（NE）、カテプシン G（CatG）、プロテイナーゼ 3（PR3）を含む好中球セリンプロテアーゼ（NSPs）の活性を低下させる。DPP1 を阻害することによって、骨髄での好中球の成熟過程における炎症促進性 NSPs の活性化が抑制される。その結果、非嚢胞性線維症性気管支拡張症の病態進行を抑えることが期待される。

ブレンソカチブの作用機序 [18-21]



監修：大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学 教授 熊ノ郷 淳先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験 [22)]

① ヒト DPP 酵素活性を阻害する効力

ブレンソカチブは、無細胞系及び不死化細胞を用いたアッセイにおいて、DPP1 活性を濃度依存的に阻害した。無細胞系 DPP1 酵素アッセイでは、酵素活性が完全に阻害され（平均 E_{max}：101%）、平均 50%阻害濃度（IC_{50}）の負の対数（pIC_{50}）は 8.35 であった。一方、U937 細胞アッセイの pIC_{50} は 8.37 であったが、部分的にのみ阻害された（平均 E_{max}：66%）。

単離した酵素及び細胞を用いたアッセイにおけるブレンソカチブの DPP1 阻害作用

アッセイ	n	pIC_{50}（平均値±SEM）	IC_{50}（nM）	E_{max}（%）（平均値±SEM）
rhDPP1（無細胞系）	10	8.35±0.08	4.47	101±0.3
U937 細胞	14	8.37±0.04	4.26	66±3.1

DPP1：ジペプチジルペプチダーゼ 1、E_{max}：最大効果、IC_{50}：50%阻害濃度、rhDPP1：組換え型ヒト DPP1 酵素、pIC_{50}：IC_{50} の負の対数、SEM：平均値の標準誤差

方法：ヒト DPP1 に対するブレンソカチブの阻害作用について、無細胞系の rhDPP1 及び DPP1 を発現するヒト単球系細胞株 U937（不死化細胞）を用いて評価した。

② NSP 活性に対する阻害作用及び有効性

in vitro で分化したヒト好中球において、ブレンソカチブは DPP1 活性を濃度依存的に阻害し、平均 pIC_{50} は 6.85 であった。NE、PR3 及び CatG 活性は完全かつ濃度依存的に低下し、平均 pIC_{50} はそれぞれ 7.21、6.68 及び 6.94 であった。

ヒト初代好中球前駆細胞におけるブレンソカチブの DPP1 活性及び NSP 活性に対する影響

プロテアーゼ	pIC_{50}（平均値±SEM）	IC_{50}（nM）
DPP1	6.85±0.45	141.3
好中球エラスターゼ（NE）	7.21±0.14	61.6
プロテイナーゼ 3（PR3）	6.68±0.11	208.9
カテプシン G（CatG）	6.94±0.18	114.8

n=4

DPP1：ジペプチジルペプチダーゼ 1、IC_{50}：50%阻害濃度、NSP：好中球セリンプロテアーゼ、pIC_{50}：IC_{50} の負の対数、SEM：平均値の標準誤差

方法：ヒト初代骨髄細胞に由来する $CD34^{+}$前駆細胞を *in vitro* で 7 日間にわたり好中性顆粒球に分化させ、ブレンソカチブの DPP1 活性に対する直接作用と DPP1 阻害による主要な NSP（NE、PR3、CatG）活性への下流作用を評価した。

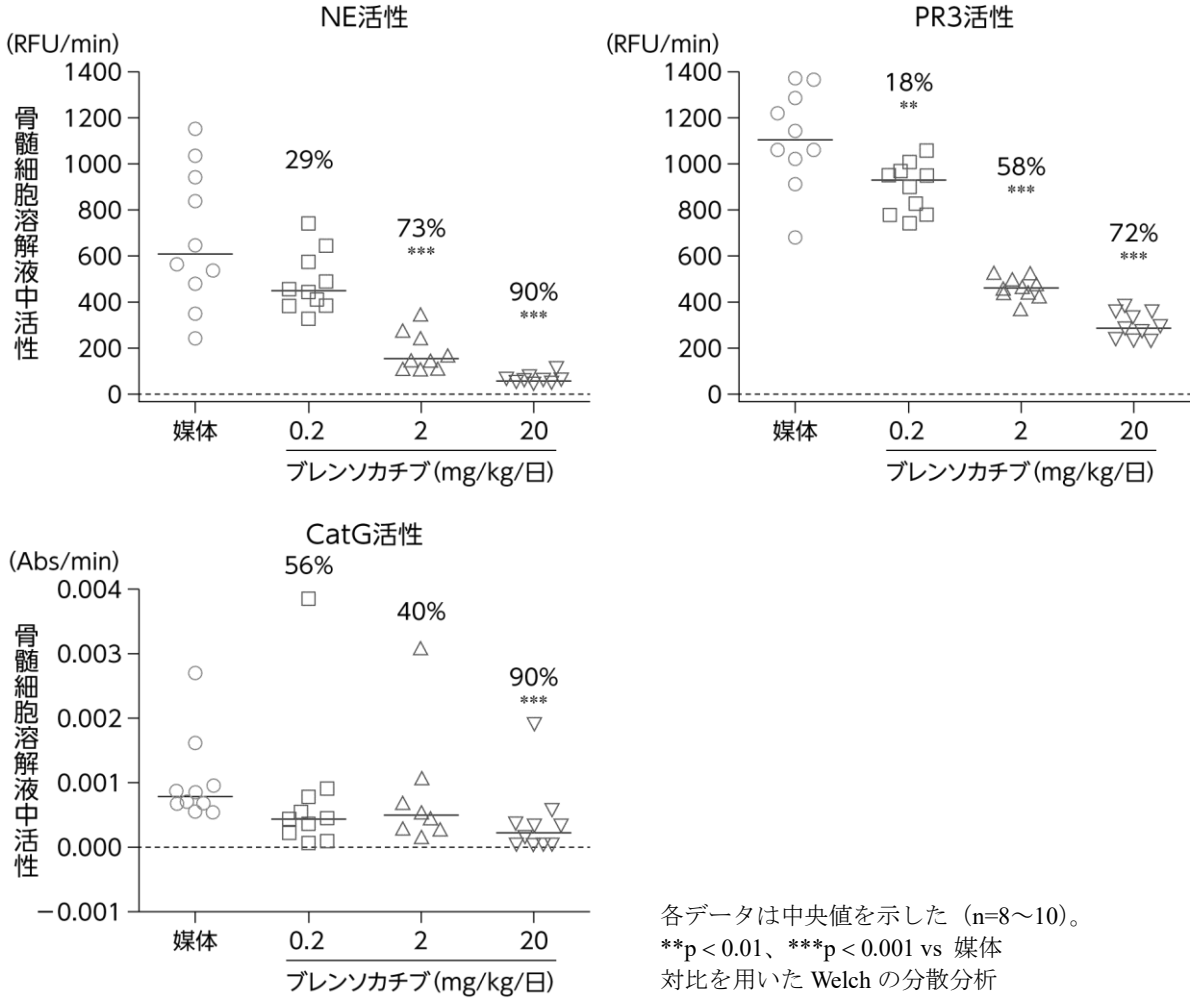
2) *In vivo* 試験 [23)]

① ラットの骨髄白血球における NSP 活性に及ぼす影響（ラット）

ブレンソカチブは、骨髄細胞ライセートにおける NE 活性を有意に低下させ、2 mg/kg/日及び 20 mg/kg/日ではそれぞれ 73%、90%の低下率を示した（$p<0.001$、対比を用いた Welch の分散分析）（図上左）。

また、PR3 活性は全投与群で有意に低下し（$p<0.01$、対比を用いた Welch の分散分析）（図上右）、20 mg/kg/日では CatG 活性においても有意な低下を示した（$p<0.001$、対比を用いた Welch の分散分析）（図下）。

骨髄細胞ライセート（溶解液）における NSP 活性（Sprague Dawley ラット）



各データは中央値を示した（n=8～10）。
p < 0.01、*p < 0.001 vs 媒体
対比を用いた Welch の分散分析

Abs/min：1 分あたりの吸光度の変化量、CatG：カプテシン G、NE：好中球エラスターゼ、NSP：好中球セリンプロテアーゼ、PR3：プロテイナーゼ 3、RFU/min：1 分あたりの相対蛍光単位の変化量

方法：無処置の雄 Sprague-Dawley ラットに、媒体又はブレンソカチブ 0.2、2、20 mg/kg/日（げっ歯類のブレンソカチブ半減期がヒトより短いため、1 日 2 回に分割投与）を 8 日間経口投与後、大腿骨の骨髄穿刺液及び血液を処理して全白血球を単離した。その後、細胞を溶解し、媒体又はリポ多糖（LPS）対照の中央値と比較した阻害率に基づいて NSP 活性を評価した。

② ラットの白血球の NSP 活性、並びに LPS 誘発肺炎症に及ぼす影響（ラット）

LPS 投与 24 時間後における BAL 液では、急性の好中球遊走に対するブレンソカチブの影響は認められなかった。ブレンソカチブ 20 mg/kg/日投与は骨髄細胞ライセートにおける NSP 活性を低下させた。血液中の白血球において、20 mg/kg/日では NE、PR3 及び CatG 活性の平均低下率はそれぞれ 89%、36%、77%であり、2 mg/kg/日では NE 活性の平均低下率は 56%であった。

BAL 検体では、20 mg/kg/日により、NE 及び PR3 活性の平均低下率はそれぞれ 67%及び 65%であった。LPS 投与は対照群（LPS 未投与）と比較して、炎症性メディエーターのパネルが増加した。ブレンソカチブ投与により、LPS 投与の対照群と比較して TNF-α が用量依存的に減少したが（20 mg/kg/日の平均減少率 43%）、その他の炎症性メディエーターに対する影響は認められなかった。

方法：①の無処置ラットと同様の方法を用い、剖検 24 時間前に LPS 100 μg の気管内投与により誘発させた肺好中球増加モデルから気管支肺胞洗浄（BAL）液を採取して NSP 活性等を検討した。

CatG：カテプシン G、LPS：リポ多糖、NE：好中球エラスターゼ、NSP：好中球セリンプロテアーゼ、PR3：プロテイナーゼ 3、TNF-α：腫瘍壊死因子-α

3）臨床薬理[24)]

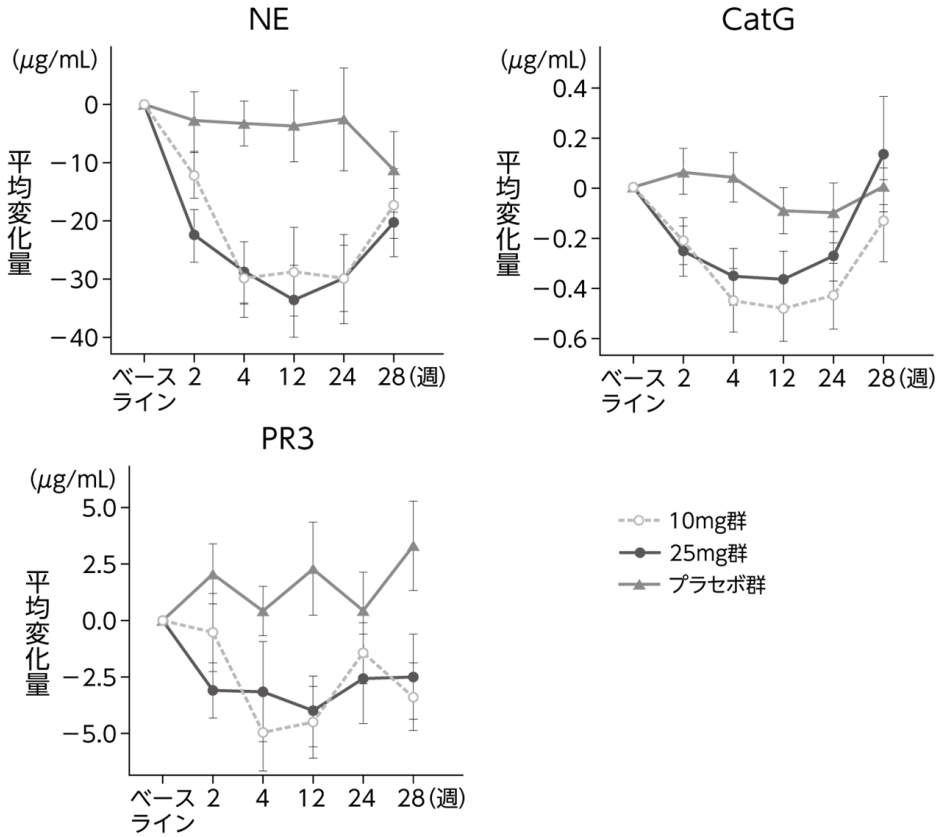
喀痰中及び血中の NSPs に対する作用

① 喀痰中の **NSPs** に対する作用

INS1007-201 試験（外国人データ、NCFB 患者）（海外データ）

ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg の 1 日 1 回反復投与において、喀痰中 NSP 活性は 2 週時には低下が認められ、4 週時又は 12 週時に最も低下した。4 週時の喀痰中 NE 活性のベースラインからの平均低下率は、プラセボ群と比較して、ブレンソカチブ両投与群で有意差が認められた（p＜0.001、ANOVA モデル）。

喀痰中 NE、CatG 及び PR3 濃度のベースラインからの変化量



平均変化量±SE

CatG：カテプシン G、NE：好中球エラスターゼ、PR3：プロテイナーゼ 3、SE：標準誤差

4 週時における喀痰中 NSP 活性低下率（INS1007-201 試験、外国人データ）

	NE（減少率%）			CatG（減少率%）			PR3（減少率%）		
	プラセボ群	10 mg 群	25 mg 群	プラセボ群	10 mg 群	25 mg 群	プラセボ群	10 mg 群	25 mg 群
n	60	56	57	38	37	39	73	71	73
平均値 (CV%)	-44.9 (743)	83.9 (33.0)	87.3 (48.3)	-60.9 (459)	86.2 (28.3)	91.8 (25.2)	-40.9 (323)	-16.7 (1,170)	16.6 (655)
中央値	71.5	98.9	98.5	34.7	98.2	98.6	6.70	28.2	63.7

注 1）報告されたベースラインからの変化率（%）は、ベースラインから低下率（%）に換算して示した（低下率＝−変化率）。

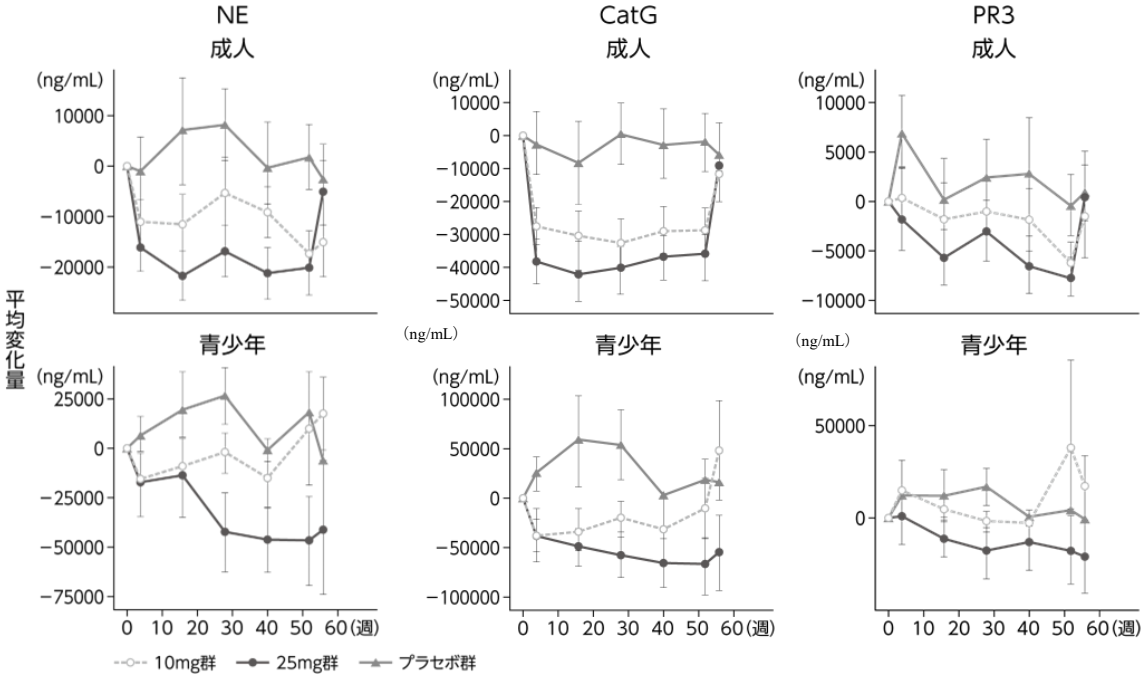
注 2）CV%は、ベースラインからの変化率（%）の標準偏差／絶対値×100%より算出した。

CatG：カテプシン G、NE：好中球エラスターゼ、PR3：プロテイナーゼ 3

INS1007-301 試験（日本人を含む外国人データ、NCFB 患者）

ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg の 1 日 1 回反復投与において、喀痰中の NSP 活性は以下のとおりであった。

喀痰中の活性型 NE、CatG 及び PR3 濃度のベースラインからの変化量



平均変化量±SE

CatG：カテプシン G、NE：好中球エラスターゼ、PR3：プロテイナーゼ 3、SE：標準誤差

評価例数

		ベースライン	4 週	16 週	28 週	40 週	52 週	56 週
成人	プラセボ群	115	102	102	104	100	83	77
	10 mg 群	105	96	97	92	88	81	69
	25 mg 群	108	96	98	95	87	85	67
青少年	プラセボ群	7	7	6	7	4	3	3
	10 mg 群	12	10	11	11	9	5	5
	25 mg 群	9	9	8	6	6	5	4

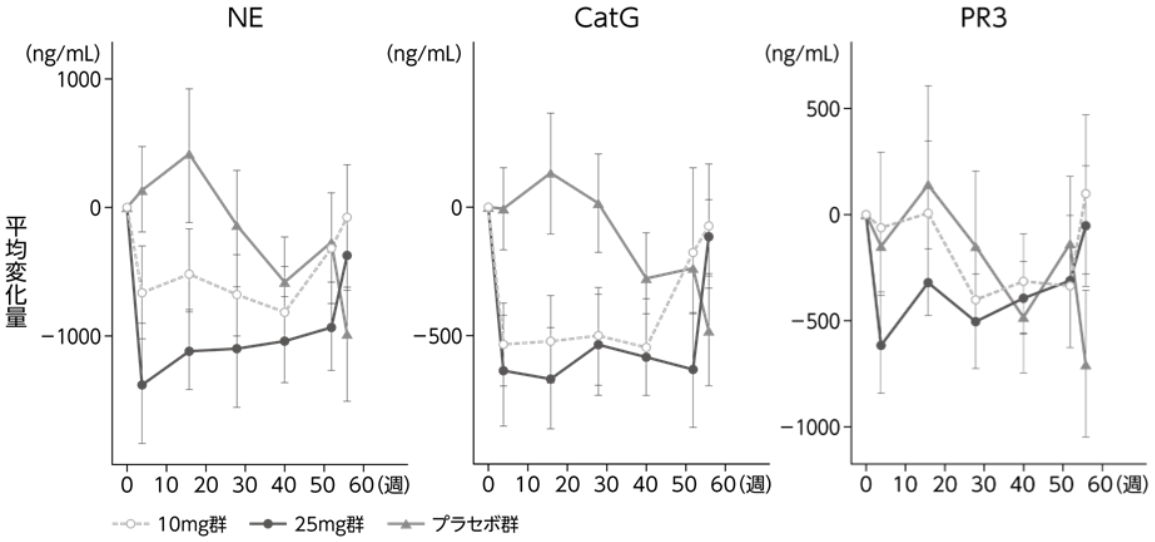
方法：試験方法は、「V. 5.（3）用量反応探索試験」（INS1007-201 試験）、又は「V. 5.（4）検証的試験」（INS1007-301 試験）の項を参照。
なお、10 mg 群はブレンソカチブ 10 mg を 1 日 1 回、25 mg 群はブレンソカチブ 25 mg を 1 日 1 回、INS1007-201 試験では 24 週間、INS1007-301 試験では 52 週間反復経口投与した。

② 血中の NSPs に対する作用

INS1007-301 試験（日本人を含む外国人データ、NCFB 患者）

ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg の 1 日 1 回反復投与において、血中の NE、CatG 及び PR3 の酵素活性は、以下のとおりであった。

血中の活性型 NE、CatG 及び PR3 濃度のベースラインからの変化量



平均変化量±SE

CatG：カテプシン G、NE：好中球エラスターゼ、PR3：プロテイナーゼ 3、SE：標準誤差

評価例数

	ベースライン	4 週	16 週	28 週	40 週	52 週	56 週
プラセボ群	9	9	7	6	8	8	8
10 mg 群	15	15	15	15	15	12	14
25 mg 群	12	12	12	9	10	7	9

方法：試験方法は、「V. 5.（4）検証的試験」（INS1007-301 試験）の項を参照。
なお、10 mg 群はブレンソカチブ 10 mg を 1 日 1 回、25 mg 群はブレンソカチブ 25 mg を 1 日 1 回、52 週間反復経口投与した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

注）本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。
「効能又は効果」非嚢胞性線維症性気管支拡張症
「用法及び用量」通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ブレンソカチブとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

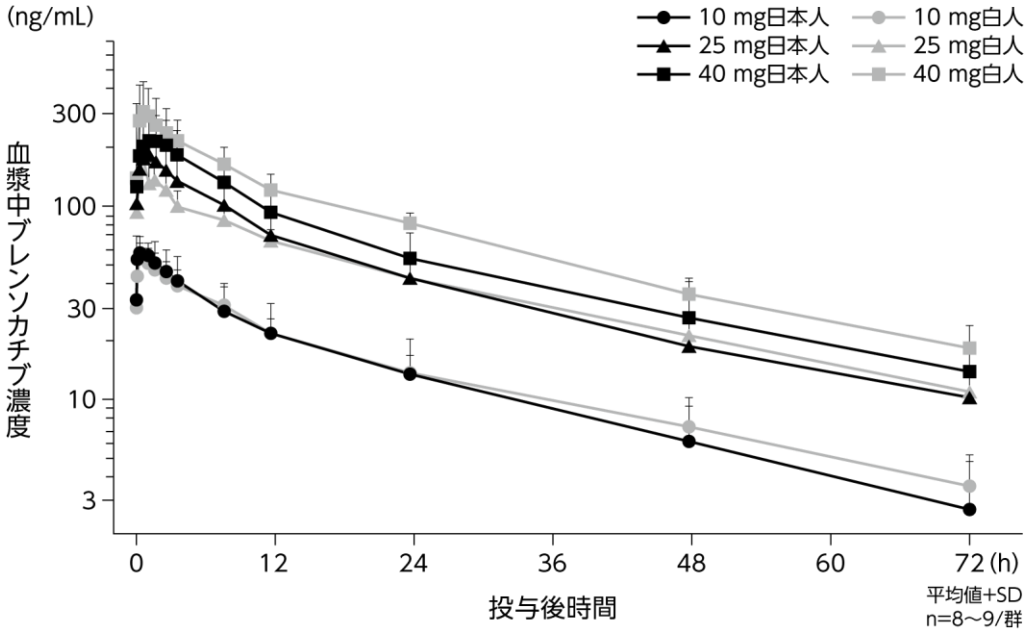
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与 [12,13)]

日本人及び白人健康成人を対象に本剤 10 mg、25 mg 及び 40 mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中ブレンソカチブ濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

単回投与後の血漿中濃度推移（INS1007-101 試験パート A）



単回投与後の薬物動態パラメータ（INS1007-101 試験パート A）

	日本人			白人		
	10 mg (n=8)	25 mg (n=9)	40 mg (n=8)	10 mg (n=8)	25 mg (n=8)	40 mg (n=8)
C_{max} (ng/mL)	64.5 (16.8)	209 (31.0)	245 (30.1)	55.9 (26.5)	161 (38.3)	328 (38.6)
T_{max} (h)	1.0 (0.75～2.0)	1.5 (0.75～8.0)	1.5 (0.8～3.0)	1.0 (1.0～2.0)	1.4 (0.5～3.0)	1.3 (0.5～7.8)
AUC_{∞} (ng･h/mL)	1,030 (46.8)	3,390 (35.5)	4,590 (45.0)	1,140 (19.6)	3,210 (17.6)	5,930 (12.9)
$t_{1/2}$ (h)	18.8 (20.6)	21.7 (19.7)	23.2 (26.7)	25.7 (34.3)	24.5 (16)	22.1 (26.3)

T_{max} を除き、平均値（%変動係数）、T_{max} は中央値（最小値～最大値）で示した。

方法：健康成人男女 62 例（日本人 32 例、白人 30 例）を対象に、本剤 10、25、40 mg 又はプラセボを 1 日目に単回経口投与、4～30 日目に反復経口投与した。

2）反復投与

① 健康成人[12,13)]

日本人及び白人健康成人を対象に本剤 10 mg、25 mg 及び 40 mg を 1 日 1 回 28 日間※反復経口投与したときのブレンソカチブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

※1 日目に単回投与し、その後 4～30 日目に QD 投与した。

28 日間反復投与後の薬物動態パラメータ（INS1007-101 試験パート A）

	日本人			白人		
	10 mg (n=8)	25 mg (n=8)	40 mg (n=7)	10 mg (n=8)	25 mg (n=8)	40 mg (n=8)
C_{max} (ng/mL)	80.5 (22.8)	301 (34.1)	334 (30.9)	89.5 (17.8)	265 (30.2)	467 (29.5)
T_{max} (h)	1.3 (0.5～2.0)	1.8 (0.8～3.0)	1.0 (0.8～4.0)	1.0 (0.8～3.0)	1.0 (0.8～1.5)	1.5 (0.8～3.0)
AUC_{τ} (ng･h/mL)	1,050 (36.1)	4,170 (39.7)	4,010 (44.8)	1,190 (14.3)	3,870 (38.7)	6,470 (30.8)
AUC_{∞} (ng･h/mL)	1,990 (49.6)	7,890 (49.3)	7,110 (48.9)	2,540 (25.5)	8,160 (45.5)	12,200 (35.9)
C_{min} (ng/mL)	19.6 (43.2)	98.8 (52)	77.5 (68.5)	26.3 (20.8)	93.9 (58.7)	149 (42.3)
$t_{1/2}$ (h)	22.5 (21.7)	23.3 (12.1)	21.9 (14.3)	28.1 (21.7)	28.7 (36.1)	23.6 (27)
CL/F (L/h)	10.8 (39.4)	6.89 (39.6)	11.4 (34.9)	8.62 (17)	7.63 (45.9)	6.80 (34.6)
V_d/F (L)	329 (22.2)	223 (27.5)	355 (31.7)	349 (26.2)	315 (67.3)	228 (39.7)
$RAUC_{\tau}$	1.67 (14.0)	2.10 (14.5)	1.60 (19.1)	1.94 (13.1)	2.19 (26.6)	1.95 (32.9)
RC_{max}	1.27 (24.0)	1.51 (20.2)	1.51 (23.9)	1.65 (14.4)	1.75 (30.7)	1.64 (50.5)

T_{max} を除き、平均値（%変動係数）、T_{max} は中央値（最小値～最大値）で示した。

RAUC：AUC の蓄積率（定常状態 AUC vs 1 日目 AUC）、RC_{max}：C_{max} の蓄積率（定常状態 C_{max} vs 1 日目 C_{max}）

方法：健康成人男女 62 例（日本人 32 例、白人 30 例）を対象に、本剤 10、25、40 mg 又はプラセボを 1 日目に単回経口投与、4～30 日目に反復経口投与した。

② 非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFB）患者[25)]

NCFB の日本人患者 45 例及び非日本人患者 738 例の定常状態における PK パラメータは以下のとおりであった。本剤 25 mg 投与時の AUC、C_{max} 及び C_{min} は、非日本人患者と比較して日本人患者で 27%～30%高かった。

定常状態における薬物動態パラメータ（INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験の PK 濃度データを用いた PPK モデリングにより算出）

	日本人		非日本人	
	10 mg (n=23)	25 mg (n=22)	10 mg (n=355)	25 mg (n=383)
AUC_{τ} (ng･h/mL)	1,440 (46.0)	5,250 (38.7)	1,380 (39.0)	4,080 (38.9)
C_{max} (ng/mL)	93.7 (35.8)	330 (29.7)	86.2 (31.8)	259 (31.6)
T_{max} (h)	1.19 (3.55)	1.19 (3.89)	1.20 (21.2)	1.22 (23.0)
C_{min} (ng/mL)	40.8 (56.8)	155 (47.9)	41.2 (48.7)	119 (49.2)
V_{ss}/F (L)	108 (15.2)	108 (17.8)	128 (25.2)	130 (25.5)
CL/F (L/h)	2.71 (35.7)	2.50 (33.5)	2.74 (33.1)	2.98 (33.4)
$t_{1/2}$ (h)	30.0 (27.5)	32.4 (24.1)	34.9 (29.4)	33.0 (29.7)

幾何平均値（%変動係数）

方法：NCFB 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（INS1007-201）及び国際共同第Ⅲ相試験（INS1007-301）の PK 濃度データを用いて、PPK モデリングに基づく定常状態における PK パラメータを算出した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響[12,13)]

日本人9例及び白人10例の健康成人における絶食下と比較した食事の影響は以下のとおりであり、いずれも C_{max} は日本人で17.6%低下、白人で1%増加した。なお、AUC_{∞}の低下はいずれも1%未満であった。

絶食下又は食後のPKパラメータの比較（INS1007-101試験パートB）

	PKパラメータ	最小二乗平均		幾何平均値の比（%）[90%信頼区間][a)]
		食後	絶食下	
日本人（n=9）	C_{max} (ng/mL)	292.99	355.80	82.35 [67.86, 99.93]
	AUC_{last} (ng・h/mL)	4,840.23	4,918.93	98.40 [94.43, 102.53]
	AUC_{∞} (ng・h/mL)	5,232.03	5,273.96	99.21 [95.71, 102.83]
白人（n=10）	C_{max} (ng/mL)	272.20	268.86	101.24 [81.41, 125.91]
	AUC_{last} (ng・h/mL)	5,214.17	5,146.58	101.31 [96.80, 106.04]
	AUC_{∞} (ng・h/mL)	6,177.69	6,201.24	99.62 [94.60, 104.90]

a）PKパラメータを対数変換後、順序、投与群、時期を固定効果、被験者（順序）をランダム効果とした分散分析を用いて算出した。

方法：健康成人男女20例（日本人10例、白人10例）を対象に、順序1［1日目に本剤40 mgを食事条件下（高脂肪及び高カロリー食）に経口投与、8日目に本剤40 mgを絶食条件下で経口投与］と順序2（順序1の逆の条件で投与）に無作為化し、本剤40 mgを単回経口投与した（2期間2順序クロスオーバー試験）。

注）本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。
「効能又は効果」非嚢胞性線維症性気管支拡張症
「用法及び用量」通常、成人及び12歳以上の小児には、ブレンソカチブとして25 mgを1日1回経口投与する。

2）併用薬の影響（外国人データ）

① **P 糖蛋白阻害剤又は CYP3A 阻害剤との併用による影響** [26)]

ベラパミル（強い P 糖蛋白阻害剤）の定常状態において、ブレンソカチブを単回投与したとき、C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 53%及び 32%上昇した。

イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）の定常状態において、ブレンソカチブを単回投与したとき、C_{max} は 39%低下し、AUC は変化しなかった。

本剤単独投与又はベラパミル及びイトラコナゾール併用投与時のブレンソカチブの PK パラメータ（外国人健康成人男性、D6190C00003 試験）

併用薬	PK パラメータ	幾何最小二乗平均 ブレンソカチブ単回投与 単独	幾何最小二乗平均 ブレンソカチブ単回投与 併用	幾何平均値の比（%）[90%信頼区間]
ベラパミル（強い P 糖蛋白阻害剤）	C_{max} (ng/mL)	162	249	1.53 [1.36, 1.73]
	AUC_{last} (ng･h/mL)	2,750	3,680	1.34 [1.23, 1.45]
	AUC_{∞} (ng･h/mL)	2,820	3,720	1.32 [1.22, 1.44]
イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）	C_{max} (ng/mL)	162	98.0	0.607 [0.538, 0.683]
	AUC_{last} (ng･h/mL)	2,750	3,100	1.12 [1.03, 1.22]
	AUC_{∞} (ng･h/mL)	2,820	3,200	1.14 [1.05, 1.23]

n=15

方法：外国人健康成人男性 15 例を対象に、期間 1：本剤 25 mg を単回投与、期間 2：ベラパミル 240 mg（徐放性製剤）を 1～10 日目に 1 日 1 回投与し 5 日目に本剤 25 mg と単回併用投与、期間 3：イトラコナゾール 200 mg を 1 日目に 2 回、2～11 日目に 1 日 1 回投与し 6 日目に本剤 25 mg と単回併用投与した（wash out 期間：期間 1 と期間 2 で 7 日以上、期間 2 と期間 3 で 14 日以上）。

② **クラリスロマイシンとの併用による影響（INS1007-109 試験** [27)]**）**

クラリスロマイシン（強い CYP3A 阻害剤）の定常状態において、ブレンソカチブを単回投与したとき、C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 68%及び 55%上昇した。

本剤単独投与又はクラリスロマイシン併用投与時のブレンソカチブの PK パラメータ（外国人健康成人男女、INS1007-109 試験）

併用薬	PK パラメータ	幾何最小二乗平均 ブレンソカチブ単回投与 単独	幾何最小二乗平均 ブレンソカチブ単回投与 併用	幾何平均値の比（%）[90%信頼区間]
クラリスロマイシン（強い CYP3A 阻害剤）	C_{max} (ng/mL)	124	207	1.68 [1.50, 1.87]
	AUC_{last} (ng･h/mL)	2,390	3,720	1.56 [1.46, 1.67]
	AUC_{∞} (ng･h/mL)	2,440	3,800	1.55 [1.45, 1.66]

n=22

方法：外国人健康成人男女 22 例を対象に、本剤 25 mg を 1 日目及び 13 日目に単回投与、クラリスロマイシン 500 mg を 8～19 日目に 1 日 2 回投与した。

③ CYP3A4 誘導剤との併用又は胃内 pH 上昇による影響（INS1007-106 試験[28]）

リファンピシン（強い CYP3A4 誘導剤）の定常状態において、ブレンソカチブを単回投与したとき、C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 15%及び 33%低下した。

エソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）反復投与による胃内 pH が上昇した状態では、ブレンソカチブを単回投与したとき、C_{max} 及び AUC は変化しなかった。

本剤単独投与又はリファンピシン又はエソメプラゾール併用投与時のブレンソカチブの PK パラメータ（外国人健康成人男女、INS1007-106 試験）

	PK パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何平均値の比（%）[90%信頼区間]
		ブレンソカチブ単回投与		
		単独	併用	
リファンピシン（強い CYP3A4 誘導剤）	C_{max} (ng/mL)	154	130	0.846 [0.763, 0.938]
	AUC_{last} (ng･h/mL)	3,150	2,110	0.671 [0.606, 0.743]
	AUC_{∞} (ng･h/mL)	3,240	2,170	0.670 [0.606, 0.741]
エソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）	C_{max} (ng/mL)	154	148	0.959 [0.868, 1.06]
	AUC_{last} (ng･h/mL)	2,990	3,140	1.05 [1.01, 1.08]
	AUC_{∞} (ng･h/mL)	3,050	3,210	1.05 [1.01, 1.09]

リファンピシンとの併用 n=14、その他は各 n=16

方法：外国人健康成人男女 32 例（パート 1：16 例、パート 2：16 例）を対象に、パート 1 では 1 日目及び 17 日目に本剤 25 mg を単回投与し、8～23 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回投与した。パート 2 では 1 日目及び 12 日目に本剤 25 mg を単回投与し、8～12 日目にエソメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回投与した。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人健康成人に本剤 10 mg、25 mg 又は 40 mg を 28 日間反復経口投与したときの定常状態における CL/F は 6.89～11.4 L/h であった [12,13]。

PPK モデルで算出した NCFB 患者に本剤 10 mg 又は 25 mg を反復投与したときの定常状態における CL/F は、日本人患者で約 2.50～2.71 L/h、成人患者で約 2.81～3.02 L/h、青少年患者で約 2.07～2.36 L/h であった [24]。（「Ⅶ. 1（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(5) 分布容積

日本人健康成人に本剤 10 mg、25 mg 又は 40 mg を 28 日間反復経口投与したときの定常状態における V_d/F は 223～355 L であった [12,13]。

PPK モデルで算出した NCFB 患者に本剤 10 mg 又は 25 mg を反復投与したときの定常状態における V_{ss}/F は、日本人患者で約 108 L、成人患者で約 126～138 L、青少年患者で約 71.3～83.6 L であった [24]。（「Ⅶ. 1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(6) その他

特になし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法 [29]

ブレンソカチブの第 I 相試験［INS1007-103 試験（マスバランス試験）を除く］、第Ⅱ試験及び第Ⅲ相試験で得られた利用可能なすべての PK データを用いて構築したブレンソカチブの体内動態を特徴付ける母集団 PK（PPK）モデルは、一次吸収に先行する一連の 3 つの輸送コンパートメントと 2 つの全身コンパートメントモデルである。

(2) パラメータ変動要因 [8]

様々な部分集団を想定し、統計学的に有意な PK 共変量の潜在的な臨床的関連性について、予測されるブレンソカチブの曝露量を PPK モデルを用いて予測した（各部分集団あたり 1,000 例の患者を仮想）。モデルにより対照患者（健康な非ヒスパニック系の白人で、体重 70 kg の 49 歳の男性、絶食条件下でブレンソカチブを単剤投与）を生成し、定常状態における AUC_τ（AUC_{24}）と C_{max} の推定値をシミュレートした。

複数の共変量（例：クラリスロマイシン又はベラパミルの投与を受けた 12 歳で体重 30 kg の女児）がある場合を除き、AUC_τ と C_{max} の推定値は概ね 2 倍以内（−100～100%）であった。12 歳で体重 30 kg の女児のブレンソカチブの定常状態での AUC_τ 及び C_{max} の予測値の最小二乗平均は、対照患者より約 3 倍高かった。

このシミュレーションより、ブレンソカチブの全身曝露量に対する関連の程度は臨床的に意味のあるものではなく、用量調節の必要はないと考えられた。

4. 吸収

1）絶対バイオアベイラビリティ

該当資料なし

＜参考：マスバランス試験：外国人データ[30]＞

健康成人男性を対象に、放射標識 ^{14}C-ブレンソカチブを単回経口投与したときのブレンソカチブの経口吸収率は95%超と推定された（糞中のブレンソカチブ未変化体の量及び消化管での代謝が無視できると仮定した場合）。

＜参考：ラット、イヌ[31]＞

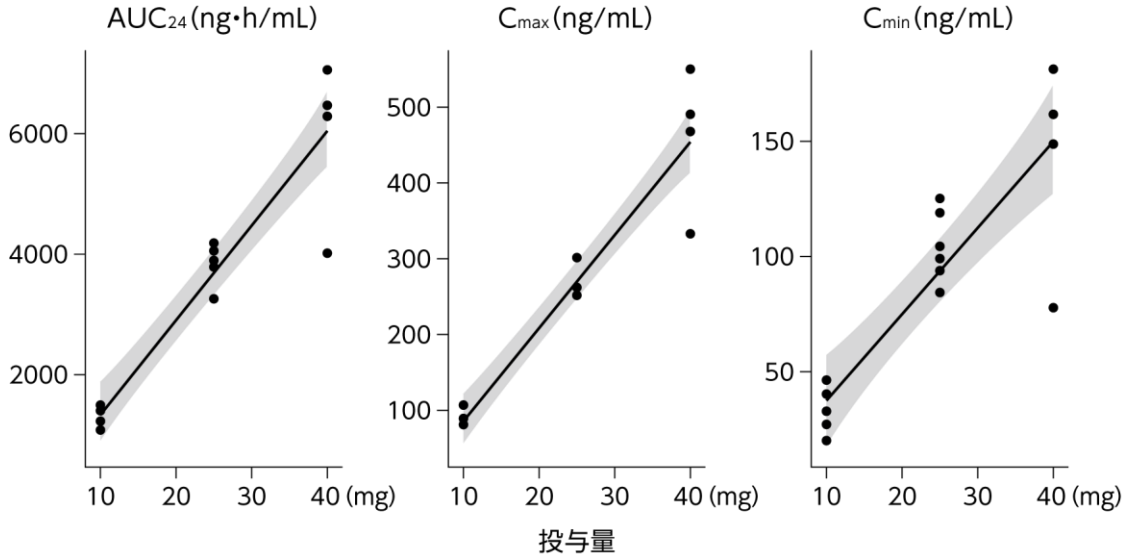
雄の Han Wistar ラット（各群 5 匹）にブレンソカチブ 1 mg/kg を単回静脈内投与、又は 2.5 mg/kg を単回経口投与し、投与後 24 時間にわたって採血したときの経口バイオアベイラビリティは 75.3%であった。

ビーグル犬（各群 2 匹）にブレンソカチブ 1 mg/kg を単回静脈内投与、又は 2 mg/kg を単回経口投与し、投与後 24 時間にわたって採血したときの経口バイオアベイラビリティは 92.1%であった。

2）用量線形性[25]

健康成人又は嚢胞性線維症（CF）患者を対象として、本剤 10 mg、25 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回反復投与した 2 つの第 I 相試験［D6190C00001（外国人）、INS1007-101（白人、日本人）］及び海外第Ⅱa 相試験（INS1007-211）、並びに NCFB 患者を対象として本剤 10 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回反復投与した海外第Ⅱ相試験（INS1007-201）及び国際共同第Ⅲ相試験（INS1007-301）の計 5 試験（6 集団）を用いた定常状態における C_{max}、AUC_{τ} 及び C_{min} は、以下のとおりであった。

反復投与時の定常状態における曝露量の用量線形性（日本人を含む外国人データ）



個々の試験の群平均値（●）、線形回帰モデル（線）及びその 90%信頼区間（網掛け部分）を示す
相関係数（R^2）は、AUC_{τ}（AUC_{24}）が 0.889、C_{max} が 0.917、C_{min} が 0.779 であった。

5. 分布

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット[31]＞
放射標識 ^{14}C-ブレンソカチブを用いた定量的全身オートラジオグラフィー試験で、脳及び脊髄で検出された放射活性は微量であったことから、血液脳関門はほとんど通過しないと考えられた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし
＜参考：ラット[31]＞
交配が確認された雌ラットの定量的全身オートラジオグラフィー試験において、ブレンソカチブは血液胎盤関門を中程度に通過し、胎児／母動物の血中濃度比は 0.23～1.85 であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし
＜参考：ラット[31]＞
授乳ラットにブレンソカチブを投与したとき、仔の血漿中で低濃度のブレンソカチブが検出された。授乳ラットにブレンソカチブを投与すると、乳汁中に排泄されることが示唆された。

授乳 4 日目ラットにブレンソカチブを経口投与したとき、3 時間後の母動物及び仔（出生／授乳後 4 日目）における血漿中ブレンソカチブ濃度（μM）

用量 (mg/kg)	母動物 (n＝4／用量)	仔	
		雄仔（n＝4／用量）	雌仔（n＝3～4／用量）
3	1.54±1.36	0.0626±0.0803	0.0625±0.0542
9	8.44±2.80	0.459±0.230	0.269±0.187
20	17.4±6.6	0.800±0.401	0.376±0.266

平均値±標準偏差

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし
＜参考：ラット[31]＞
雄のアルビノラット（Han Wistar）、雄の有色ラット（Lister Hood）を対象として、放射標識 ^{14}C-ブレンソカチブの組織分布を定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）で評価した。
アルビノラットに経口投与したとき、^{14}C-ブレンソカチブはほぼすべての臓器及び組織に分布し、投与後 2～6 時間にピークに達し、その後 7 日（168 時間）後には微量まで消失した。放射活性は投与から 21 日後（504 時間）及び 24 日後（672 時間）にはほとんどの組織で検出されなくなったが、副腎、腎臓、肝臓、脾臓及び甲状腺では低レベルでみられた。脳組織と脊髄に対する透過率は低いことが示された。2～6 時間のピーク放射活性に基づき、放射活性が高い（組織／血液比で 10 以上）実質臓器は肝臓と腎臓であり、次に脾臓、膵臓、肺及びリンパ節、内分泌系では下垂体、副腎、甲状腺及び松果体、外分泌系では包皮腺、ハーダー腺、涙腺及び唾液腺であった。消化管で 2～6 時間に放射活性が高かった部位は大腸壁、小腸壁、胃壁及び直腸壁であった。他の組織では、ピーク放射活性濃度は概ね低かった（組織／血液比で 10 未満）。
有色ラットでは、無着色臓器での組織分布パターンはアルビノラットと同様であった。0.5～48 時間の有色皮膚の放射活性濃度は、48 時間後を除き、非着色皮膚の放射活性濃度よりわずかに高かった。眼球血管膜の放射活性濃度は 48 時間時点で最も高く、その後 21 日目でも検出された。有色ラットから得た結果では、メラニンに結合することが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率（*in vitro*、外国人データ）[25)]

ヒト血漿（濃度 0.1、1、10、100 μM）を用いた平衡透析法によるブレンソカチブの *in vitro* 血漿蛋白結合率は 87.2%であった（非結合型ブレンソカチブの平均割合は 12.8%）。また、外国人健康成人における本剤 25 mg を単回投与したときの血漿蛋白結合率は 82.2%であった。

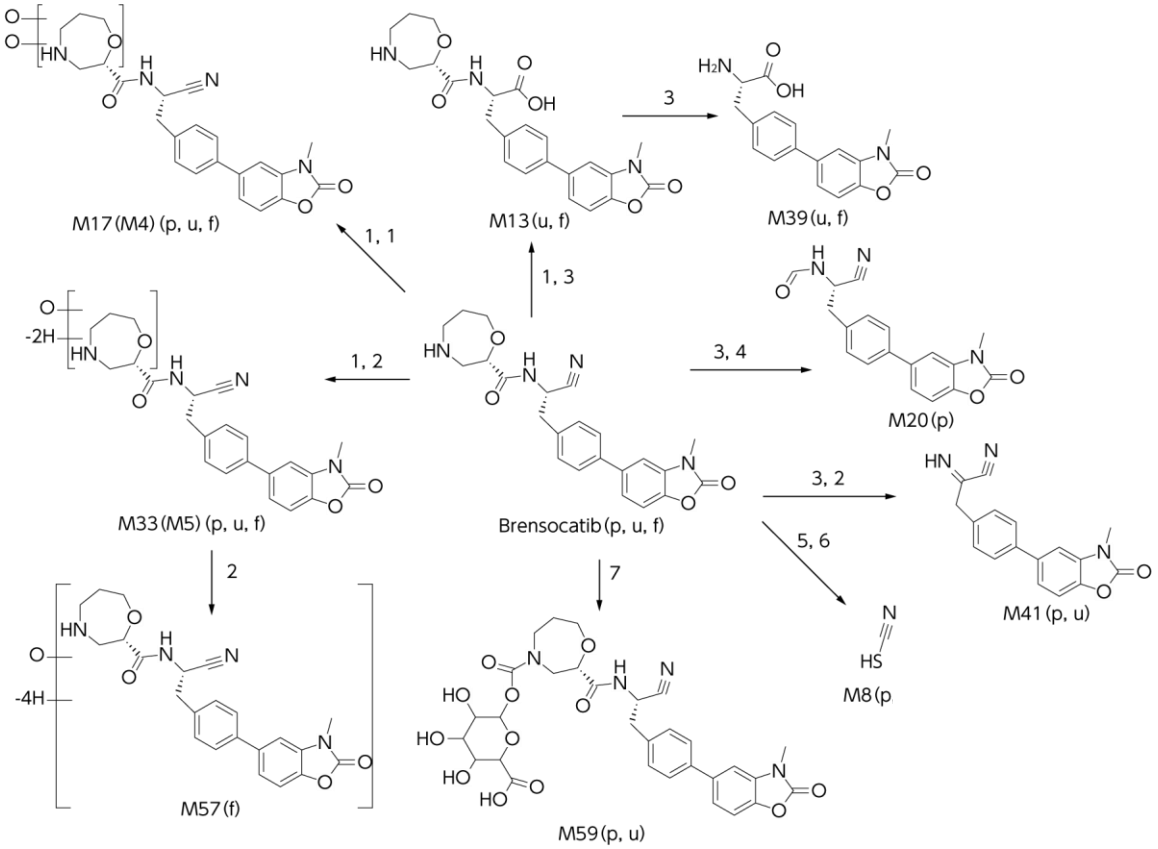
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

（外国人データ、海外マスバランス試験：INS1007-103 試験[30)]）

健康成人男性 7 例を対象に、放射標識 ^{14}C-ブレンソカチブ 40 mg（約 100 μCi）を単回経口投与したとき、主に酸化、加水分解、酸化的脱アルキル化、硫化及びカルバモイルグルクロン酸抱合を介して中程度に代謝された。血漿中、尿中及び糞中に計 27 種類の定量可能な代謝物が検出され、そのうち 9 種類の化学構造が同定された。血漿中では M8、M41、M20、M59、M33 及び M17 の 6 種類の代謝物が検出され、このうち M8（チオシアン酸塩）が主要な代謝物（血漿中の総放射能 AUC_{last} の 51%）で、その他の代謝物は総 AUC_{last} の 0.5%未満であった。ブレンソカチブ未変化体は総 AUC_{last} の 16.2%を占めた。尿中では、ブレンソカチブ未変化体が主な成分（投与量の 22.8%）であり、M8 を含むいくつかの代謝物もわずかに含まれ、尿中の代謝物は投与量の 10%未満又はごくわずかであった（蓄尿中の M8 は、投与量の 1.62%）。糞中で最も多かった代謝物は M17（3.75%）で、次に未変化体（2.41%）であった。

ヒトにおけるブレンソカチブの主な推定代謝経路（INS1007-103 試験）



1. 酸化　2. 脱水素化　3. 加水分解　4. *N*-ホルミル化　5. 酸化的脱アルキル化　6. 硫化
7. カルバモイルグルクロン酸抱合
p：血漿中　u：尿中　f：糞中

放射標識 ^{14}C-ブレンソカチブ単回経口投与時の血漿検体中のブレンソカチブ未変化体と代謝物のPK パラメータ（INS1007-103 試験）

未変化体 ／代謝物	C_{max} (ng-eq/g)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng-eq･h/g)	AUC_{∞} (ng-eq･h/g)	$t_{1/2}$ (h)
ブレンソカチブ	246	0.5	6,781	7174	17.7
M8	107	24	21,384	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
総放射能活性	369	2	41,957	NR [a)]	201

a）AUC% extrapolated＞30%（AUC のうち 30%を超える部分を外挿により計算した）
b）r^2-adjusted value＜0.7（調整済み決定係数が 0.7 未満）
NR：報告なし
M8：チオシアン酸塩、M41：des(oxazepane carbaldehyde)-dehydro-brensocatib、M20：desoxazepane-*N*-formyl-brensocatib、M59：brensocatib carbamoyl glucuronide、M33：oxy-dehydro-brensocatib、M17：dioxy-brensocatib

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

（*in vitro* 薬物動態試験 [32)]）

ブレンソカチブは主に CYP3A4/5（97%）により代謝され、CYP2C8（2%）及び CYP2D6（1%）でもわずかに代謝される。

ヒト肝ミクロソームによる *in vitro* 試験において、ブレンソカチブ（0.1～30 μM）は、CYP2B6、2D6 及び 3A4/5 に対して弱く選択的な阻害作用を示したが（IC_{50}＞30 μM）、CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19 及び 2E1 の阻害剤ではなかった。また、ブレンソカチブ（10 又は 50 μM）は、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対して時間依存的阻害作用を示さなかった。

HepaRG 細胞を用いた CYP 誘導作用の検討では、ブレンソカチブは最高濃度 30 μM において CYP1A2 及び 3A4 に対しては弱い誘導剤であり、CYP2B6 に対しては弱い誘導剤の可能性が示された。臨床的に意味のある濃度範囲（C_{max}≦1 μM）のブレンソカチブは、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の活性に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

ヒト肝細胞を使用した CYP 誘導作用の評価では、ブレンソカチブは弱い CYP3A4 誘導剤と判断された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ブレンソカチブの主な代謝物であるチオシアン酸塩（M8）は、マスバランス試験で血漿中総放射能 AUC_{last} の 51%を占めた [30)]。

チオシアン酸塩は体内で生成される化合物であり、一般に安全とみなされている化合物である。血清中チオシアン酸塩の基準値の範囲は 3～15 μg/mL であり、NCFB 患者、腎機能障害又肝機能障害の各被験者及び健康被験者（120 mg 単回投与）を対象とした臨床試験では、ブレンソカチブ投与がチオシアン酸塩の全身曝露量に影響を及ぼさないことが示された [25)]。

（「Ⅶ. 6.（1）代謝部位及び代謝経路」の項参照）

7. 排泄

（外国人データ、海外マスバランス試験：INS1007-103 試験[30]）

外国人健康成人に放射標識 ^{14}C-ブレンソカチブを単回経口投与したとき、投与された放射能のほとんどが 72 時間以内に尿中（54.2%）及び糞中（28.3%）に排泄された。尿中及び糞中への未変化体の排泄率は 22.8%及び 2.41%であった。（「Ⅶ. 6.（1）代謝部位及び代謝経路」の項参照）

8. トランスポーターに関する情報

（*in vitro* 薬物動態試験[32]）

ブレンソカチブはヒト結腸癌由来細胞（Caco-2）及び Madin-Darby イヌ腎細胞Ⅱ（MDCKⅡ）の単層膜で高い透過性を示し、P 糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であったため、その経口吸収は排出トランスポーターの影響を受ける可能性がある。

ブレンソカチブは BCRP（IC_{50}=39.2 μM）、多剤排出輸送担体（MATE）1（IC_{50}=11.5 μM）及び MATE2K（IC_{50}=15.3 μM）の弱い阻害剤であるが、P 糖蛋白を含む他のトランスポーターに対する影響はほとんどないか、全くなかった。ブレンソカチブは、溶質輸送体トランスポーター［例：有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2K］の基質ではなかった。

In vitro データに基づくと、ブレンソカチブは、臨床用量では薬物相互作用を起こす可能性は低いと予測される。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

（1）腎機能障害患者（外国人データ、INS1007-102 試験）[33,34]

軽度～重度の腎機能障害患者［推算糸球体濾過量（eGFR）が 15 mL/分/1.73 m^2 以上で、透析を必要としない］に本剤 25 mg を単回投与したときの AUC_∞、C_{max} は以下のとおりであり、腎機能障害患者に対する用法・用量の調節の必要はないと考えられた。

腎機能障害患者と腎機能正常者のブレンソカチブ曝露量の比較（外国人データ、INS1007-102 試験）

PK パラメータ	腎機能障害コホート	幾何最小二乗平均 (n)		幾何平均値の比（%）[90%信頼区間]
		腎機能障害患者	腎機能正常者	
AUC_∞ (ng･h/mL)	軽度	3,434 (6)	3,438 (10)	0.999 [0.776, 1.285]
	中等度	4,297 (6)	3,376 (6)	1.273 [0.935, 1.731]
	重度	2,637 (6)	3,641 (6)	0.724 [0.543, 0.966]
C_{max} (ng/mL)	軽度	169 (6)	163 (10)	1.033 [0.755, 1.415]
	中等度	183 (6)	167 (6)	1.096 [0.806, 1.490]
	重度	139 (6)	167 (6)	0.831 [0.685, 1.008]

腎機能障害の区分は eGFR（単位 mL/min/1.73 m^2）に基づいた；
軽度：60 以上 90 未満、中等度：30 以上 60 未満、重度：15 以上 30 未満

方法：軽度、中等度、重度の腎機能障害者、又は性別、年齢及び BMI を適合させた腎機能正常者 28 例（腎機能障害者各 6 例、腎機能正常者 10 例）を対象として、本剤 25 mg を絶食下で単回投与した。

（2）肝機能障害患者（外国人データ、INS1007-105 試験）[35)]

軽度～重度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア：5～12）に本剤 25 mg を単回投与したときの AUC_{∞}、C_{max} は以下のとおりであり、肝機能障害患者に対する用法・用量の調節の必要はないと考えられた。

なお、ブレンソカチブの非結合型分率は、肝機能障害が重度の患者で 26.9%、中等度の患者で 19.7%及び軽度の患者で 16.9%、並びに肝機能正常者で 17.8%であった。

肝機能障害患者と肝機能正常者のブレンソカチブ曝露量の比較（外国人データ、INS1007-105 試験）

PK パラメータ	肝機能障害コホート	幾何最小二乗平均 (n)		幾何平均値の比（%）[90%信頼区間]
		肝機能障害患者	肝機能正常者	
総 AUC_{∞} (ng･h/mL)	軽度	3,330 (6)	2,780 (6)	1.20 [0.732, 1.96]
	中等度	2,560 (6)	2,480 (6)	1.03 [0.692, 1.54]
	重度	1,990 (6)	2,460 (6)	0.810 [0.500, 1.31]
総 C_{max} (ng/mL)	軽度	131 (6)	117 (6)	1.12 [0.771, 1.63]
	中等度	106 (6)	111 (6)	0.960 [0.670, 1.38]
	重度	77.8 (6)	105 (6)	0.741 [0.437, 1.26]
非結合型 AUC_{∞} (ng･h/mL)	軽度	564 (6)	487 (6)	1.16 [0.793, 1.69]
	中等度	500 (6)	437 (6)	1.14 [0.847, 1.55]
	重度	511 (6)	435 (6)	1.18 [0.723, 1.91]
非結合型 C_{max} (ng/mL)	軽度	22.1 (6)	20.4 (6)	1.08 [0.803, 1.46]
	中等度	20.8 (6)	19.5 (6)	1.07 [0.767, 1.48]
	重度	20.0 (6)	18.6 (6)	1.08 [0.710, 1.63]

肝機能障害の区分は Child-Pugh スコアに基づいた；軽度：5～6、中等度：7～9、重度：10～12

方法：軽度、中等度、重度の肝機能障害者、又は性別、年齢及び BMI を適合させた肝機能正常者 27 例（肝機能障害者各 6 例、肝機能正常者 9 例）を対象として、本剤 25 mg を絶食下で単回投与した。

11. その他

特になし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

安全性に関する一般的配慮により設定した。本剤の成分は、「Ⅳ. 製剤に関する項目」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。
8.2 本剤投与中に歯肉障害・歯周病があらわれることがある。本剤投与中は口腔内を清潔に保つことなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、歯科を受診するように指導すること。

（解説）

8.1 本剤投与中の生ワクチン接種に対する安全性が確認されていないことから設定した。
8.2 口腔環境の悪化は気管支拡張症等の呼吸器疾患の増悪や感染リスクの上昇に繋がる可能性が指摘されていること、歯肉障害／歯周病の悪化は歯の喪失に繋がる可能性があることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギ胎仔において、臨床曝露量（ヒトの最大推奨臨床用量［25 mg/日］を投与した場合の AUC）の 20 倍及び 8 倍以上で骨格変異（骨盤帯の移動及び過剰肋骨）の発現率増加が認められ、ラット胎仔において臨床曝露量の 61 倍で一過性の骨格奇形（肩甲骨の屈曲及び波状の肋骨）が認められた。さらに、動物実験（ラット）において胎盤を通過することが示唆されている。

（解説）

9.5 ブレンソカチブの生殖発生毒性試験の成績を踏まえ設定した。（「Ⅸ.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、乳汁中移行が示唆されている。

（解説）

9.6 ブレンソカチブのラットを用いた乳汁中排泄試験の成績を踏まえて設定した。授乳ラットにブレンソカチブを投与したとき、仔の血漿中で低濃度のブレンソカチブが検出されている。（「Ⅶ.5.（3）乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等
12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

9.7 本適応症の臨床試験において、12 歳未満の小児に対する使用経験は得られていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤の副作用の項目は、非嚢胞性線維症性気管支拡張症患者を対象として実施された国際共同第Ⅲ相

試験（INS1007-301 試験、無作為化プラセボ対照比較試験）及び CCDS (Company Core Data Sheet) ver.2.0 に基づいて設定した。なお、日本人被験者は、本試験の本剤 25 mg 投与に 28 例が組み入れられている。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

分類＼発現率	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚および皮下組織障害	過角化	発疹、湿疹	皮膚乾燥、皮膚病変、皮膚炎、皮膚剥脱、毛孔性角化症、剥脱性発疹、脂漏性角化症、掌蹠角皮症、皮膚肥厚
神経系障害		頭痛	
胃腸障害			歯肉障害、歯周病

（解説）

日本人患者集団において発現率がスクリーニング基準[発現率が 2%以上の MedDRA の基本語（PT）で、かつプラセボ群と比較して本剤 25 mg 群で発現率が 1%以上高い）を満たし、本剤の副作用と考えられる非重篤な副作用を記載した。上記の基準を満たしていないが、CCDS ver.2.0 に記載がある副作用については、頻度不明の列に記載した。過角化に含まれる副作用は、CMQ（Customised MedDRA Query）用語※1 にて設定された PT が発現した副作用名を記載した。歯肉障害、歯周病に含まれる副作用については、CMQ 用語※2 にて設定した PT のうち、INS1007-301 試験で発現した副作用は、歯肉障害、歯肉痛、歯肉出血、口腔内痛、歯肉不快感、歯肉潰瘍、歯肉炎、歯周炎であった。

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

※2 MedDRA 標準検索式（SMQ）「歯肉障害」に含まれるすべての PT、並びに歯周炎、口腔内痛、歯周破壊、歯周病及び歯周の炎症の PT を含む。

副作用発現頻度一覧

非嚢胞性線維症性気管支拡張症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（INS1007-301 試験）で発現した本剤 25 mg 群の副作用を、全体集団と日本人集団について表示した。

■全体集団

ブレンソカチブ 25 mg 投与	
安全性解析対象例数	574 例
副作用発現例数、n (%)	85 (14.8)

器官別大分類 基本語	発現症例数 n（%）
皮膚および皮下組織障害	**42 (7.3)**
過角化	13 (2.3)
皮膚乾燥	7 (1.2)
発疹	5 (0.9)
皮膚剥脱	4 (0.7)
そう痒症	2 (0.3)
湿疹	2 (0.3)
皮膚病変	2 (0.3)
皮膚炎	2 (0.3)
脱毛症	1 (0.2)
異汗性湿疹	1 (0.2)
紅斑	1 (0.2)
乾癬	1 (0.2)
そう痒性皮疹	1 (0.2)
ざ瘡	1 (0.2)
貨幣状湿疹	1 (0.2)
手皮膚炎	1 (0.2)
類乾癬	1 (0.2)
皮膚変色	1 (0.2)
皮膚肥厚	1 (0.2)
表在性炎症性皮膚症	1 (0.2)
胃腸障害	**29 (5.1)**
歯肉障害	4 (0.7)
歯肉痛	4 (0.7)
下痢	2 (0.3)
上腹部痛	2 (0.3)
悪心	2 (0.3)
アフタ性潰瘍	2 (0.3)
歯肉腫脹	2 (0.3)
口内乾燥	1 (0.2)
歯肉出血	1 (0.2)
消化不良	1 (0.2)

器官別大分類 基本語	発現症例数 n（%）
歯肉不快感	1 (0.2)
便習慣変化	1 (0.2)
鼓腸	1 (0.2)
胃炎	1 (0.2)
歯肉潰瘍	1 (0.2)
口の感覚鈍麻	1 (0.2)
弛緩歯	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)
口腔内不快感	1 (0.2)
口腔内痛	1 (0.2)
歯痛	1 (0.2)
神経系障害	**15 (2.6)**
頭痛	10 (1.7)
味覚不全	3 (0.5)
浮動性めまい	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)
傾眠	1 (0.2)
緊張性頭痛	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8 (1.4)**
咳嗽	2 (0.3)
喀痰増加	2 (0.3)
呼吸困難	1 (0.2)
好酸球性肺炎	1 (0.2)
鼻出血	1 (0.2)
副鼻腔障害	1 (0.2)
喘鳴	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (1.2)
疲労	4 (0.7)
無力症	1 (0.2)
発熱	1 (0.2)
乾燥症	1 (0.2)

器官別大分類 基本語	発現症例数 n（%）
感染症および寄生虫症	**6 (1.0)**
歯周炎	2 (0.3)
歯肉炎	1 (0.2)
皮膚真菌感染	1 (0.2)
帯状疱疹	1 (0.2)
口腔ヘルペス	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**4 (0.7)**
関節痛	2 (0.3)
筋肉痛	1 (0.2)
関節滲出液	1 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.2)
四肢痛	1 (0.2)
血管障害	**3 (0.5)**
高血圧	2 (0.3)
潮紅	1 (0.2)
臨床検査	**5 (0.9)**
体重減少	3 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
赤血球数減少	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	**2 (0.3)**
好酸球増加症	2 (0.3)
心臓障害	**1 (0.2)**
動悸	1 (0.2)
腎および尿路障害	**1 (0.2)**
腎機能障害	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）	**1 (0.2)**
皮膚乳頭腫	1 (0.2)
精神障害	1 (0.2)
不眠症	1 (0.2)
耳および迷路障害	**1 (0.2)**
耳痛	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.2)**
頭部損傷	1 (0.2)

MedDRA v. 27.0（データカットオフ：2024 年 3 月 28 日）

■日本人集団

ブレンソカチブ 25 mg 投与	
安全性解析対象例数	28 例
副作用発現例数、n (%)	6 (21.4)

器官別大分類 基本語	発現症例数 （発現率%）
皮膚および皮下組織障害	**4 (14.3)**
過角化	2 (7.1)
発疹	1 (3.6)
湿疹	1 (3.6)
神経系障害	**1 (3.6)**
頭痛	1 (3.6)
臨床検査	**1 (3.6)**
赤血球数減少	1 (3.6)
腎および尿路障害	**1 (3.6)**
腎機能障害	1 (3.6)

MedDRA v. 27.0（データカットオフ：2024 年 3 月 28 日）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

PTP 包装の薬剤の誤飲防止に必要かつ重要な一般的事項であるため、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [36)]

試験項目		動物種／系統（性別、匹/群）[a)]	投与量（mg/kg）（投与方法）[a)]	結果（mg/kg）[a)]
中枢神経系	Irwin スクリーニング変法、瞳孔サイズ、体温	ラット／Crl: Wistar（Han）（雄、各 6）	0、0.5、10、200（単回 PO）	・200：体重のわずかな減少（投与前との比較2%） 自律神経、神経筋、感覚運動、行動パラメータに対する影響なし NOEL：200
心血管系	hERG チャネルアッセイ	CHO細胞発現 hERGチャネル（各濃度：4 例）	0.824、2.99、8.94、28.0、91.9 μmol/L（*in vitro*）	hERG チャネルの遮断（IC_{50}）：13.9 μM（95%CI：11.6, 16.7 μM） 安全マージン [b)]（遊離 C_{max}）：176 倍
	麻酔下モデル	モルモット／Dunkin Hartley（雄、各 6）	0、0.5、9.6（持続 IV、15 分間×2 回）	動脈圧、HR、左室圧、心電図所見（PR、QRS、QT、QTcB間隔）に影響なし NOEL：9.6
	覚醒イヌのテレメトリー法	イヌ／Beagle（雄、各 4）	0、5、50、1,000（単回PO）	・50・1,000：嘔吐、粘液便、軟便／液状便、着色尿などの異常 ・5：心血管系パラメータの影響なし ・50：QA間隔のわずかな延長（～2時間） ・1,000：平均HR増加（+36%、0.5～12時間）、一過性のPR短縮（0.5時間）、平均DBP（+26%）及び平均MBP（+17%）の一過性増加（0.5時間）、dP/dt_{max}減少傾向、LVEDPのわずかな低下（～6時間）、QA間隔延長（+13%、～8時間）、QTcR延長（～1時間、+6%） NOEL：50 安全マージン [b)]：総 C_{max} 19 倍、遊離 C_{max} 43 倍
	イヌの反復投与毒性試験における心血管系への影響の安全マージン[b, c)]			・1ヵ月反復投与：総C_{max} 15倍、遊離C_{max} 36倍 ・6ヵ月反復投与：総C_{max} 35倍、遊離C_{max} 81倍
呼吸器系	全身プレチスモグラフィー	ラット／Crl: Wistar（Han）（雄、各 8）	0、0.5、10、200（単回 PO）	呼吸数、1回換気量、分時拍出量、吸気／呼気時間、ピーク時の吸気／呼気流量に有意な変化なし（パラメトリックANOVAおよびStudent t検定） NOEL：200

a）*in vitro* 試験を除く

b）ブレンソカチブ 25 mg QD 投与時の定常状態における総 C_{max}：0.616 μM、遊離 C_{max}：0.079 μM（ヒトの総 C_{max}：259 ng/mL に相当）に対する割合（非結合型ブレンソカチブの割合：ヒト 12.8%、イヌ 29.7%）。

c）「Ⅸ. 2.（2）反復投与毒性試験」の項参照

CHO：チャイニーズハムスター卵巣、CI：信頼区間、DBP：拡張期血圧、dP/dt_{max}：左室圧最大立ち上がり速度、hERG：human ether-a-go-go related gene、HR：心拍数、IV：静脈内投与、LVEDP：左室拡張終期圧、MBP：平均血圧、NOEL：無作用量、PO：経口投与、QA 間隔：心臓の収縮を示す Q 波と大動脈圧脈波開始との間の間隔、QD：1 日 1 回、QTcB：Bazett 式で補正した QT 間隔、QTcR：Rautaharju 式で補正した QT 間隔

(3) その他の薬理試験[37)]

186 種類の分子標的（受容体、イオンチャネル、輸送担体及び酵素）を対象として、*in vitro* ラジオリガンド結合、酵素、機能及び電気生理学アッセイにより、ブレンソカチブ 10 μM でスクリーニングを行った。すべての標的への結合親和性（1.6 μM 以上）は、ヒト DPP1 への結合親和性（IC_{50}：17.1 nM）の 94 分の 1 以下であり、ブレンソカチブの DPP1 結合が高度に選択的であることが示された。心臓に有害な影響を及ぼすブレンソカチブの可能性を評価するため、*in vitro* 電気生理学的アッセイによる 8 種類の心臓イオンチャネルへの影響を検討したところ、7 種類のチャネルで電気生理学的活性への影響はないことが示された［ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）を含む］。ブレンソカチブが活性を示した 1 つのチャネルは hCav3.2 で、IC_{50} は 21.57 μM であり、DPP1 標的への結合親和性の 1000 分の 1 を下回った。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

（ラット、イヌ）[38)]

反復投与毒性試験における最大耐量評価のための単回漸増投与による毒性発現について評価した。

動物種／性別、匹/群	投与量（mg/kg）（投与方法）	主な所見（mg/kg）	最大耐量（mg/kg）
ラット／雌雄、各 3	20、200、1,000（単回漸増 PO）	わずかな体重減少のみで、毒性の徴候は認められなかった。	1,000
イヌ／雌雄、各 1	100、300、600、1,000（単回漸増 PO）休薬期間：3～4 日間	・1,000：体重減少と摂餌量減少 ・全用量：流涎、泡状／液状／粘液状の嘔吐、ケージに未消化の食餌と液状便（用量が高いほど発現率・重症度が高く、持続期間が長い）	1,000

PO：経口投与

(2) 反復投与毒性試験

（ラット、イヌ）[38)]

動物種／性別、匹/群	投与期間（回復期間）	用法・用量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見（mg/kg/日）
ラット／雌雄、各 10（回復期：雌雄、各 5）	28 日間（28 日間）	0、3、15、100（QD、PO）（回復期：0、100）	NOAEL：15 安全マージン[a)]：28 倍	・100：腎臓（雌雄の尿細管空胞化、雄の好塩基性尿細管の発現率の増加）、ヒラメ筋（筋線維の変性／再生）、肺（リン脂質症と一致するびまん性の肺胞マクロファージ集簇）及び腸間膜リンパ節（マクロファージの集簇）の顕微鏡所見、腎臓・肺・肝臓の重量の増加 ・15：雌の軽微な尿細管空胞化の発現率の増加 ・回復期：雌の尿細管空胞化の部分的回復を除いて、上記所見は回復した。
ラット／雌雄、各 15（回復期：雌雄、各 10）	6 ヵ月間（3 ヵ月間）	0、3、9、50（QD、PO）（回復期：0、50）	NOAEL：9 安全マージン[a)]：20 倍	・50：腎臓（雄の髄質外層の好塩基性尿細管）及び肺［雌の血管周囲の好中球浸潤の発現率上昇、雄・雌の空胞化マクロファージ集簇（リソソーム活性／リソソーム物質の蓄積増加）］の顕微鏡所見、前立腺重量の減少 ・≧3：精嚢重量の減少 ・回復期：上記所見はいずれも完全に回復

動物種／性別、匹/群	投与期間（回復期間）	用法・用量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見（mg/kg/日）
イヌ／雌雄、各 3（回復期：雌雄、各 3）	28 日間（28 日間）	0、3、15、75（QD、PO）（回復期：75）	NOAEL：15 安全マージン[a)]：14 倍	・75：腎臓（好塩基性尿細管及び尿細管変性）、肝臓（著明な小葉構造、肝細胞の退色及び空胞化）、骨髄（脂肪組織の増加）、胸腺（退行／萎縮及び重量低下）、精巣及び精巣上体（精母細胞の腫大及び細胞残屑の重症度増加）、肺及び種々のリンパ造血網状系組織（空胞化マクロファージ）の組織学的所見 ・15：一過性徴候と尿パラメータの微小な変化 ・回復期：腎臓の好塩基性尿細管を除き、上記所見は回復した。
イヌ／雌雄、各 4（回復期：雌雄、各 3）	6 ヵ月間（26 週間）	0、2、8、50[b)]（QD、PO）（回復期：0、50）	NOAEL：2 安全マージン[a)]：1 倍	・50：歯周病、リンパ組織（腋窩リンパ節、下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節、腸管関連リンパ組織及び脾臓）の空胞化マクロファージ集簇、腎臓の皮髄境界部で尿細管再生 ・≧8：精巣及び精巣上体の変化（用量に依存）、肺の空胞化マクロファージ集簇 ・2：一過性で有害ではない徴候のみ ・回復期：歯周病は回復したが、歯周組織の炎症が残存、精巣と精巣上体の変化は部分的に回復、肺、リンパ組織及び腎臓の所見は回復
イヌ／雌雄、各 4（回復期：雌雄、各 6）	9 ヵ月間[c)]（26 週間）	0、1、2、4、8（QD、PO）（回復期：0、8）	NOAEL：8 安全マージン[a)]：5 倍	・8：肺胞マクロファージの細胞質でリン脂質の物質が蓄積したリソソーム数の増加、低頻度の 2 型肺細胞（いずれも有害でないと判断）

a）ブレンソカチブ 25 mg 1 日 1 回投与時の定常状態におけるヒトの AUC：9.655 μM（4,060 ng･h/mL に相当）に対する割合を算出した。

b）50 mg/kg/日では歯の有害所見のため、最終投与を 122 日目（18 週目）とし、最も重症であった雄と雌 7 匹中 4 匹を 122～130 日目（18～19 週目）に剖検した。回復期対照動物は 140 日目まで投与し（投与期間全体は 20 週間）、24 週間の回復後の 314 日目に剖検した。

c）36 週目から 39 週目まで、すべての投与処方に不純物 AZ13701214 を 0.06 mg/kg/日を添加して毒性学的適格性を評価した（結果は「IX. 2.（7）その他の特殊毒性の不純物」の項参照）

NOAEL：無毒性量、PO：経口投与、QD：1 日 1 回

（3）遺伝毒性試験

（*in vitro*、ラット）[39)]

試験項目	動物種／系統	投与量（濃度）／投与方法	試験結果
復帰突然変異試験（Ames 試験）（*in vitro*）	サルモネラチフス菌ヒスチジン要求株（TA98、TA100、TA1535、TA1537）、大腸菌トリプトファン要求株（WP2 *uvrA*）	5～5,000 μg/plate（プレート法）（S9 存在下／非存在下）	突然変異誘発性なし
マウスリンパ腫アッセイ（*in vitro*）	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞の *tk* 遺伝子座［5-トリフルオロチミジン（TFT）耐性］	・S9 存在下：3 時間培養 ・S9 非存在下：3 時間／24 時間培養（最高濃度：3 時間培養で 100 μg/mL、24 時間培養で 30 μg/mL）	突然変異誘発性なし
ラット小核試験	Han Wistar 雄ラット（各群 7 匹）	0、40、200、400 mg/kg/日×2 日（PO）	骨髄の小核未熟赤血球の発現率上昇なし

PO：経口投与

(4) がん原性試験

（マウス、ラット）[40]

試験項目	動物種／系統	投与量（mg/kg/日）／投与方法	試験結果
マウス 6 ヵ月間試験	遺伝子導入 rasH2 マウス[a] （ヘミ接合性遺伝子導入） 雌雄各 25 匹/群	0（溶媒）、0（水）、5、15、50 QD、PO、6 ヵ月間 対照：ウレタン 500 mg/kg/日×3 日（IP）	影響なし
ラット 2 年間試験	Han Wistar ラット 雌雄各 50 匹/群	0、3、10、30 QD、PO、2 年間	がん原性なし

a）CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウス
PO：経口投与、QD：1 日 1 回、IP：腹腔内投与

(5) 生殖発生毒性試験

（ラット、ウサギ）[41]

試験項目	動物種 （性別、匹/群）	投与期間	投与量 （mg/kg/日） 投与方法	無毒性量 （mg/kg/日）／ 安全性マージン[a]	試験結果
受胎能及び初期胚発生試験	・雄ラット：6 ヵ月間反復投与毒性試験で評価 ・雌ラット：15～20 匹	・雄：投与開始 10 週後に評価 ・雌：交配 2 週間前～妊娠 16 日目	・雄：0、3、9、50 ・雌：0、3、20、100 （QD、PO）	・雄：50／150 倍 ・雌：100／128 倍	・雄：交尾行動、受胎能に影響なし ・雌：発情周期、交尾行動、受胎能に影響なし
胚・胎児発生試験	雌ラット：20 匹	交配ペアリング 2 週間前～妊娠 16 日目	0、3、20、100 （QD、PO）	・母動物：3 ・胚・胎児発生：3／3 倍 ・発情周期と受胎能：100／128 倍	・母動物：≧20 で体重増加、摂餌量の変化 ・奇形 ≧100：骨格のわずかな奇形 ≧20：骨格変異の発現率・骨化の差異の増加 3：頭蓋骨骨化の発現率低下（1 匹）
	妊娠ウサギ：22 匹	妊娠 7～19 日目	0、5、15、50 （QD、PO）	・母動物：5 ・胚・胎児発生：50／20 倍	・母動物：≧15 で体重増加のわずかな抑制、50 で一過性の摂餌量減少 ・胚・胎児の生存又は胎児の発生に対する影響なし
出生前及び出生後の発生試験	妊娠ラット：25 匹 （TK 用に 4 匹追加）	妊娠 6 日目～授乳 20 日目	0、3、9、20 （QD、PO）	・F0 毒性：20 ・F1 新生仔発生、全身・生殖：20 ・F2 胚生存：20／17 倍	・F0：影響なし ・F1 世代のすべての評価項目に影響なし ・F2 世代の胚の生存に影響なし

a）ブレンソカチブ 25 mg 1 日 1 回投与時の定常状態におけるヒトの AUC：9.655 μM（4,060 ng･h/mL に相当）に対する割合を算出した。
PO：経口投与、QD：1 日 1 回、TK：トキシコキネティクス

幼若動物に対するブレンソカチブの影響

6 歳以上 18 歳未満の小児及び青少年患者は、ブレンソカチブの投与に対して成人よりも高い感受性を示すことは予想されないため、独立した幼若動物試験は実施されていない。
反復投与毒性試験で最も若齢の動物である 6 ヵ月試験（投与開始時でラット 6～7 週齢、イヌ 5～6 ヵ月齢が思春期に相当）で評価し、両動物種において肺と腎臓に顕微鏡的変化が観察され、イヌではリンパ組織、精巣／精嚢、歯周組織においても追加所見が認められた。ブレンソカチブに関連する所見はすべて、用量依存的で可逆性があり、ヒトに対する最大推奨用量である 25 mg/日を超える曝露で発生した。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施していない。

反復投与毒性試験でラットとイヌにブレンソカチブを強制経口投与し、消化管を病理組織学的に評価したところ、いずれの毒性試験でも消化管に顕著な組織学的所見は認められなかった。

ただし、イヌでは嘔吐と便の変化の発現率及び／又は重症度が用量に関連して上昇した。

(7) その他の特殊毒性

① 光毒性[42)]

有色ラットの全身オートラジオグラフィーにおいて、眼球血管膜及びその他のメラニン含有組織に有意な分布がみられたことから、ブレンソカチブの潜在的な光毒性について探索的に評価した。

ブレンソカチブの潜在的な光毒性に関して *in vitro* ニュートラルレッド光毒性（3T3 細胞）アッセイで評価したところ、主要溶媒での溶解性と安定性の限度まで光毒性は認められなかった。

② 肺及び腎臓組織の超微細構造の評価[43)]

ラット及びイヌの 28 日間反復投与毒性試験において認められた肺及び腎臓（腎臓はラットのみ）を採取して検討した（ラット：100 mg/kg/日投与時の肺及び腎臓の切片、イヌ：75 mg/kg/日投与時の肺の切片）。

ラットから採取した肺の顕微鏡写真の超微細構造では、肺胞マクロファージの肥大及びリソソームに蓄積した明らかに渦巻き状の膜残遺物の増加がみられ、リン脂質症と一致すると判断された。イヌでも同様にリン脂質症と一致した、肺胞マクロファージにおけるリソソーム中の膜残遺物の蓄積増加がみられた。

ブレンソカチブを投与したラットから得た腎臓の顕微鏡写真では、ミトコンドリア膨張、管腔残屑の増加、及び雌のみで細胞質空胞化又は細胞質の希薄化の主に低グレードの変性が観察された。雄で評価した部位では、光学顕微鏡的所見（尿細管空胞化）に対応する明らかな超微細構造所見は認められなかったが、雌では光学顕微鏡でみられた腎尿細管空胞化に対応する可能性のある超微細構造として、近位尿細管細胞質の空胞化及び／又は近位尿細管細胞質の希薄化などがみられた。

リン脂質症は臨床でモニタリング可能とは考えられない。しかし、所見の性質（空胞化マクロファージ）、明らかな用量-反応関係、可逆性及び安全マージンを考慮すると、この顕微鏡的所見は非嚢胞性線維症性気管支拡張症に対する最大推奨臨床用量について臨床的に意味があるとは予想されない。

③ 不純物（有効成分由来のニトロソアミン類）[44)]

原薬及び製剤由来のニトロソアミン類不純物について、細菌を用いた復帰突然変異試験（Enhanced Ames 試験）及びほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験が実施され、変異原性は認められなかった。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ブレンソカチブ水和物

2. 有効期間

有効期間：2 年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：該当資料なし
「Ⅰ．概要に関する項目」、「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

7. 国際誕生年月日

2025 年 8 月 12 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2026 年 8 月 24 日
承　認　番　号：30800AMX00304000
薬価基準収載年月日：2026 年 10 月 14 日
販売開始年月日：2026 年 10 月 19 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年：2026 年 8 月 24 日～2034 年 8 月 23 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づき、2027 年 10 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
2290002F1022	2290002F1022	130241701	623024101

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「「17. 臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で、患者の過去の呼吸器疾患の増悪歴、緑膿菌等の定着状況、喀痰等の呼吸器症状等を勘案し、抗菌薬投与を必要とする呼吸器疾患の増悪を繰り返すリスクのある患者に対して投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること（保医発 1013 第 1 号：令和 8 年 10 月 13 日付）

XI．文献

1. 引用文献

1) Chalmers JD, et al.: *Lancet Respir Med*. 2018; 6(9): 715-726. (PMID: 29478908)
【利益相反】著者にインスメッドからの資金提供等による支援を受けた者が含まれる。
2) Sibila O, et al.: *Thorax.* 2019; 74(9): 835-842. (PMID: 31278172)
3) Chalmers JD, et al.: *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(10): 1384-1393. (PMID: 27911604)
4) Voynow JA, et al.: *Am J Physiol.* 1999; 276(5): L835-L843. (PMID: 10330040)
5) Flume PA, et al.: *Lancet.* 2018; 392(10150): 880-890. (PMID: 30215383)
【利益相反】著者にインスメッドからの資金提供等による支援を受けた者が含まれる。
6) Keir HR, et al.: *Semin Respir Crit Care Med.* 2021; 42(4): 499-512. (PMID: 34261175)
7) Oriano M, et al.: *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11): 5996. (PMID: 34206113)
【利益相反】著者にインスメッドからの資金提供等による支援を受けた者が含まれる。
8) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（INS1007-301 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.6.13）
9) Chalmers JD, et al.: *N Engl J Med.* 2025; 392(16): 1569-1581. (PMID: 40267423)
【利益相反】本試験はインスメッドからの資金提供等による支援を受けた。著者には同社の社員が含まれる。
10) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（INS1007-201 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.6.11）
11) Chalmers JD, et al.: *N Engl J Med.* 2020; 383(22): 2127-2137. (PMID: 32897034)
【利益相反】本試験はインスメッドからの資金提供等による支援を受けた。著者には同社の社員が含まれる。
12) 社内資料：臨床薬理試験（INS1007-101 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
13) Usansky H, et al.: *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022; 1(7): 832-842. (PMID: 35411669)
【利益相反】本試験はインスメッドからの資金提供等による支援を受けた。著者には同社の社員が含まれる。
14) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（D6190C00001 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.6.1）
15) 社内資料：臨床薬理試験（治験薬投与下で発現した有害事象：INS1007-101 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.4.3.2.1）
16) 社内資料:海外第Ⅰ相 QT/QTc 評価試験（INS1007-104 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.6.6）
17) 社内資料：海外第Ⅱa 相試験（INS1007-211 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.6.12）
18) Palmér R, et al.: *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 104(6): 1155-1164.
19) Chalmers JD, et al.: *Eur Respir Rev.* 2025; 34(176): 240179.
【利益相反】著者にインスメッドの社員及びインスメッドから助成金等を受領した者等が含まれる。
20) Chalmers JD, et al.: *Front Immunol.* 2023: 14: 1239151.
【利益相反】著者にインスメッドから助成金等を受領した者等が含まれる。
21) Krotova K, et al.: *Sci Rep.* 2020; 10(1): 15874.
22) 社内資料：*in vitro* 薬効薬理試験（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
23) 社内資料：*in vivo* 薬効薬理試験（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2.2）
24) 社内資料：NCFB 患者を対象とした臨床試験における薬力学評価（2026 年 8 月 24 日承認、CTD2.7.2.2.6）
25) 社内資料：ブレンソカチブの薬物動態の特性（2026 年 8 月 24 日承認、CTD2.7.2.3）
26) 社内資料：臨床薬理試験（CYP3A 阻害剤又は P 糖蛋白阻害剤との併用：D6190C00003 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.5.1）

27) 社内資料：臨床薬理試験（クラリスロマイシンとの併用：INS1007-109 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.5.1）
28) 社内資料：臨床薬理試験（CYP3A4 誘導剤との併用又は胃内 pH 上昇による影響：INS1007-106 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.5.2）
29) 社内資料：母集団薬物動態解析（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.8）
30) 社内資料：海外マスバランス試験（INS1007-103 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.2）
31) 社内資料：ラット、イヌにおける薬物動態試験（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.6.4）
32) 社内資料：*in vitro* 薬物動態試験（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.6.4.7）
33) 社内資料：腎機能障害への影響試験（INS1007-102 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.4.1）
34) Yeung SA, et al.: *Br J Clin Pharmacol.* 2025; 91(4): 1191-1197. (PMID: 39574348)
【利益相反】本試験はインスメッドからの資金提供等による支援を受けた。著者には同社の社員が含まれる。
35) 社内資料：肝機能障害への影響試験（INS1007-105 試験）（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.4.2）
36) 社内資料：安全性薬理試験（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.6.2.4）
37) 社内資料：副次的薬理試験（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.6.2.3）
38) 社内資料：反復投与毒性試験（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.6.6.3）
39) 社内資料：遺伝毒性試験（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.6.6.4）
40) 社内資料：がん原性試験（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.6.6.5）
41) 社内資料：生殖発生毒性試験（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.6.6.6）
42) 社内資料：*in vitro* 光毒性試験（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.6.6.6）
43) 社内資料：肺及び腎臓組織における超微細構造の評価（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.6.6.8.6）
44) 社内資料：有効成分由来のニトロソアミン類の許容摂取量に関するリスク評価（2026 年 8 月 24 日承認、CTD 2.6.6.8.4.1）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2026 年 3 月 1 日現在、本剤は米国では 2025 年 8 月 12 日に「成人及び 12 歳以上の小児患者における非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFB）の治療」、欧州及び英国では、それぞれ 2025 年 11 月 18 日及び 2026 年 2 月 20 日に「過去 12 ヵ月間に 2 回以上の増悪を経験した 12 歳以上の非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFB）患者の治療」を適応症として承認されている。

日本の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）及び欧州の SmPC とは異なる。
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果
非嚢胞性線維症性気管支拡張症

6. 用法及び用量
通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ブレンソカチブとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(1) 海外での承認状況（添付文書の抜粋：2025 年 12 月現在）

国名	米国（2025 年 8 月 12 日作成）
会社名	Insmed Incorporated
販売名	BRINSUPRI
剤形・規格	BRINSUPRI (brensocatib) is supplied as 10 mg and 25 mg film-coated tablets
承認年月日	2025 年 8 月 12 日
効能又は効果	**1 INDICATIONS AND USAGE** BRINSUPRI is indicated for the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB) in adult and pediatric patients 12 years of age and older.
用法及び用量	**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION** **2.1 Recommended Dosage** The recommended dosage of BRINSUPRI is as follows: ・10 mg orally once daily with or without food or ・25 mg orally once daily with or without food <u>Missed Dose(s)</u> Patients who miss a dose should take the next dose at their regular time the next day. Do not double the dose to make up for the missed dose.

国名	EU（2025 年 12 月 4 日作成）
会社名	Insmed Netherlands B.V.
販売名	Brinsupri 25 mg
剤形・規格	Each film-coated tablet contains 25 mg of brensocatib (as monohydrate)
承認年月日	2025 年 11 月 18 日
効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** Brinsupri is indicated for the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB) in patients 12 years of age and older with two or more exacerbations in the prior 12 months.

用法及び用量	**4.2 Posology and method of administration** Posology The recommended dose is 25 mg orally once daily with or without food. *Missed dose* Patients who miss a dose should take the next dose at their regular time the next day. Patients should not double the dose to make up for the missed dose. Special populations *Elderly* No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2). *Renal and hepatic impairment* No dose adjustment is required for patients with renal or hepatic impairment (see section 5.2). *Paediatric population* The safety and efficacy of Brinsupri in children younger than 12 years of age have not yet been established. No data are available. Method of administration For oral use. This medicinal product should be taken once daily with or without food.

国名	英国（2026 年 2 月 20 日作成）
会社名	Insmed Netherlands B.V.
販売名	Brinsupri 25 mg
剤形・規格	Each film-coated tablet contains 25 mg of brensocatib (as monohydrate)
承認年月日	2026 年 2 月 20 日
効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** Brinsupri is indicated for the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB) in patients 12 years of age and older with two or more exacerbations in the prior 12 months.
用法及び用量	**4.2 Posology and method of administration** Posology The recommended dose is 25 mg orally once daily with or without food. *Missed dose* Patients who miss a dose should take the next dose at their regular time the next day. Patients should not double the dose to make up for the missed dose. Special populations *Elderly* No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2). *Renal and hepatic impairment* No dose adjustment is required for patients with renal or hepatic impairment (see section 5.2). *Paediatric population* The safety and efficacy of Brinsupri in children younger than 12 years of age have not yet been established. No data are available. Method of administration For oral use. This medicinal product should be taken once daily with or without food.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

日本の電子化された添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）及び欧州の SmPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギ胎仔において、臨床曝露量（ヒトの最大推奨臨床用量［25 mg/日］を投与した場合の AUC）の 20 倍及び 8 倍以上で骨格変異（骨盤帯の移動及び過剰肋骨）の発現率増加が認められ、ラット胎仔において臨床曝露量の 61 倍で一過性の骨格奇形（肩甲骨の屈曲及び波状の肋骨）が認められた。さらに、動物実験（ラット）において胎盤を通過することが示唆されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、乳汁中移行が示唆されている。

米国の添付文書 （2025 年 8 月）	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.1 Pregnancy** <u>Risk Summary</u> There are no available data on BRINSUPRI use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. In animal embryo fetal development (EFD) studies, oral administration of brensocatib to pregnant rats during organogenesis at maternal exposures 128 times the maximum recommended human dose (MRHD) on an AUC basis was associated with malformations. Oral administration of brensocatib to pregnant rabbits during organogenesis demonstrated no adverse developmental effects at doses that produced maternal exposures up to 20 times the MRHD. No adverse development effects were observed after oral administration of brensocatib to pregnant rats from the period of organogenesis through lactation at doses that produced maternal exposures 17 times the MRHD on an AUC basis (*see Data*). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. <u>Data</u> *Animal Data* In a rat fertility and EFD study, brensocatib was administered at oral doses of 3, 20, and 100 mg/kg/day to female rats 2 weeks prior to mating, during mating, and through organogenesis until gestation Day 16. The malformation of bent scapula was observed at a maternal dose of 100 mg/kg/day (128 times the MRHD on an AUC basis). There were no adverse findings at maternal oral doses of 20 mg/kg/day (42 times the MRHD on an AUC basis). In a rabbit EFD study, brensocatib was administered at oral doses of

	5, 15, or 50 mg/kg/day from gestation Days 7 to 19, a period that covers implantation and major organogenesis. Brensocatib was not associated with adverse effects on the fetus at maternal exposures up to 20 times the MRHD on an AUC basis. Maternal toxicity as indicated by reductions in body weight gain and food consumption was noted at maternal doses of 15 mg/kg/day and greater (greater than 5 times the MRHD on an AUC basis). In a pre- and postnatal development study, oral administration of brensocatib to pregnant rats at doses of 3, 9, or 20 mg/kg/day from gestation Day 6 through lactation Day 20 resulted in no adverse developmental effects in pups at maternal doses up to 20 mg/kg/day (17 times the MRHD on an AUC basis). **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of brensocatib and/or its metabolite(s) in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BRINSUPRI and any potential adverse effects on the breastfed child from BRINSUPRI or from the underlying maternal condition.

欧州の添付文書 （2025 年 12 月）	**4. CLINICAL PARTICULARS** **4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy There are no data on the use of brensocatib in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Brinsupri is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. Breast-feeding It is unknown whether brensocatib or its metabolites are excreted in human milk. Available data in animals have suggested excretion of brensocatib in milk (see section 5.3). A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from brensocatib therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. Fertility There are no fertility data in humans. Animal studies indicate no impact on male or female fertility (see section 5.3).

英国の添付文書 （2026 年 2 月）	**4. CLINICAL PARTICULARS** **4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy There are no data on the use of brensocatib in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Benefits and potential risks of use of brensocatib during pregnancy have not been established. Brensocatib may be used during pregnancy where the expected benefit to the mother justifies the unknown risk to the fetus. Breast-feeding It is unknown whether brensocatib or its metabolites are excreted in human milk. Available data in animals have suggested excretion of brensocatib in milk (see section 5.3). The potential treatment benefit or risk to the newborn or infants via breastfeeding is not known. Decisions on whether to breastfeed during treatment or to abstain from brensocatib therapy should take into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. Fertility There are no fertility data in humans. Animal studies indicate no impact on male or female fertility at the clinically relevant exposure in patients treated with brensocatib (see section 5.3).

(2) 小児に関する海外情報

日本の電子化された添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）及び欧州の SmPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書 （2025 年 8 月）	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of BRINSUPRI for the treatment of NCFB have been established in pediatric patients aged 12 years and older. Use of BRINSUPRI for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled trial (ASPEN), which enrolled 41 pediatric patients aged 12 years and older, and additional pharmacokinetic data in pediatric patients aged 12 to 17 years [*see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)*]. Common adverse reactions in pediatric patients aged 12 years and older enrolled in ASPEN were consistent with those in adults [*see Adverse Reactions (6.1)*]. The safety and effectiveness of BRINSUPRI have not been established in pediatric patients younger than 12 years of age.

欧州の添付文書 （2025 年 12 月）	**4. CLINICAL PARTICULARS** **4.8 Undesirable effects**（抜粋） <u>Paediatric population</u> The safety assessment in adolescents aged 12 to 17 with NCFB is based on 41 subjects exposed to brensocatib in the 52-week Phase 3 ASPEN trial (see section 5.1). The safety profile in these adolescents was similar to that observed in adults.

英国の添付文書 （2026 年 2 月）	**4. CLINICAL PARTICULARS** **4.8 Undesirable effects**（抜粋） <u>Paediatric population</u> The safety assessment in adolescents aged 12 to 17 with NCFB is based on 41 subjects exposed to brensocatib in the 52-week Phase 3 ASPEN trial (see section 5.1). The safety profile in these adolescents was similar to that observed in adults.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先及び問い合わせ先

インスメッド合同会社
メディカルインフォメーションセンター
東京都千代田区永田町二丁目 10 番 3 号
東急キャピトルタワー13 階
電話：0120-118808

© 2026 Insmed GK. All Rights Reserved.
Insmed®, インスメッド®, Brinsupri® and ブリヌスプリ® are registered trademarks of Insmed Incorporated.

MED-JP-BE-00370
2026 年 10 月作成