| 日本標準商品分類番号 | 87229 |
|---|---|

医薬品リスク管理計画
対象製品

市販直後調査
2026年10月～2027年4月

# 総合製品情報概要

選択的可逆的DPP1阻害薬
好中球性炎症抑制薬

薬価基準収載



# ブリヌスプリ®錠 25mg

新発売

Brinsupri® Tablets　ブレンソカチブ水和物錠

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

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

insmed®

# 目次


開発の経緯 …… 3

特徴 …… 4

製品情報(ドラッグインフォメーション) … 5

禁忌(次の患者には投与しないこと) …… 5
組成・性状 …… 5
効能又は効果 …… 5
効能又は効果に関連する注意 …… 5
用法及び用量 …… 5
重要な基本的注意 …… 5
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 6
副作用 …… 6
適用上の注意 …… 6

臨床成績 …… 7

国際共同第Ⅲ相試験　ASPEN試験
[検証的試験] …… 7
海外第Ⅱ相試験　WILLOW試験
[海外データ、用量探索試験] …… 31

薬物動態 …… 39

血漿中濃度 …… 39
吸収 …… 41
分布 …… 42
代謝(外国人データ) …… 43
排泄(外国人データ) …… 43
特定の背景を有する患者 …… 44
薬物相互作用 …… 45

薬効薬理 …… 47

作用機序 …… 47
臨床薬理試験 …… 48
非臨床試験 …… 51

安全性薬理試験及び毒性試験 …… 54

安全性薬理試験 …… 54
毒性試験 …… 55

有効成分に関する理化学的知見 …… 58

製剤学的事項 …… 58

取扱い上の注意 …… 59

包装 …… 59

関連情報 …… 59

主要文献 …… 60

製造販売業者の氏名又は名称及び住所
(文献請求先及び問い合わせ先を含む) … 61

# 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)]。

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。

# 特徴

**1** ブリヌスプリは非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFB）の根本的な病態生理学的特徴を標的とした世界初の治療薬です。

（3、47ページ参照）

**2** ジペプチジルペプチダーゼ1（DPP1）を阻害することによって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、NCFBの病態進行を抑えることが期待されます。

（47ページ参照）

**3** 1日1回の経口投与で治療が可能です。

（5ページ参照）

**4** 日本人を含むNCFB患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ASPEN試験）において、呼吸器疾患増悪（PEx）の年間発生率におけるブリヌスプリ25 mg群のプラセボ群に対する優越性が検証されました※。

※p=0.0046、調整後p=0.0048、両側有意水準0.01、負の二項モデル

（7～30ページ参照）

**5** ASPEN試験において、52週時の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減少量は、プラセボ群に対してブリヌスプリ25 mg群で有意に抑制されました※。

※p=0.0054、調整後p=0.0364、両側有意水準0.05、線形反復測定モデル

（7～30ページ参照）

**6** ASPEN試験において、52週時のQOL-B呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量（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、ブリヌスプリ25 mg群で3.8±1.1でした。

（7～30ページ参照）

**7** 主な副作用として、過角化が5%以上で報告されています。
詳細については、電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

（6ページ参照）

# 製品情報（ドラッグインフォメーション）



電子化された添付文書2026年10月改訂（第2版）に基づき作成

## 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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| | |
|---|---|
| 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 |

### 3.2 製剤の性状

| | | | |
|---|---|---|---|
| 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 | | |
| 識別コード | BRE/25 | | |

## 4. 効能又は効果

非嚢胞性線維症性気管支拡張症

## 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。

## 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。

## 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。

## 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。

### 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。

## 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。

### 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 |

## 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。

# 臨床成績

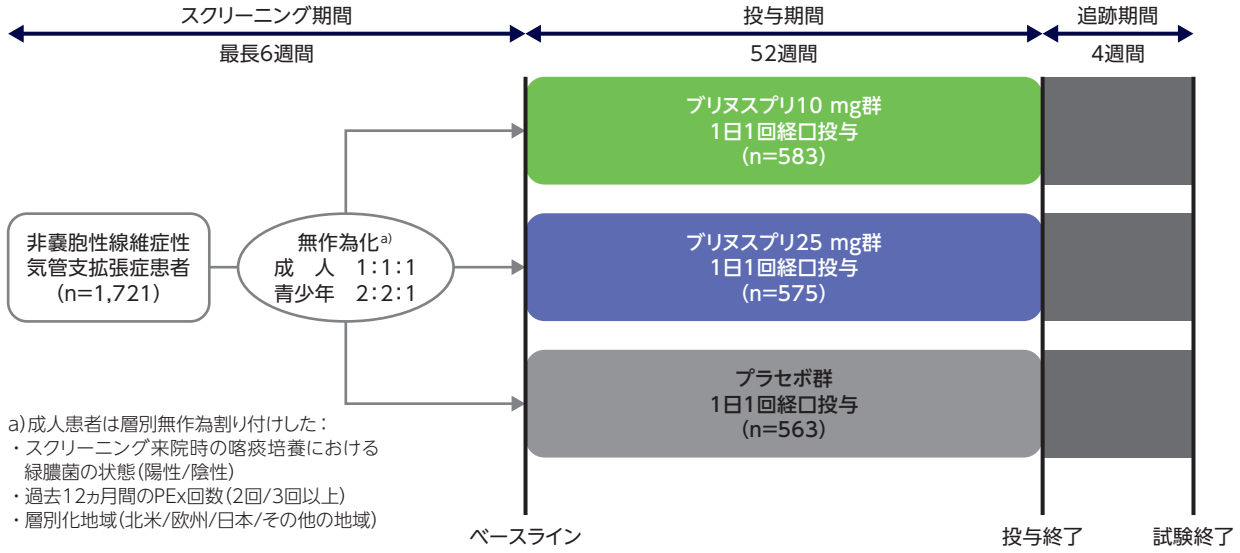


本試験は一部承認外の用法・用量が含まれるデータですが、本剤の承認時評価資料であるため掲載します。

## 国際共同第Ⅲ相試験 ASPEN試験[検証的試験]8,9,10)

8) Chalmers JD, et al.: N Engl J Med. 2025; 392(16): 1569-1581.
9) Morimoto K, et al.: Respir Investig. 2026; 64(2): 101357.
【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：国際共同第Ⅲ相試験(INS1007-301試験)[承認時評価資料]

### ● 試験概要




| | |
|---|---|
| **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、ブリヌスプリを1日1回で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、評価すること |
| **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比較試験 |
| **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)<br>[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]<br>安全性解析対象集団：1,719例<br>PK解析対象集団：314例(ブリヌスプリ10 mg)／328例(ブリヌスプリ25 mg)<br>PD解析対象集団：356例(喀痰中PD)／36例(血中PD) |
| **主な選択基準** | **成人患者**<br>・18歳以上85歳以下の男性又は女性患者<br>・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<br>・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<br>・気管支拡張薬投与後の$FEV_1$が30%以上で、絶対値が750 mL以上の患者<br>・スクリーニング時の喀痰が粘液膿性又は膿性の患者<br>・BMIが18.5kg/$m^2$以上の患者<br>**青少年患者**<br>・12歳以上18歳未満の男性又は女性患者<br>・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<br>・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<br>・気管支拡張薬投与後の$FEV_1$が30%以上で、絶対値が750 mL以上の患者<br>・体重が30kg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<br>・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<br>・主要な診断が慢性閉塞性肺疾患(COPD)又は喘息である患者<br>・1日あたり12時間を超える酸素補給を受けている患者<br>・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<br>・現在喫煙者<br>・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 |
| **方法** | **成人患者(18歳以上85歳以下)**<br>・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、ブリヌスプリ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1日1回投与した※。<br>**青少年患者(12歳以上18歳未満)**<br>・ブリヌスプリ10 mg群、25 mg群又はプラセボ群に2：2：1の割合で無作為化した。層別化は行わなかった。<br>※各投与群には、過去のPEx回数が3回以上の患者を約30%、75歳超の患者を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/mm³以上の患者を約20%以下、COPD併発患者を20%以下になるように無作為化した。 |
| **評価項目** | ■**主要評価項目**：PExの年間発生率(Family 1)[検証的な解析項目]<br>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患者が、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。<br>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、<br>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<br>※PExは盲検下で独立判定委員会が判定した。<br>■**副次評価項目**：<br>・初回のPExまでの時間(Family 2)<br>・52週間におけるレスポンダー率(PExの発生がなかった患者の割合)(Family 3)<br>・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)<br>・重度のPExの年間発生率(Family 5)<br>・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)(Family 6)　等<br>■**探索的評価項目**：<br>・52週時における気管支拡張薬投与後のFVCのベースラインからの変化量<br>・平均BESTスコアのベースラインからの変化量<br>■**安全性評価項目**：有害事象(副次評価項目)　等<br>薬剤の作用機序に関連する潜在的なリスクに基づき、次の特に注目すべき有害事象(AESI)について検討した。：過角化、歯肉障害・歯周病関連事象、感染症(肺炎を含む) |
| **解析計画** | ■**主要評価項目**：<br>・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。<br>・投与群ごとのPEx発生率(PEx／患者／年)、ブリヌスプリ各投与群とプラセボ群のPEx発生率の比と関連する95%CIも負の二項モデルを用いて推定した。 |

**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。

# 臨床成績



| | |
|---|---|
| **解析計画（続き）** | **■有効性解析の多重性の調整：**<br>・プラセボ群とブリヌスプリ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。本手法に基づき、主要評価項目が統計学的に有意であった場合にのみ1番目の副次評価項目の統計学的検定を行い、2番目以降の副次評価項目についても同様の閉手順により統計学的検定を行った。<br>・主要評価項目（PExの年間発生率）について、ブリヌスプリ25 mg群とプラセボ群、ブリヌスプリ10 mg群とプラセボ群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。<br>・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（ブリヌスプリ投与群の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。<br>・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。<br>・主要評価項目において欠測データについては、ランダムな欠測（MAR）の仮定に基づき取り扱うこととした。また、MARの仮定からの逸脱に対する主要解析の頑健性を評価するため、ランダムでない欠測（MNAR）を想定したTipping-point解析、及びプラセボ群を参照群とした多重代入法による感度分析を行うこととした。<br>**■探索的評価項目：**<br>・FVCは、ITT集団について線形混合モデルを用いて解析した。ベースライン値を共変量として調整し、ベースラインデータがないか、FVCに欠測がある患者（ブリヌスプリ10 mg群19例、ブリヌスプリ25 mg群24例、プラセボ群24例）は、解析から除外した。<br>・BESTスコアの変化の平均は、ITT集団の成人患者を対象に共分散分析モデルを用いて解析した。ベースライン値を共変量として調整し、ベースラインデータがないか、BESTデータに欠測がある患者（ブリヌスプリ10 mg群8例、ブリヌスプリ25 mg群3例、プラセボ群6例）は、解析から除外した。<br>**■安全性評価項目：**<br>無作為化後にブリヌスプリ又はプラセボを少なくとも1回以上投与されたすべての患者を含む安全性解析対象集団で評価された。 |
| **サブグループ解析** | ・日本人成人患者87例について、サブグループ解析を行った。<br>・PExの年間発生率及び初回のPExまでの時間について、年齢、性別、人種、民族、PEx回数、過去24ヵ月間のPExによる入院、抗菌薬の長期使用、ベースライン時のマクロライド系抗菌薬の維持使用、ベースライン時の緑膿菌の保菌状況、BSIスコア、BE-CTスコア（中央値未満、中央値以上）、ベースライン時の気管支拡張薬投与後の$FEV_1$（50%未満、50%以上）、層別化地域、地理的地域、ベースライン時の好酸球数、喫煙状況、吸入ステロイドの使用、喘息の既往歴、COPDの既往歴別のサブグループ解析を行った。<br>・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。 |
| **試験終了日** | 2024年3月28日（最後の患者の52週間の治療期間完了日又は試験中止日） |

NCFB：非嚢胞性線維症性気管支拡張症、PK：薬物動態、PD：薬力学、CT：コンピュータ断層撮影、ITT：intent-to-treat、PEx：呼吸器疾患増悪、$FEV_1$：1秒量、BMI：体格指数、CF：嚢胞性線維症、BE-CT：気管支拡張症-コンピュータ断層撮影、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、FVC：努力肺活量、BEST：気管支拡張症増悪及び症状ツール、AESI：特に注目すべき有害事象、CI：信頼区間

**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。

## ● 患者背景

### 患者背景（ITT集団）

| | | ブリヌスプリ25 mg群 (n=575) | プラセボ群 (n=563) |
|---|---|---|---|
| 年齢（歳）、平均値±SD | | 60.6±15.78 | 60.0±15.44 |
| 年齢区分、n（%） | 12歳以上18歳未満 | 16（2.8） | 8（1.4） |
| | 18歳以上65歳未満 | 257（44.7） | 295（52.4） |
| | 65歳以上 | 302（52.5） | 260（46.2） |
| | 75歳以上 | 84（14.6） | 93（16.5） |
| 性別、n（%） | 女性 | 360（62.6） | 362（64.3） |
| 層別化に用いた地域、n（%） | 北米 | 83（14.4） | 81（14.4） |
| | 欧州 | 221（38.4） | 221（39.3） |
| | 日本 | 28（4.9） | 29（5.2） |
| | その他の地域 | 243（42.3） | 232（41.2） |
| 人種、n（%） | 白人 | 430（74.8） | 405（71.9） |
| | 黒人／アフリカ系アメリカ人 | 5（0.9） | 3（0.5） |
| | アジア人 | 64（11.1） | 64（11.4） |
| | アメリカ先住民／アラスカ先住民 | 6（1.0） | 9（1.6） |
| | ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民 | 0 | 1（0.2） |
| | Multiple[a)] | 11（1.9） | 11（2.0） |
| | その他 | 13（2.3） | 11（2.0） |
| | 不明 | 13（2.3） | 14（2.5） |
| | 報告なし | 33（5.7） | 45（8.0） |
| 喫煙歴 | 過去の喫煙者、n（%） | 163（28.3） | 183（32.5） |
| | 箱数×年数[b)]、平均値±SD | 18.9±24.41 | 16.6±21.09 |
| BMI（$kg/m^2$）、平均値±SD | | 25.38±5.126 | 25.13±4.929 |
| 過去12ヵ月間のPEx発生回数、n（%） | 3回未満 | 412（71.7） | 396（70.3） |
| | 3回以上 | 163（28.3） | 167（29.7） |
| 過去24ヵ月間にPExにより入院した患者、n（%） | | 133（23.1） | 142（25.2） |
| 吸入ステロイド薬を使用している患者、n（%） | | 324（56.3） | 352（62.5） |
| 抗菌薬の長期投与患者、n（%） | 抗菌薬処方あり | 154（26.8） | 133（23.6） |
| | マクロライド系抗菌薬 | 114（19.8） | 105（18.7） |
| | 吸入抗菌薬 | 40（7.0） | 36（6.4） |
| | その他 | 22（3.8） | 13（2.3） |
| 気管支拡張薬投与後の$FEV_1$[c)] | 平均値±SD（L） | 2.0±0.8 | 1.9±0.8 |
| | 平均値±SD（予測値%） | 74.3±24.6 | 71.9±22.2 |
| COPDの病歴あり、n（%） | | 83（14.4） | 102（18.1） |
| 喘息の病歴あり、n（%） | | 109（19.0） | 111（19.7） |
| 好酸球数300/$mm^3$以上、n（%） | | 111（19.3） | 106（18.8） |
| 喀痰培養における緑膿菌陽性の患者、n（%） | | 205（35.7） | 199（35.3） |
| BSIスコア[c)]、平均値±SD | | 7.1±3.62 | 7.1±3.61 |
| BSIスコア区分、n（%） | 4以下 | 150（26.1） | 148（26.3） |
| | 5以上8以下 | 239（41.6） | 220（39.1） |
| | 9以上 | 182（31.7） | 195（34.6） |
| | 欠損 | 4（0.7） | 0 |
| QOL-B呼吸器症状ドメインスコア（成人）[d)]、平均値±SD | | 61.91±17.227 | 60.03±16.810 |

a）複数の人種を選択した患者
b）算出の対象となった患者数は、ブリヌスプリ25 mg群152例、プラセボ群177例
c）算出の対象となった患者数は、ブリヌスプリ25 mg群571例、プラセボ群563例
d）算出の対象となった患者数は、ブリヌスプリ25 mg群497例、プラセボ群487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

# 臨床成績



## 患者背景（日本人集団）

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

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

### ITT集団

### 【主要評価項目】PExの年間発生率（検証的な解析結果）

PExの年間発生率［95%CI］は、ブリヌスプリ25 mg群で1.036［0.927, 1.157］、プラセボ群で1.286［1.158, 1.428］であった。プラセボ群に対するブリヌスプリ25 mg群の発生率の比［95%CI］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、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集団）

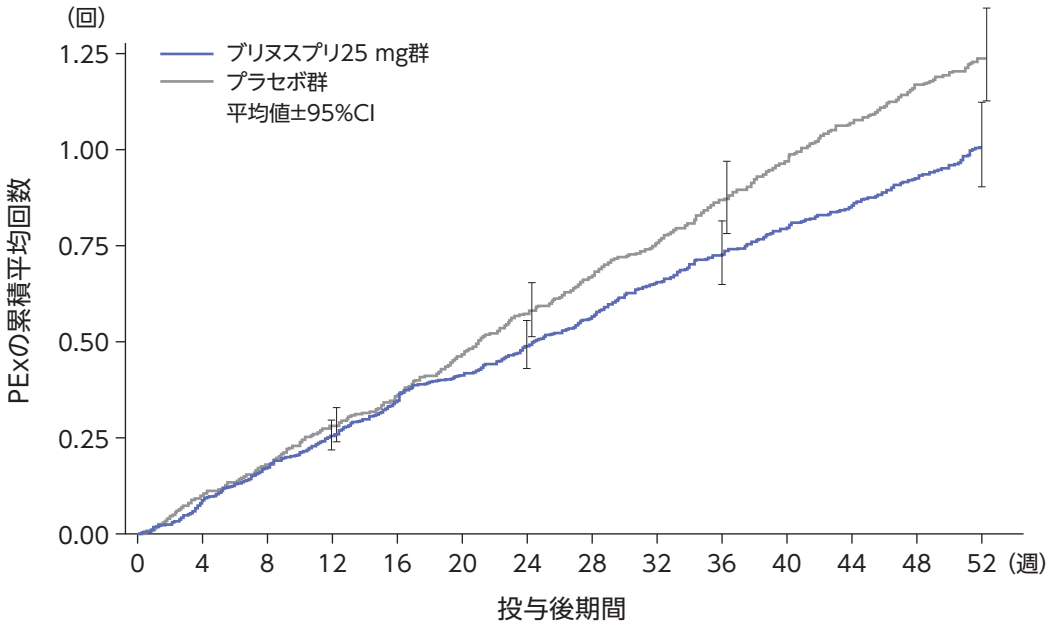
| 項目 | ブリヌスプリ25 mg群 (n=575) | プラセボ群 (n=563) |
|---|---|---|
| 1回以上のPEx発生例、n（%） | 288（50.1） | 324（57.5） |
| PEx発生例数、n（%） | | |
| 0回 | 287（49.9） | 239（42.5） |
| 1回 | 146（25.4） | 145（25.8） |
| 2回 | 67（11.7） | 88（15.6） |
| 3回以上 | 75（13.0） | 91（16.2） |
| PEx発生回数の合計（回） | 554 | 669 |
| 1年あたりの追跡した患者の合計（人年）[a]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

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）、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SE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。

# 臨床成績



■投与後52週時までのPExの累積平均回数（ITT集団）




| 観察患者数 | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ブリヌスプリ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 |

## 【副次評価項目】初回のPExまでの時間

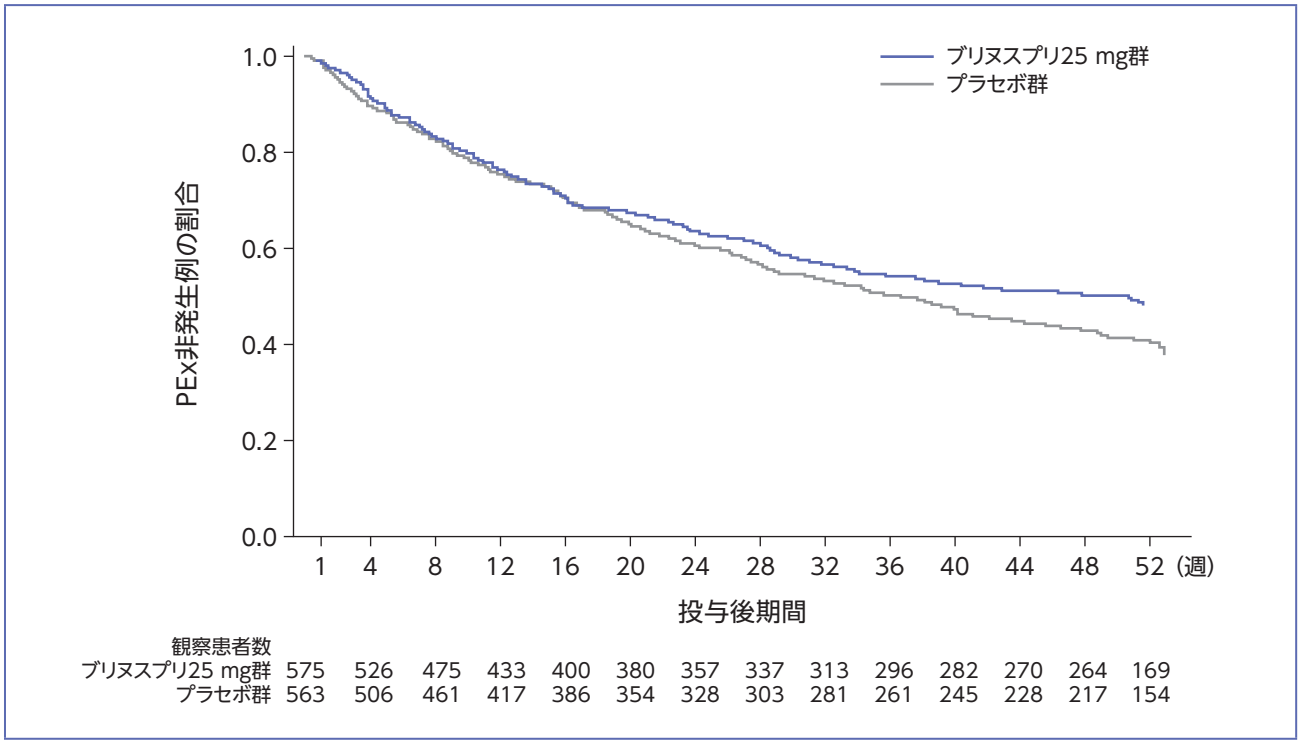
初回のPExまでの時間の中央値[95%CI]は、ブリヌスプリ25 mg群で50.7週間[37.6週間, 推定不能(NE)]、プラセボ群で36.7週間[31.1週間, 41.4週間]であった。プラセボ群に対するハザード比[95%CI]はブリヌスプリ25 mg群で0.825[0.703, 0.968]であり、初回のPExまでの時間を有意に延長した(p=0.0182、調整後p=0.0364、Cox比例ハザードモデル)。

■初回のPExまでの時間(副次評価項目、ITT集団)

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

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ブリヌスプリ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(副次評価項目、ITT集団)



# 臨床成績



## 【副次評価項目】52週間におけるレスポンダー率

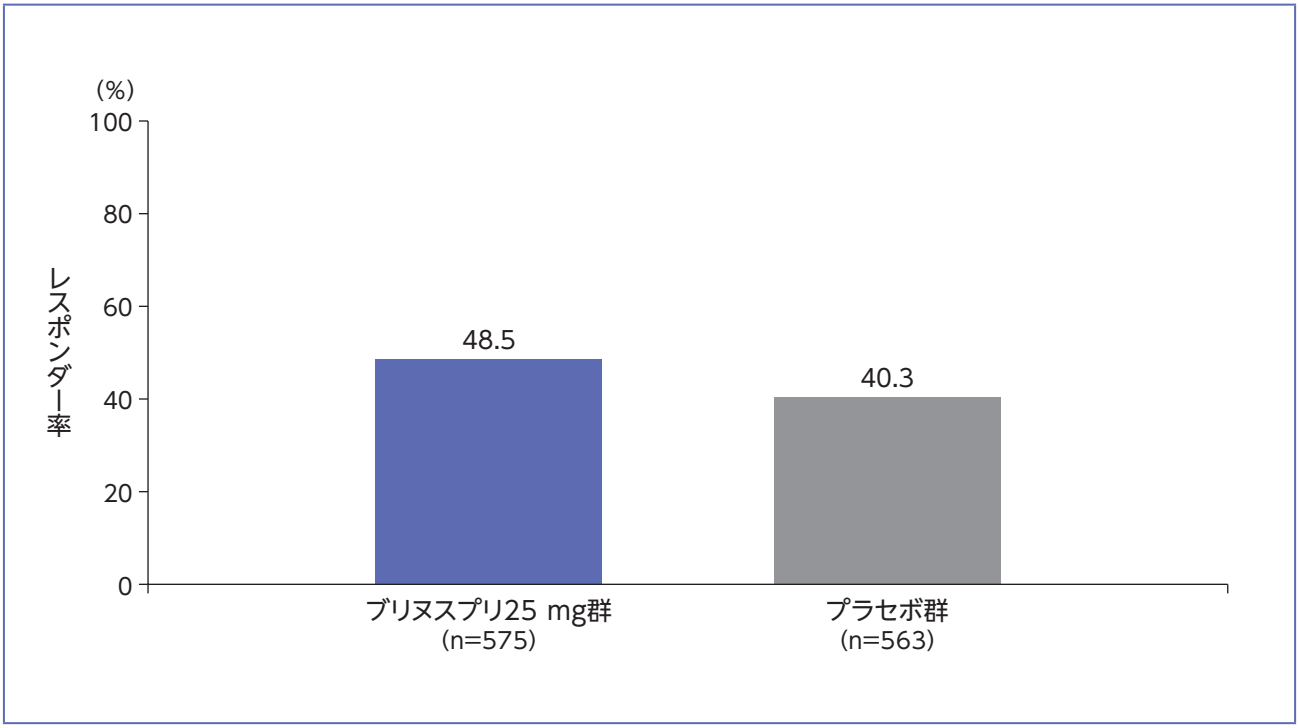
52週間におけるレスポンダー（PExの発生がなかった患者）の割合は、ブリヌスプリ25 mg群で48.5%、プラセボ群で40.3%であった。プラセボ群に対するオッズ比［Waldの95%CI］はブリヌスプリ25 mg群で1.400［1.095, 1.792］であり、52週間におけるレスポンダー率は有意に高かった（p=0.0074、調整後p=0.0364、ロジスティック回帰モデル）。

### ■52週間におけるレスポンダー率（副次評価項目、ITT集団）

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

### ■52週間におけるレスポンダー率（副次評価項目、ITT集団）



## 【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

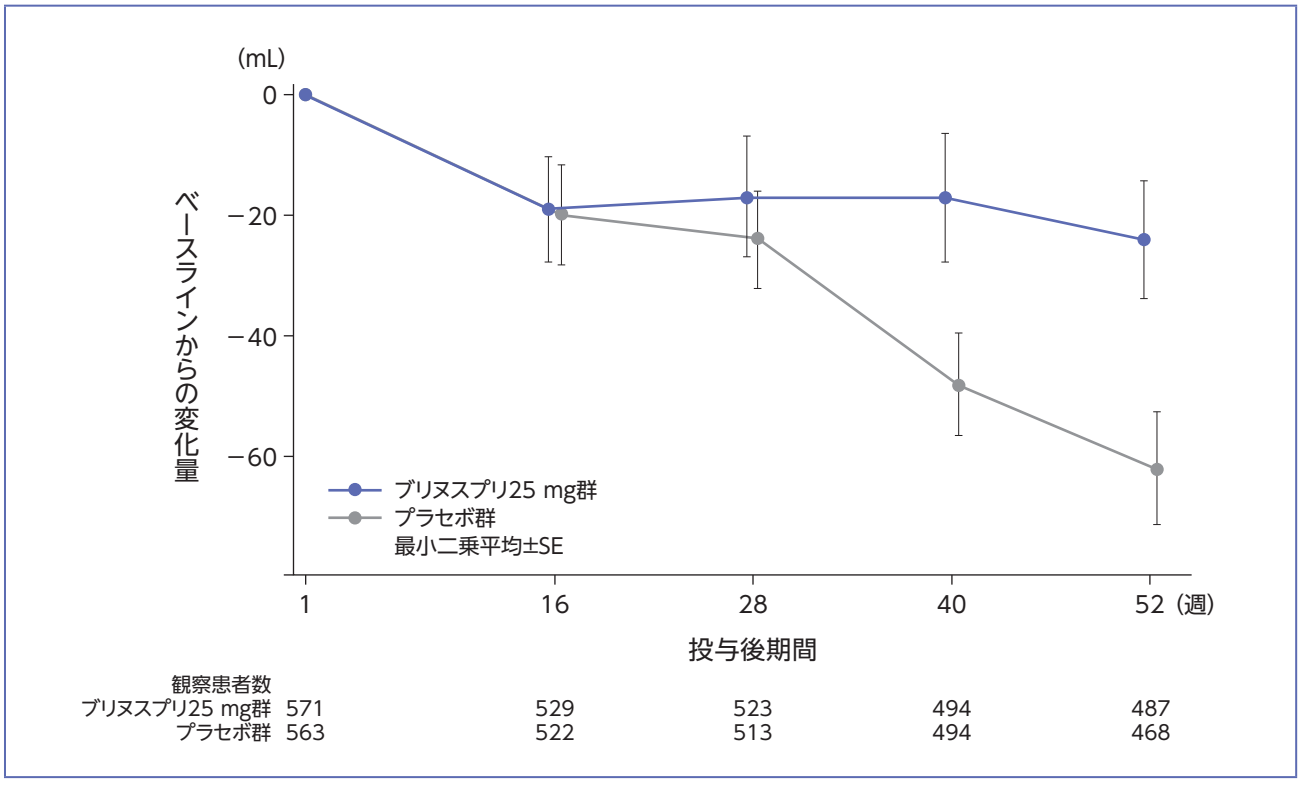
52週時における気管支拡張薬投与後のFEV$_1$のベースラインからの変化量の最小二乗平均±SEは、ブリヌスプリ25 mg群で−24±9.9 mL、プラセボ群で−62±9.4 mLであった。プラセボ群との差の最小二乗平均±SEはブリヌスプリ25 mg群で38±13.6 mLであり、気管支拡張薬投与後のFEV$_1$のベースラインからの変化量は有意に少なかった(p=0.0054、調整後p=0.0364、線形反復測定モデル)。

### ■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集団)

| 項目 | ブリヌスプリ25 mg群 (n=575) | プラセボ群 (n=563) |
|---|---|---|
| モデルに含まれた患者数 | 551 | 539 |
| 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 | −24±9.9 | −62±9.4 |
| ブリヌスプリ群 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)。

### ■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集団)




| 観察患者数 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ブリヌスプリ25 mg群 | 571 | 529 | 523 | 494 | 487 |
| プラセボ群 | 563 | 522 | 513 | 494 | 468 |

## 【副次評価項目】重度のPExの年間発生率

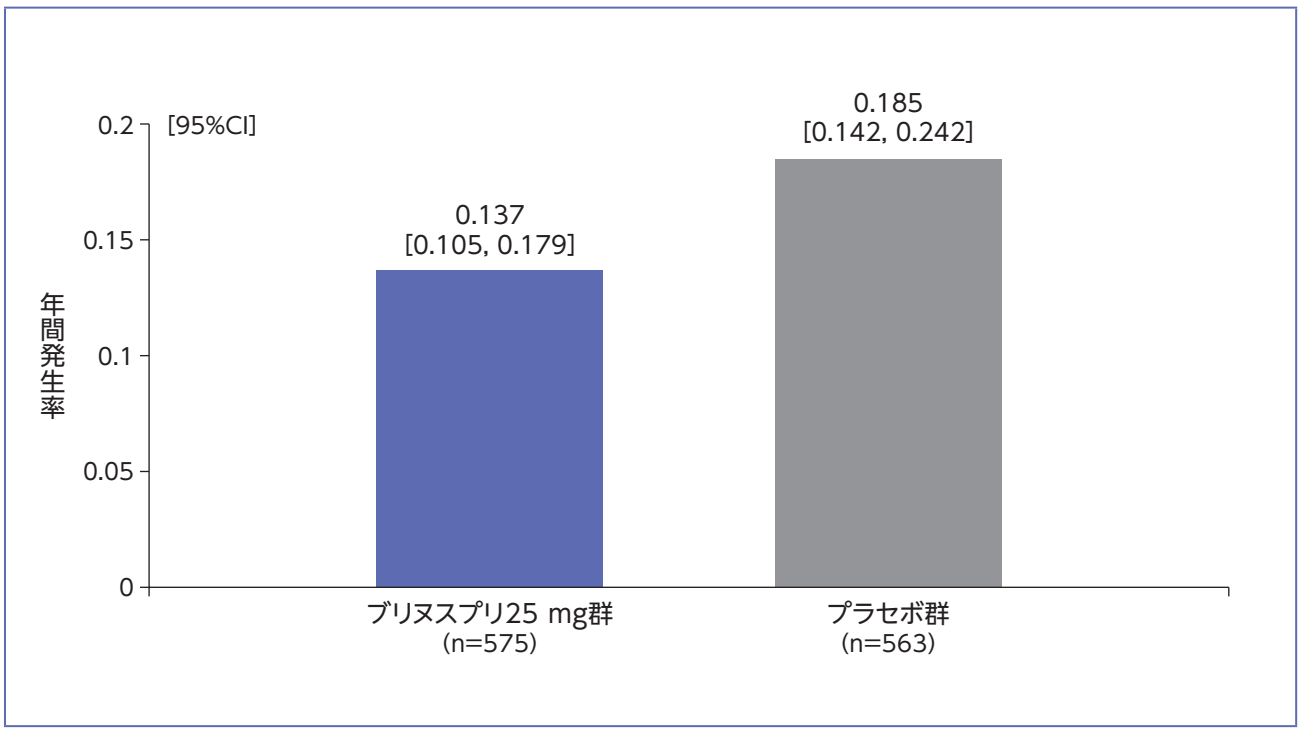
重度のPEx（抗菌薬の静脈内投与及び／又は入院が必要となったPExと定義）の年間発生率［95%CI］は、ブリヌスプリ25 mg群で0.137［0.105, 0.179］、プラセボ群で0.185［0.142, 0.242］であった。プラセボ群と比較した発生率の比［95%CI］は、ブリヌスプリ25 mg群で0.740［0.515, 1.062］であった（p=0.1025、名目上のp値、負の二項モデル）。ブリヌスプリ25 mg群においてプラセボ群に対する有意差は認められなかった。以上をもって、ブリヌスプリ25 mg群におけるすべての検定手順は、事前に定めた計画に従い終了した。

■重度のPExの年間発生率（副次評価項目、ITT集団）

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

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）、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SE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。

■重度のPExの年間発生率（副次評価項目、ITT集団）



## 【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）（ITT集団）

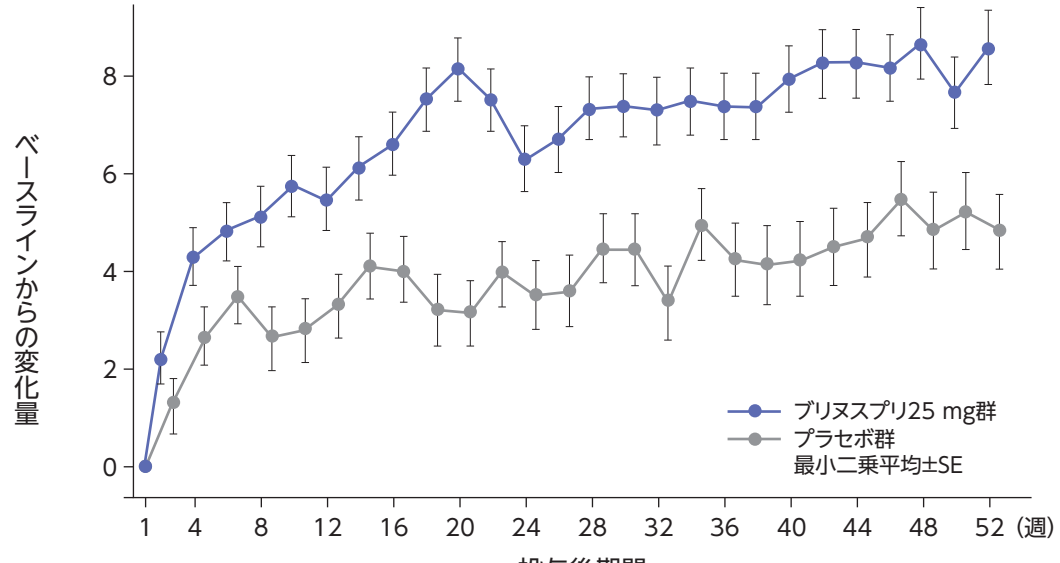
52週時におけるQOL-B呼吸器症状ドメインスコア（スコアが高いほど呼吸器症状が少ない）のベースラインからの変化量の最小二乗平均±SEは、ブリヌスプリ25 mg群で8.6±0.8、プラセボ群で4.8±0.8であった。プラセボ群との差の最小二乗平均±SEは、ブリヌスプリ25 mg群で3.8±1.1であった（p=0.0004、名目上のp値、線形反復測定モデル）。ブリヌスプリ25 mg群は「重度のPExの年間発生率」に有意差が認められなかったことにより、統計学的検定を行わなかった。

### ■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（成人患者）（副次評価項目、ITT集団）

| 項目 | ブリヌスプリ25 mg群 (n=559) | プラセボ群 (n=555) |
|---|---|---|
| モデルに含まれた患者数 | 495 | 486 |
| 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 | 8.6±0.8 | 4.8±0.8 |
| ブリヌスプリ群 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。

### ■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）（副次評価項目、ITT集団）



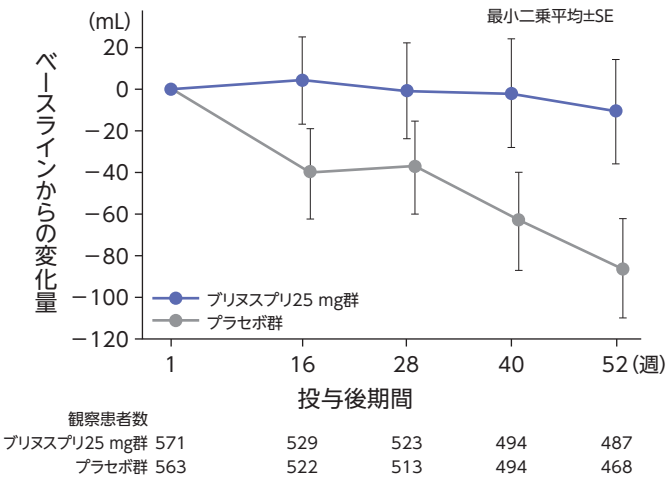

| 観察患者数 | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ブリヌスプリ25 mg群 | 497 | 476 | 464 | 459 | 454 | 456 | 442 | 446 | 434 | 438 | 432 | 426 | 423 | 394 |
| プラセボ群 | 487 | 457 | 459 | 452 | 448 | 437 | 421 | 434 | 428 | 411 | 408 | 405 | 399 | 366 |

QOL-B：NCFBを有する成人患者の症状、機能及び健康関連QOLを評価する自己入力式患者報告アウトカム。8つのドメイン（呼吸器症状、身体機能、役割機能、感情機能、社会機能、元気さ、健康認知及び治療負荷）に37項目の質問が盛り込まれている。各ドメインは0～100点でスコア化され、高いほど健康関連QOLが良好であることを示す[11]。呼吸器症状ドメインは良好な心理測定特性を有しており、最小重要差は6.4～6.9と算出されている[11]。

## 【探索的評価項目】52週時における気管支拡張薬投与後のFVCのベースラインからの変化量（ITT集団）

52週時における気管支拡張薬投与後のFVCのベースラインからの変化量の最小二乗平均±SEは、ブリヌスプリ25 mg群で−12±13 mL、プラセボ群で−87±12 mLであった。プラセボ群との差の最小二乗平均[95%CI]は、ブリヌスプリ25 mg群で75 mL[40 mL, 110 mL]であった（線形混合モデル）。

### ■気管支拡張薬投与後のFVCのベースラインからの変化量（探索的評価項目、ITT集団）



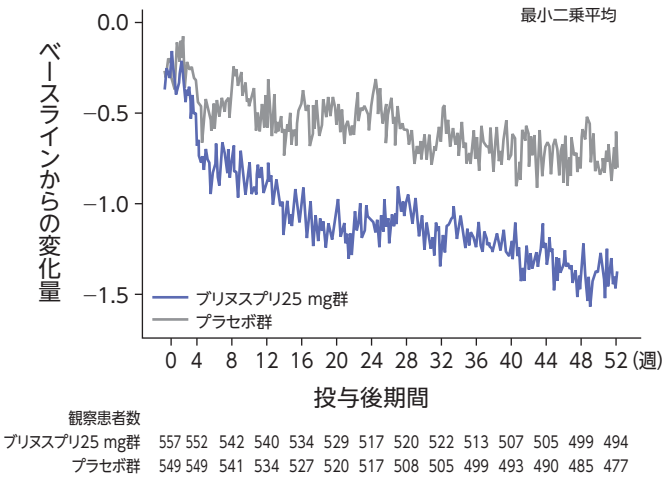

| | ブリヌスプリ25 mg群（n=551） | プラセボ群（n=539） |
|---|---|---|
| 52週時におけるFVCのベースラインからの変化量、最小二乗平均（SE） | −12 mL（13） | −87 mL（12） |
| プラセボ群に対する差、最小二乗平均（95%CI） | 75 mL（40, 110） | − |

From The New England Journal of Medicine, Chalmers JD, et al., Phase 3 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis, 392(16), 1569-1581. Copyright © 2025 Massachusetts Medical Society. Adapted with permission from Massachusetts Medical Society.

## 【探索的評価項目】平均BESTスコアのベースラインからの変化量（成人患者）（ITT集団）

52週時における平均BESTスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均±SEは、ブリヌスプリ25 mg群で−0.999±0.0917、プラセボ群で−0.426±0.0914であった。プラセボ群との差の最小二乗平均[95%CI]は、ブリヌスプリ25 mg群で−0.572[−0.828, −0.316]であった（共分散分析モデル）。

### ■平均BESTスコアのベースラインからの変化量（成人患者）（探索的評価項目、ITT集団）




| | ブリヌスプリ25 mg群（n=556） | プラセボ群（n=549） |
|---|---|---|
| 52週時におけるBESTスコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均（SE） | −0.999（0.0917） | −0.426（0.0914） |
| プラセボ群に対する差、最小二乗平均（95%CI） | −0.572（−0.828, −0.316） | − |

From The New England Journal of Medicine, Chalmers JD, et al., Phase 3 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis, 392(16), 1569-1581. Copyright © 2025 Massachusetts Medical Society. Adapted with permission from Massachusetts Medical Society.

BEST：気管支拡張症増悪及び症状ツール。成人患者はスクリーニング時点から試験終了日までBESTを毎日記録した。総スコアは0〜26の範囲で、スコアが低いほど症状が少ないことを示す。

## 日本人集団

### 【主要評価項目・サブグループ解析】PExの年間発生率（成人患者）（日本人集団）

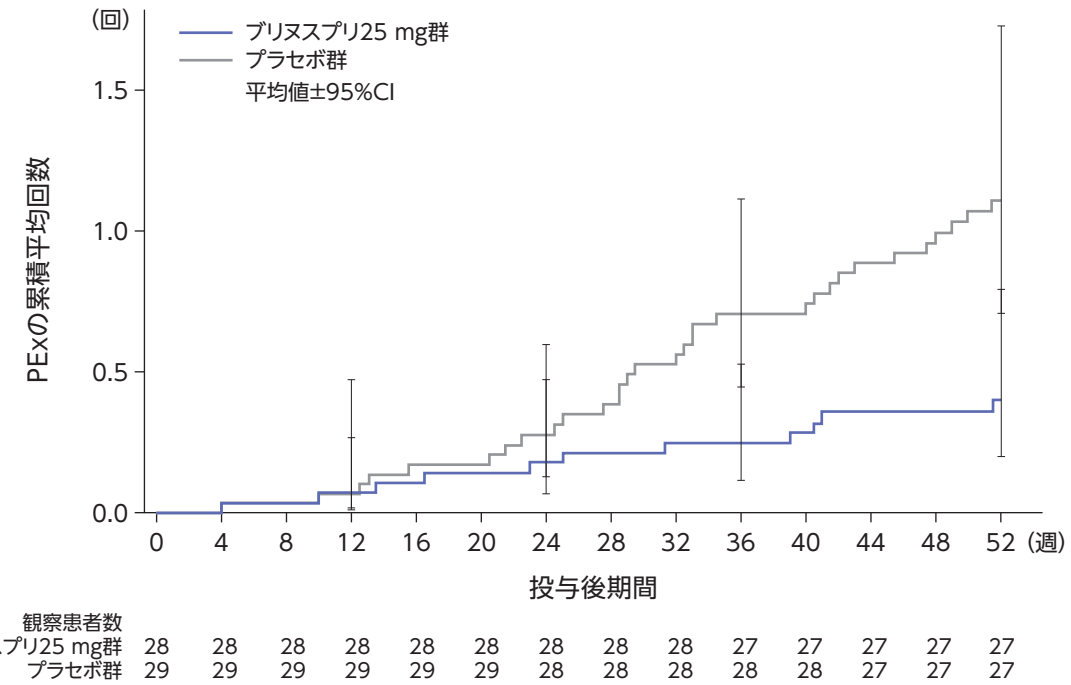
PExの年間発生率［95%CI］は、ブリヌスプリ25 mg群で0.388［0.196, 0.765］、プラセボ群で1.198［0.727, 1.976］であった。プラセボ群に対する発生率の比［95%CI］は、ブリヌスプリ25 mg群で0.323［0.140, 0.746］であり、PExの年間発生率は−67.7%であった。

■PExの年間発生率（成人患者）（主要評価項目、日本人集団）

| 項目 | ブリヌスプリ25 mg群 (n=28) | プラセボ群 (n=29) |
|---|---|---|
| 1回以上のPEx発生例、n（%） | 8（28.6） | 15（51.7） |
| PEx発生回数の合計（回） | 11 | 32 |
| 1年あたりの追跡した患者の合計（人年）[a] | 27.21 | 26.41 |
| 年間発生率［95%CI］[b] | 0.388［0.196, 0.765］ | 1.198［0.727, 1.976］ |
| 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（成人患者）（主要評価項目、日本人集団）



## 【副次評価項目・サブグループ解析】初回のPExまでの時間（成人患者）（日本人集団）

初回のPExまでの時間の中央値［95%CI］は、ブリヌスプリ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、ブリヌスプリ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（成人患者）（副次評価項目、日本人集団）

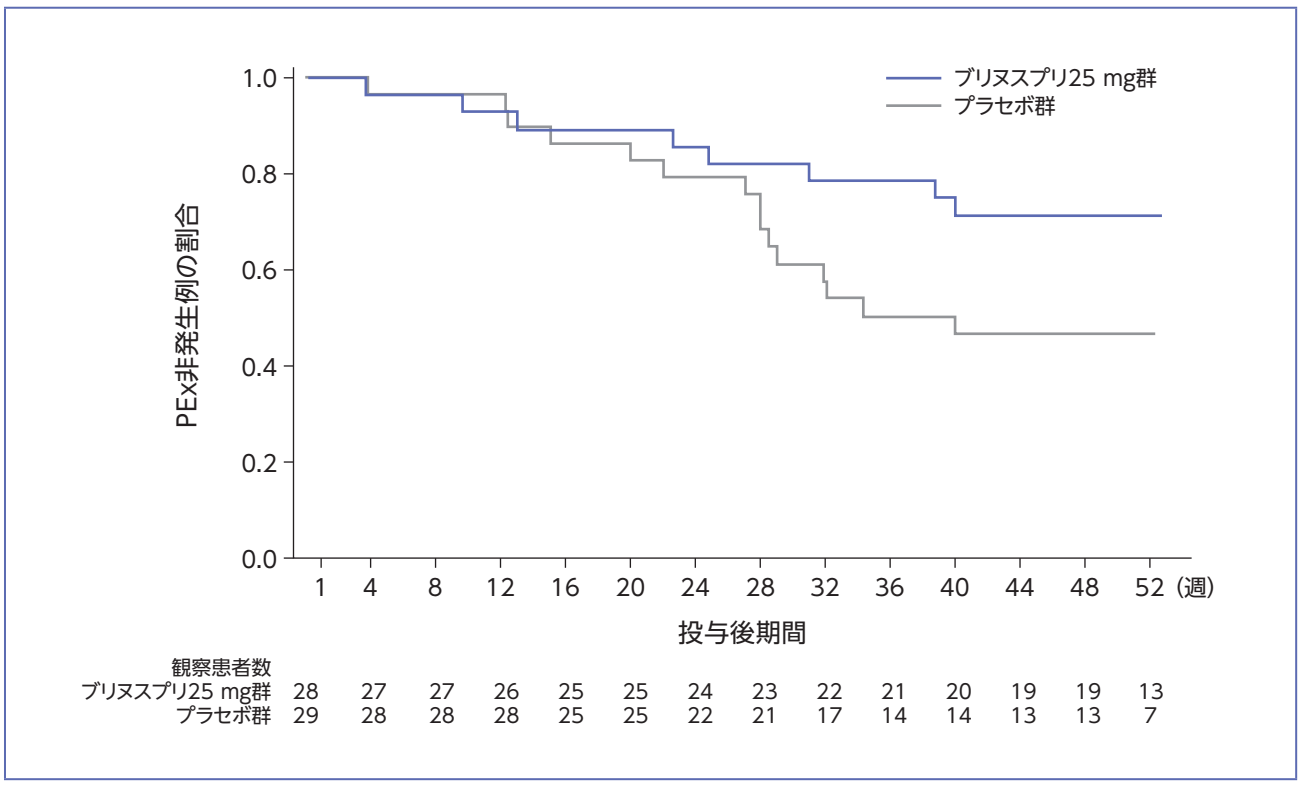
| 項目 | | ブリヌスプリ25 mg群 (n=28) | プラセボ群 (n=29) |
|---|---|---|---|
| 1回以上のPEx発生例、n（%） | | 8（28.6） | 15（51.7） |
| 52週時におけるPEx非発生例、n（%） | | 19（67.9） | 13（44.8） |
| 52週時より前のPEx非発生例、n（%） | | 1（3.6） | 1（3.4） |
| 52週時の治療失敗率[a]、点推定値［95%CI］ | | 0.3［0.2, 0.5］ | 0.5［0.4, 0.7］ |
| 初回のPExまでの時間（週）[a]、中央値［95%CI］ | |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

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ブリヌスプリ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（成人患者）（副次評価項目、日本人集団）



## 【副次評価項目・サブグループ解析】52週間におけるレスポンダー率（成人患者）（日本人集団）

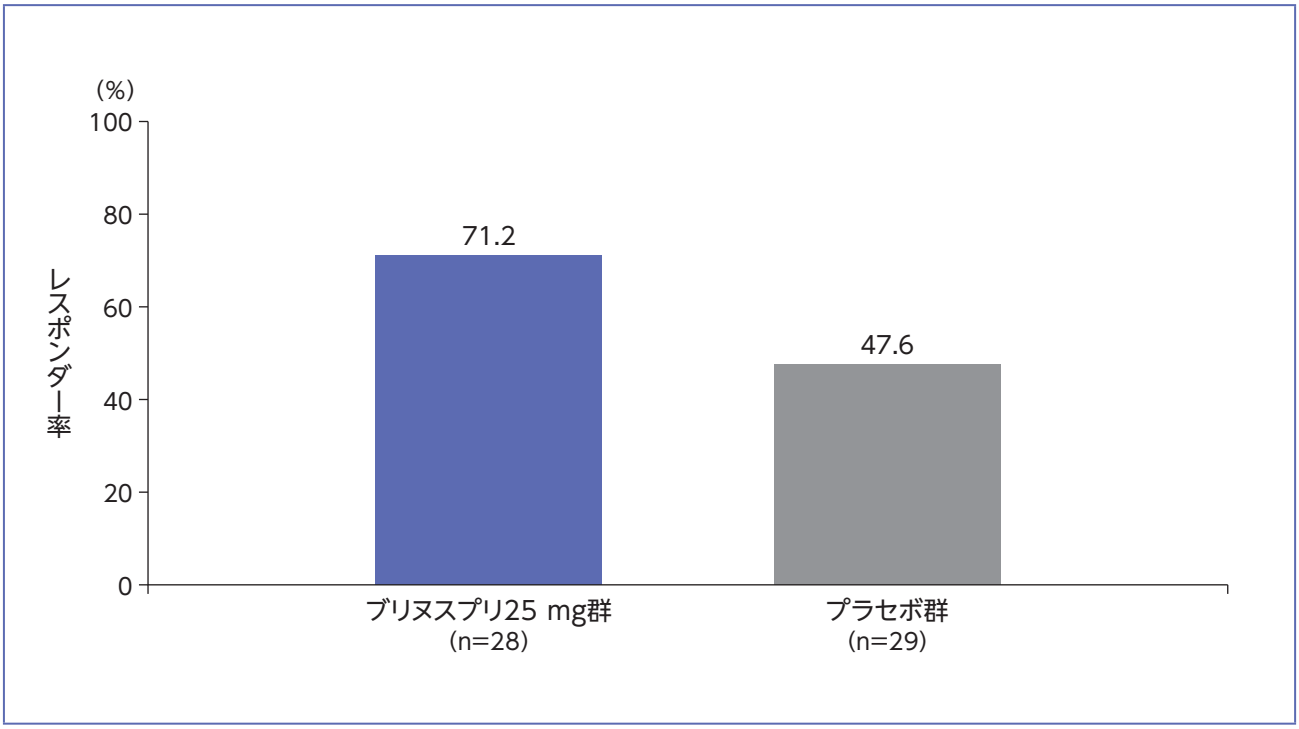
52週間におけるレスポンダー（PExの発生がなかった患者）の割合は、ブリヌスプリ25 mg群で71.2%、プラセボ群で47.6%であった。プラセボ群に対するオッズ比［Waldの95%CI］は、ブリヌスプリ25 mg群で2.772［0.886, 8.666］であった。

■52週間におけるレスポンダー率（成人患者）（副次評価項目、日本人集団）

| 項目 | ブリヌスプリ25 mg群 (n=28) | プラセボ群 (n=29) |
|---|---|---|
| レスポンダー[a)]、n（%） | 19.9（71.2） | 13.8（47.6） |
| ノンレスポンダー[a)]、n（%） | 8.1（28.8） | 15.2（52.4） |
| 1回以上のPEx発生例（補完前）、n（%） | 8（98.8） | 15（98.7） |
| 群間比較：ブリヌスプリ群 vs プラセボ群<br>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。

■52週間におけるレスポンダー率（成人患者）（副次評価項目、日本人集団）



## 【副次評価項目・サブグループ解析】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（成人患者）（日本人集団）

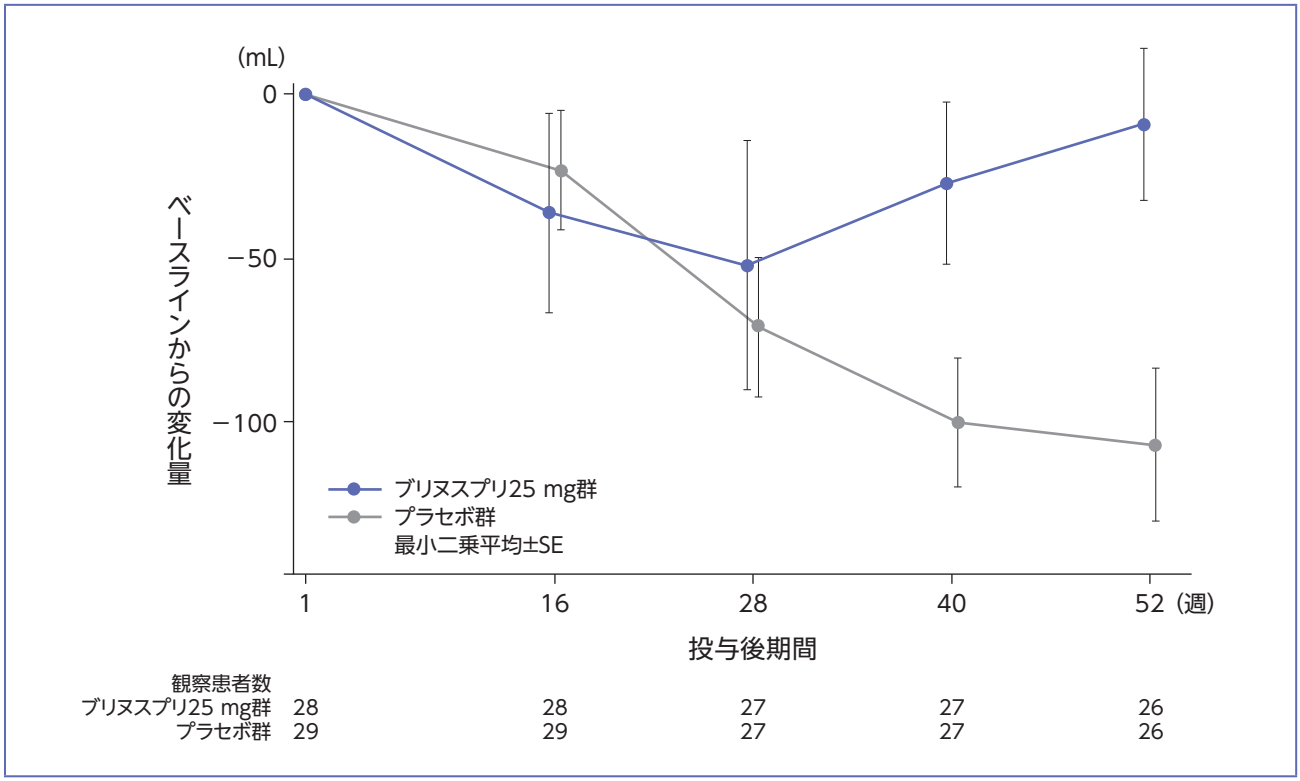
52週時における気管支拡張薬投与後のFEV$_1$のベースラインからの変化量の最小二乗平均±SEは、ブリヌスプリ25 mg群で−9±23.2 mL、プラセボ群で−107±23.2 mLであった。プラセボ群との差の最小二乗平均±SEは、ブリヌスプリ25 mg群で97±33.0 mLであった。

### ■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（成人患者）（副次評価項目、日本人集団）

| 項目 | ブリヌスプリ25 mg群 (n=28) | プラセボ群 (n=29) |
|---|---|---|
| モデルに含まれた患者数 | 28 | 29 |
| 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 | −9±23.2 | −107±23.2 |
| ブリヌスプリ群 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（成人患者）（副次評価項目、日本人集団）



## 【副次評価項目・サブグループ解析】重度のPExの年間発生率（成人患者）（日本人集団）

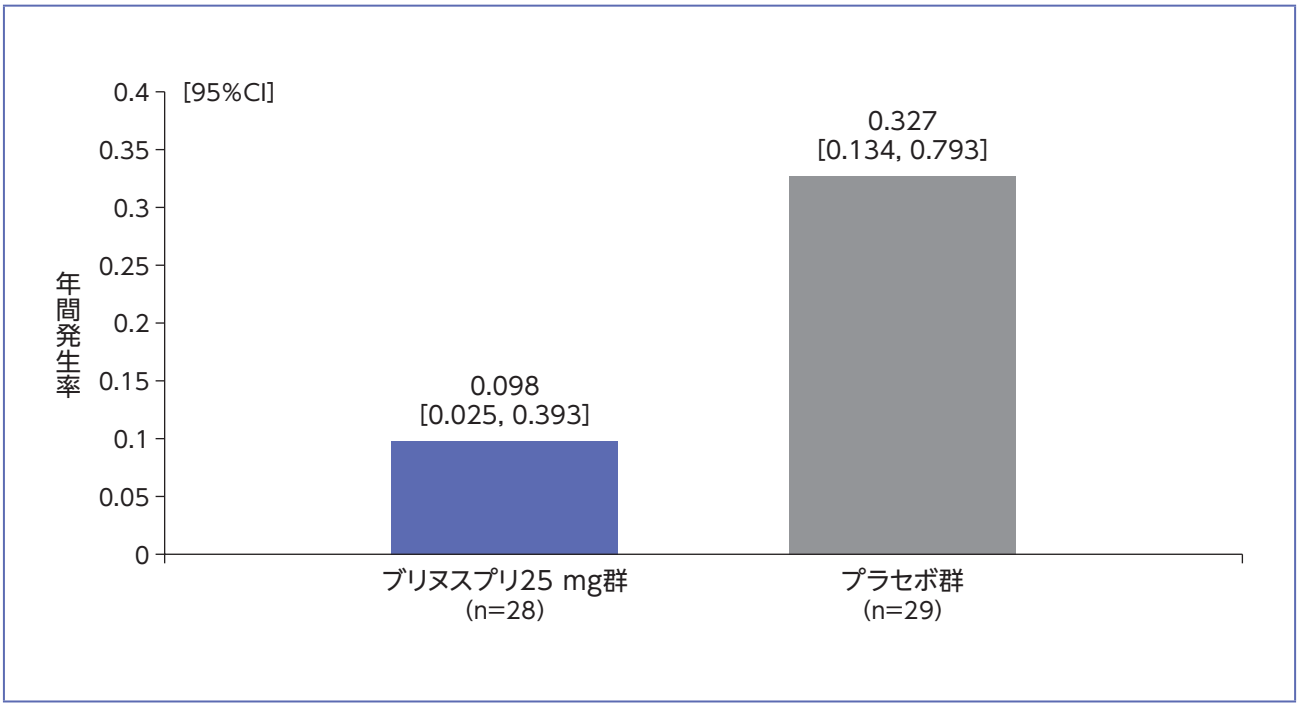
重度のPEx（抗菌薬の静脈内投与及び／又は入院が必要となったPExと定義）の年間発生率［95%CI］は、ブリヌスプリ25 mg群で0.098［0.025, 0.393］、プラセボ群で0.327［0.134, 0.793］であった。プラセボ群と比較した発生率の比［95%CI］は、ブリヌスプリ25 mg群で0.301［0.056, 1.622］であった。

### ■重度のPExの年間発生率（成人患者）（副次評価項目、日本人集団）

| 項目 | ブリヌスプリ25 mg群 (n=28) | プラセボ群 (n=29) |
|---|---|---|
| 1回以上の重度のPEx発生例、n（%） | 2（7.1） | 5（17.2） |
| 重度のPEx発生例数、n（%） | | |
| 0回 | 26（92.9） | 24（82.8） |
| 1回 | 1（3.6） | 3（10.3） |
| 2回 | 1（3.6） | 1（3.4） |
| 3回以上 | 0 | 1（3.4） |
| 重度のPEx発生回数の合計（回） | 3 | 9 |
| 1年あたりの追跡した患者の合計（人年）[a)] | 27.36 | 27.32 |
| 年間発生率［95%CI］[b)] | 0.098［0.025, 0.393］ | 0.327［0.134, 0.793］ |
| 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。

### ■重度のPExの年間発生率（成人患者）（副次評価項目、日本人集団）



## 【副次評価項目・サブグループ解析】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）（日本人集団）

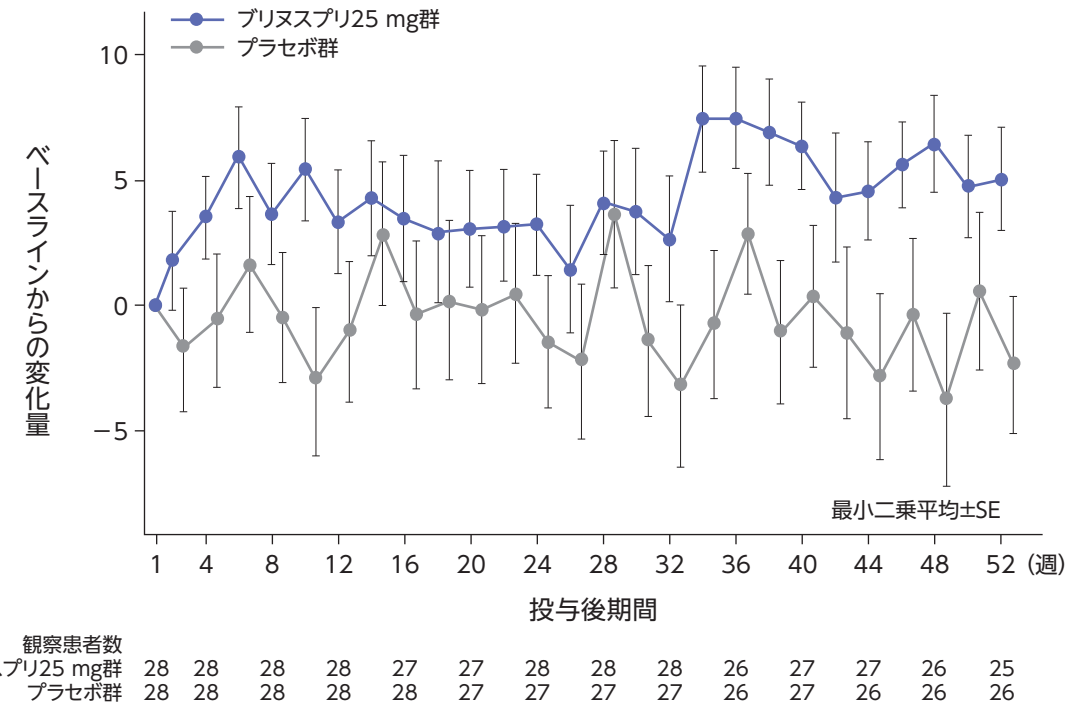
52週時におけるQOL-B呼吸器症状ドメインスコア（スコアが高いほど呼吸器症状が少ない）のベースラインからの変化量の最小二乗平均±SEは、ブリヌスプリ25 mg群で5.0±2.0、プラセボ群で−2.4±2.7であった。プラセボ群との差の最小二乗平均±SEは、ブリヌスプリ25 mg群で7.4±3.4であった。

### ■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（成人患者）（副次評価項目、日本人集団）

| 項目 | ブリヌスプリ25 mg群 (n=28) | プラセボ群 (n=29) |
|---|---|---|
| モデルに含まれた患者数 | 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 | 5.0±2.0 | −2.4±2.7 |
| ブリヌスプリ群 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。

### ■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）（副次評価項目、日本人集団）



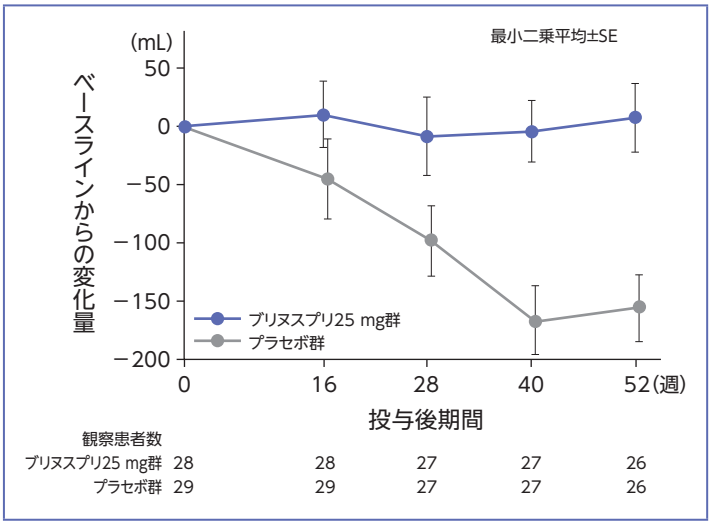

| 観察患者数 | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ブリヌスプリ25 mg群 | 28 | 28 | 28 | 28 | 27 | 27 | 28 | 28 | 28 | 26 | 27 | 27 | 26 | 25 |
| プラセボ群 | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 27 | 27 | 27 | 27 | 26 | 27 | 26 | 26 | 26 |

QOL-B：NCFBを有する成人患者の症状、機能及び健康関連QOLを評価する自己入力式患者報告アウトカム。8つのドメイン（呼吸器症状、身体機能、役割機能、感情機能、社会機能、元気さ、健康認知及び治療負荷）に37項目の質問が盛り込まれている。各ドメインは0～100点でスコア化され、高いほど健康関連QOLが良好であることを示す[11]。呼吸器症状ドメインは良好な心理測定特性を有しており、最小重要差は6.4～6.9と算出されている[11]。

## 【探索的評価項目・サブグループ解析】52週時における気管支拡張薬投与後のFVCのベースラインからの変化量（成人患者）（日本人集団）

52週時における気管支拡張薬投与後のFVCのベースラインからの変化量の最小二乗平均±SEは、ブリヌスプリ25 mg群で7±29 mL、プラセボ群で−157±29 mLであった。プラセボ群との差の最小二乗平均［95%CI］は、ブリヌスプリ25 mg群で164 mL［84 mL, 244 mL］であった。

■気管支拡張薬投与後のFVCのベースラインからの変化量（成人患者）（探索的評価項目、日本人集団）



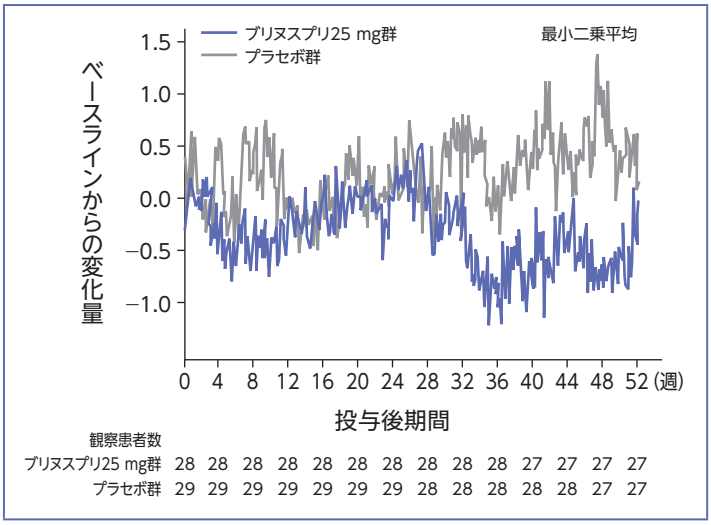

| | ブリヌスプリ25 mg群（n=28） | プラセボ群（n=29） |
|---|---|---|
| 52週時におけるFVCのベースラインからの変化量、最小二乗平均±SE（mL） | 7±29 | −157±29 |
| プラセボ群に対する差、最小二乗平均［95%CI］（mL） | 164［84, 244］ | − |

Morimoto K, et al.: Respir Investig. 2026; 64(2): 101357. より改変
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

## 【探索的評価項目・サブグループ解析】平均BESTスコアのベースラインからの変化量（成人患者）（日本人集団）

52週時における平均BESTスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均±SEは、ブリヌスプリ25 mg群で−0.3±0.2、プラセボ群で0.3±0.2であった。プラセボ群との差の最小二乗平均［95%CI］は、ブリヌスプリ25 mg群で−0.6［−1.3, 0.1］であった。

■平均BESTスコアのベースラインからの変化量（成人患者）（探索的評価項目、日本人集団）




| | ブリヌスプリ25 mg群（n=28） | プラセボ群（n=28） |
|---|---|---|
| 52週時におけるBESTスコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均±SE | −0.3±0.2 | 0.3±0.2 |
| プラセボ群に対する差、最小二乗平均［95%CI］ | −0.6［−1.3, 0.1］ | − |

Morimoto K, et al.: Respir Investig. 2026; 64(2): 101357. より改変
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

BEST：気管支拡張症増悪及び症状ツール。成人患者はスクリーニング時点から試験終了日までBESTを毎日記録した。総スコアは0〜26の範囲で、スコアが低いほど症状が少ないことを示す。

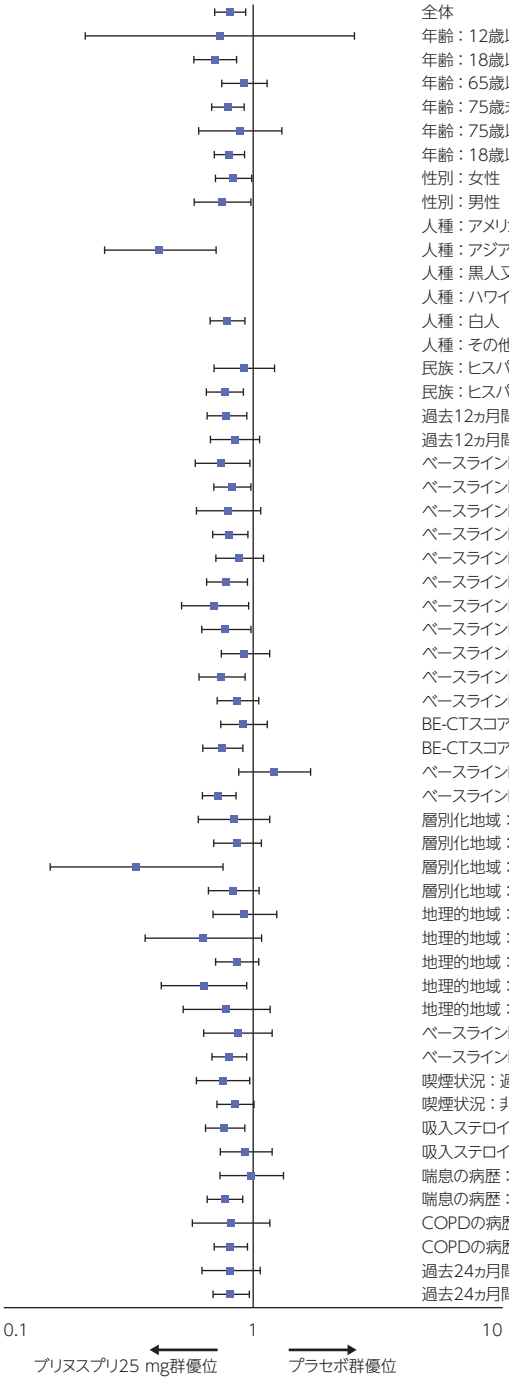
## その他のサブグループ

### 【主要評価項目・サブグループ解析】PExの年間発生率

事前に規定した各サブグループにおける、プラセボ群に対するブリヌスプリ25 mg群のPExの年間発生率比のフォレスト・プロットは以下のとおりであった。

■PExの年間発生率のフォレスト・プロット（主要評価項目）

ブリヌスプリ25 mg群




| サブグループ | ブリヌスプリ25 mg群 (n=575) n(%) | プラセボ群 (n=563) n(%) | 率比 [95%CI] |
|---|---|---|---|
| 全体 | 575(100.0) | 563(100.0) | 0.806[0.694, 0.936] |
| 年齢：12歳以上18歳未満 | 16(2.8) | 8(1.4) | 0.733[0.200, 2.681] |
| 年齢：18歳以上65歳未満 | 257(44.7) | 295(52.4) | 0.700[0.570, 0.860] |
| 年齢：65歳以上 | 302(52.5) | 260(46.2) | 0.926[0.743, 1.153] |
| 年齢：75歳未満 | 491(85.4) | 470(83.5) | 0.794[0.676, 0.932] |
| 年齢：75歳以上 | 84(14.6) | 93(16.5) | 0.892[0.594, 1.339] |
| 年齢：18歳以上 | 559(97.2) | 555(98.6) | 0.803[0.691, 0.934] |
| 性別：女性 | 360(62.6) | 362(64.3) | 0.834[0.697, 0.997] |
| 性別：男性 | 215(37.4) | 201(35.7) | 0.750[0.574, 0.981] |
| 人種：アメリカ先住民又はアラスカ先住民 | 6(1.0) | 9(1.6) | NE |
| 人種：アジア人 | 64(11.1) | 64(11.4) | 0.410[0.299, 0.702] |
| 人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 5(0.9) | 3(0.5) | NE |
| 人種：ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民 | 0(0.0) | 1(0.2) | NE |
| 人種：白人 | 430(74.8) | 405(71.9) | 0.790[0.669, 0.934] |
| 人種：その他 | 13(2.3) | 11(2.0) | NE |
| 民族：ヒスパニック系又はラテン系 | 164(28.5) | 170(30.2) | 0.924[0.689, 1.240] |
| 民族：ヒスパニック系又はラテン系以外 | 397(69.0) | 373(66.3) | 0.797[0.643, 0.915] |
| 過去12ヵ月間のPEx回数：3回未満 | 412(71.7) | 396(70.3) | 0.782[0.645, 0.948] |
| 過去12ヵ月間のPEx回数：3回以上 | 163(28.3) | 167(29.7) | 0.848[0.670, 1.072] |
| ベースライン時の抗菌薬の長期投与：あり | 154(26.8) | 133(23.6) | 0.739[0.569, 0.959] |
| ベースライン時の抗菌薬の長期投与：なし | 421(73.2) | 430(76.4) | 0.818[0.683, 0.980] |
| ベースライン時のマクロライド系抗菌薬の維持使用：あり | 114(19.8) | 105(18.7) | 0.789[0.578, 1.077] |
| ベースライン時のマクロライド系抗菌薬の維持使用：なし | 461(80.2) | 458(81.3) | 0.797[0.672, 0.945] |
| ベースライン時の緑膿菌の状態：陽性 | 205(35.7) | 199(35.3) | 0.878[0.700, 1.102] |
| ベースライン時の緑膿菌の状態：陰性 | 370(64.3) | 364(64.7) | 0.772[0.635, 0.940] |
| ベースラインBSIスコア：4以下 | 150(26.1) | 148(26.3) | 0.686[0.497, 0.947] |
| ベースラインBSIスコア：5以上8以下 | 239(41.6) | 220(39.1) | 0.765[0.604, 0.969] |
| ベースラインBSIスコア：9以上 | 182(31.7) | 195(34.6) | 0.924[0.728, 1.172] |
| ベースラインBSIスコア：中央値未満 | 278(48.3) | 275(48.8) | 0.738[0.589, 0.924] |
| ベースラインBSIスコア：中央値以上 | 293(51.0) | 288(51.2) | 0.856[0.702, 1.044] |
| BE-CTスコア：中央値未満 | 273(47.5) | 255(45.3) | 0.910[0.726, 1.141] |
| BE-CTスコア：中央値以上 | 302(52.5) | 308(54.7) | 0.743[0.609, 0.906] |
| ベースライン時の$FEV_1$(気管支拡張薬投与後)：50%未満 | 102(17.7) | 98(17.4) | 1.227[0.862, 1.747] |
| ベースライン時の$FEV_1$(気管支拡張薬投与後)：50%以上 | 469(81.6) | 465(82.6) | 0.718[0.607, 0.849] |
| 層別化地域：北米 | 83(14.4) | 81(14.4) | 0.830[0.586, 1.176] |
| 層別化地域：欧州 | 221(38.4) | 221(39.3) | 0.857[0.681, 1.078] |
| 層別化地域：日本 | 28(4.9) | 29(5.2) | 0.323[0.140, 0.746] |
| 層別化地域：その他の地域(Rest of World) | 243(42.3) | 232(41.2) | 0.827[0.648, 1.056] |
| 地理的地域：南米 | 157(27.3) | 157(27.9) | 0.920[0.674, 1.256] |
| 地理的地域：東欧 | 68(11.8) | 72(12.8) | 0.617[0.352, 1.083] |
| 地理的地域：西欧諸国 | 205(35.7) | 201(35.7) | 0.857[0.694, 1.057] |
| 地理的地域：アジア諸国 | 91(15.8) | 88(15.6) | 0.622[0.412, 0.941] |
| 地理的地域：オセアニア | 54(9.4) | 45(8.0) | 0.772[0.507, 1.177] |
| ベースライン時の好酸球数：300/$mm^3$以上 | 111(19.3) | 106(18.8) | 0.863[0.618, 1.203] |
| ベースライン時の好酸球数：300/$mm^3$未満 | 461(80.2) | 452(80.3) | 0.794[0.671, 0.939] |
| 喫煙状況：過去喫煙者 | 163(28.3) | 183(32.5) | 0.746[0.576, 0.966] |
| 喫煙状況：非喫煙者 | 412(71.7) | 380(67.5) | 0.844[0.703, 1.013] |
| 吸入ステロイド薬使用：あり | 324(56.3) | 352(62.5) | 0.761[0.628, 0.922] |
| 吸入ステロイド薬使用：なし | 251(43.7) | 211(37.5) | 0.934[0.729, 1.197] |
| 喘息の病歴：あり | 109(19.0) | 111(19.7) | 0.986[0.724, 1.342] |
| 喘息の病歴：なし | 466(81.0) | 452(80.3) | 0.760[0.641, 0.901] |
| COPDの病歴：あり | 83(14.4) | 102(18.1) | 0.808[0.555, 1.175] |
| COPDの病歴：なし | 492(85.6) | 461(81.9) | 0.804[0.683, 0.946] |
| 過去24ヵ月間にPExによる入院歴あり：あり | 133(23.1) | 142(25.2) | 0.807[0.608, 1.071] |
| 過去24ヵ月間にPExによる入院歴あり：なし | 442(76.9) | 421(74.8) | 0.809[0.679, 0.964] |

# 臨床成績



## ● 安全性

### 安全性解析対象集団

副作用（治験薬投与と関連のある有害事象）は、ブリヌスプリ25 mg群で85例（14.8%）、プラセボ群で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）の詳細を以下に示す。

■主な副作用（いずれかの投与群で発現率1.0%以上）（安全性解析対象集団）

| | ブリヌスプリ25 mg群 (n=574) | プラセボ群 (n=563) |
|---|---|---|
| 過角化 | 13（2.3） | 2（0.4） |
| 頭痛 | 10（1.7） | 8（1.4） |
| 皮膚乾燥 | 7（1.2） | 0 |
| 歯肉痛 | 4（0.7） | 8（1.4） |
| 悪心 | 2（0.3） | 6（1.1） |

MedDRA version 27.0　　n（%）

投与中止に至った有害事象は、ブリヌスプリ25 mg群で22例（3.8%）、プラセボ群で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、ブリヌスプリ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。
重篤な副作用は、ブリヌスプリ25 mg群で1例にみられた（好酸球性肺炎、投与中止により消失）。
死亡に至った副作用は、いずれの投与群においてもみられなかった。

### 日本人集団

副作用（治験薬投与と関連のある有害事象）は、ブリヌスプリ25 mg群で6例（21.4%）、プラセボ群で6例（20.7%）に発現した。
副作用の詳細を以下に示す。

■副作用（安全性解析対象集団、日本人集団）

| | ブリヌスプリ25 mg群 (n=28) | プラセボ群 (n=29) |
|---|---|---|
| 過角化 | 2（7.1） | 0 |
| 頭痛 | 1（3.6） | 0 |
| 湿疹 | 1（3.6） | 0 |
| 発疹 | 1（3.6） | 0 |
| 赤血球数減少 | 1（3.6） | 0 |
| 腎機能障害 | 1（3.6） | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 0 | 1（3.4） |
| うっ滞性皮膚炎 | 0 | 1（3.4） |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 1（3.4） |
| 歯肉障害 | 0 | 1（3.4） |
| 悪心 | 0 | 1（3.4） |
| 歯周病 | 0 | 1（3.4） |
| 好酸球数増加 | 0 | 1（3.4） |

MedDRA version 27.0　　n（%）

投与中止に至った有害事象は、ブリヌスプリ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。

## 歯肉障害・歯周病関連事象の発現状況

### 歯肉障害・歯周病関連事象の発現頻度

歯肉障害・歯周病関連の有害事象及び副作用の発現率について、以下に示す。

■歯肉障害・歯周病関連の有害事象及び副作用

| | ブリヌスプリ25 mg群 (n=574) | プラセボ群 (n=563) |
|---|---|---|
| 歯肉障害・歯周病関連 有害事象発現例数 | 12 (2.1) | 15 (2.7) |
| 歯肉障害・歯周病関連 副作用発現例数 | 7 (1.2) | 8 (1.4) |

n (%)

■歯肉障害・歯周病関連の主な副作用

| | ブリヌスプリ25 mg群 (n=574) | プラセボ群 (n=563) |
|---|---|---|
| 歯肉障害 | 4 (0.7) | 5 (0.9) |
| 歯肉痛 | 4 (0.7) | 8 (1.4) |
| 歯肉出血 | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| 歯肉不快感 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 歯肉潰瘍 | 1 (0.2) | 0 |
| 口腔内痛 | 1 (0.2) | 0 |
| 歯周炎 | 2 (0.3) | 0 |
| 歯肉炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 歯周病 | 0 | 1 (0.2) |
| 歯肉紅斑 | 0 | 1 (0.2) |
| 歯肉腫脹 | 2 (0.3) | 1 (0.2) |

MedDRA version 27.0

n (%)

### 歯肉障害・歯周病関連事象の重篤性及び重症度

ブリヌスプリ25 mg群で発現した歯肉障害・歯周病関連事象は、全事象が非重篤で、その重症度は軽度(9/12例)から中等度(3/12例)であった。これらの事象は日常的な歯科治療により管理可能で、通常はブリヌスプリの投与中止を必要としなかった。

### 歯肉障害・歯周病関連事象の発現時期

歯肉障害・歯周病関連事象の発現時期は、ブリヌスプリ投与開始後90日以内の発現が多かった(約50～60%)。事象の経時的な分布は、ブリヌスプリ群とプラセボ群で概ね同様であり、ブリヌスプリに関連した発現率の増加又は発現の遅延を示唆する傾向は認められなかった。

## 歯肉障害・歯周病関連事象について下記の点にご留意ください

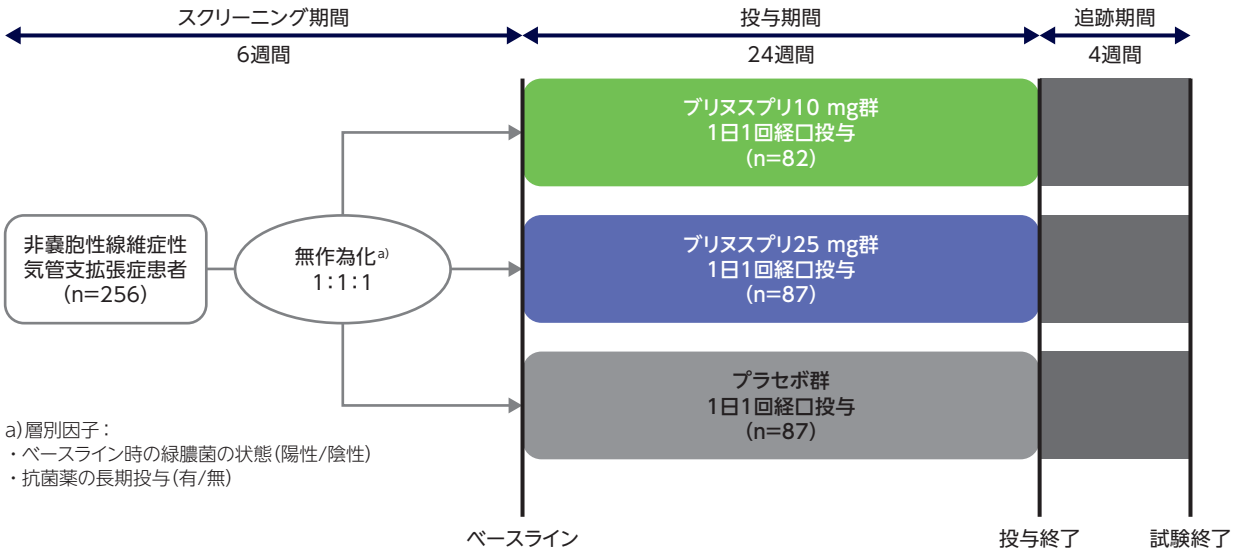
- ブリヌスプリ投与中に歯肉障害や歯周病などの口腔内の有害事象があらわれる可能性があります。
- 歯茎の腫れ・赤み、出血、口臭、違和感などの症状が出現し、歯肉／歯周の異常が疑われる又は確認された場合には、速やかに歯科医師又は歯周病専門医に紹介することを考慮してください。
- 有害事象の早期発見・適切な口腔管理・歯科医師との連携により、重症化や治療中断を防ぐことにつながります。

本試験は一部承認外の用法・用量が含まれるデータですが、本剤の承認時評価資料であるため掲載します。

## 海外第Ⅱ相試験 WILLOW試験[海外データ、用量探索試験][12,13)]

12) 社内資料：海外第Ⅱ相試験(INS1007-201試験)[承認時評価資料]
13) Chalmers JD, et al.: N Engl J Med. 2020; 383(22): 2127-2137.
【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。

### ● 試験概要




| | |
|---|---|
| **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、ブリヌスプリ10 mg及び25 mgを1日1回で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、評価すること |
| **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比較試験 |
| **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)<br>(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患者(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。<br>・スクリーニング時点で18歳以上85歳以下の男性又は女性患者<br>・スクリーニング時点のBMIが18.5 kg/m$^2$超の患者<br>・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<br>・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<br>・スクリーニング時の喀痰が粘液膿性又は膿性の患者<br>・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 |
| **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／無により患者を層別化し、ブリヌスプリ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1日1回投与した。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週間の投与期間中における初回のPExまでの時間<br>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患者が、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。<br>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、<br>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<br>■**副次評価項目：**<br>・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）<br>・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<br>■**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）<br>■**薬物動態：**血漿中ブレンソカチブ濃度、PKパラメータ |
| **解析計画** | ■**主要評価項目：**<br>・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）。<br>・階層検定手順を使用し、ブリヌスプリ25 mg群とプラセボ群、ブリヌスプリ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）。 |
| **試験終了日** | 2019年12月12日（最後の患者の完了日） |

NCFB：非嚢胞性線維症性気管支拡張症、PK：薬物動態、PD：薬力学、CT：コンピュータ断層撮影、ITT：intent-to-treat、BMI：体格指数、PEx：呼吸器疾患増悪、NE：好中球エラスターゼ

**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。

# 臨床成績



## ● 患者背景

### 患者背景（ITT集団）

| | | ブリヌスプリ 25 mg群 (n=87) | プラセボ群 (n=87) |
|---|---|---|---|
| 年齢（歳）、平均値±SD | | 63.7±12.67 | 64.0±11.86 |
| 年齢区分、n（%） | 65歳以上 | 48（55.2） | 54（62.1） |
| | 75歳以上 | 14（16.1） | 14（16.1） |
| 性別、n（%） | 女性 | 62（71.3） | 55（63.2） |
| 人種、n（%） | 白人 | 78（89.7） | 71（81.6） |
| | 黒人／アフリカ系アメリカ人 | 2（2.3） | 2（2.3） |
| | アジア人 | 5（5.7） | 13（14.9） |
| | アメリカ先住民／アラスカ先住民 | 0 | 0 |
| | ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民 | 1（1.1） | 1（1.1） |
| | Multiple | 0 | 0 |
| | その他 | 1（1.1） | 0 |
| 喫煙歴 | 過去の喫煙者、n（%） | 28（32.2） | 30（34.5） |
| | 箱数×年数の平均値±SD | 11.83±13.557 | 15.81±18.171 |
| BMI（$kg/m^2$）、平均値±SD | | 25.90±5.378 | 25.93±5.670 |
| 過去12ヵ月間のPEx発生回数、n（%） | 3回未満 | 51（58.6） | 61（70.1） |
| | 3回以上 | 36（41.4） | 25（28.7） |
| 過去24ヵ月間にPExにより入院した患者、n（%） | | 31（35.6） | 30（34.5） |
| 吸入ステロイド薬を使用している患者、n（%） | | 49（56.3） | 52（59.8） |
| マクロライド系抗菌薬の長期投与患者、n（%） | | 16（18.4） | 14（16.1） |
| COPDの病歴あり、n（%） | | 13（14.9） | 17（19.5） |
| 喘息の病歴あり | | 21（24.1） | 25（28.7） |
| $FEV_1$ | n | 87 | 85 |
| | 平均値±SD（予測値%） | 70.0±23.24 | 67.3±23.93 |
| 喀痰中NE濃度、n（%） | 定量下限未満 | 21（24.1） | 18（20.7） |
| | 定量下限～20 μg/mL未満 | 36（41.4） | 42（48.3） |
| | 20 μg/mL以上 | 29（33.3） | 24（27.6） |
| 喀痰中NE濃度 | 測定可能であった患者数、n | 65 | 66 |
| | 平均値±SD | 32.50±44.10 | 27.26±41.08 |
| 喀痰培養における緑膿菌陽性の患者、n（%） | | 33（37.9） | 29（33.3） |
| BSIスコア、平均値±SD | | 8.4±4.33 | 7.9±4.30 |
| BSIスコア区分、n（%） | 4以下 | 18（20.7） | 17（19.5） |
| | 5以上8以下 | 26（29.9） | 36（41.4） |
| | 9以上 | 43（49.4） | 34（39.1） |

BMI：体格指数、PEx：呼吸器疾患増悪、COPD：慢性閉塞性肺疾患、$FEV_1$：1秒量、NE：好中球エラスターゼ、BSI：気管支拡張症重症度指数

## ● 有効性

### 【主要評価項目】24週間の投与期間中における初回のPExまでの時間（ITT集団）

初回のPExまでの時間の中央値は、ブリヌスプリ25 mg群では推定不能（NE）※、プラセボ群189.0日であった。プラセボ群とブリヌスプリ25 mg群との比較では有意差が認められた（片側p=0.022、名目上のp値、層別化ログランク検定）。

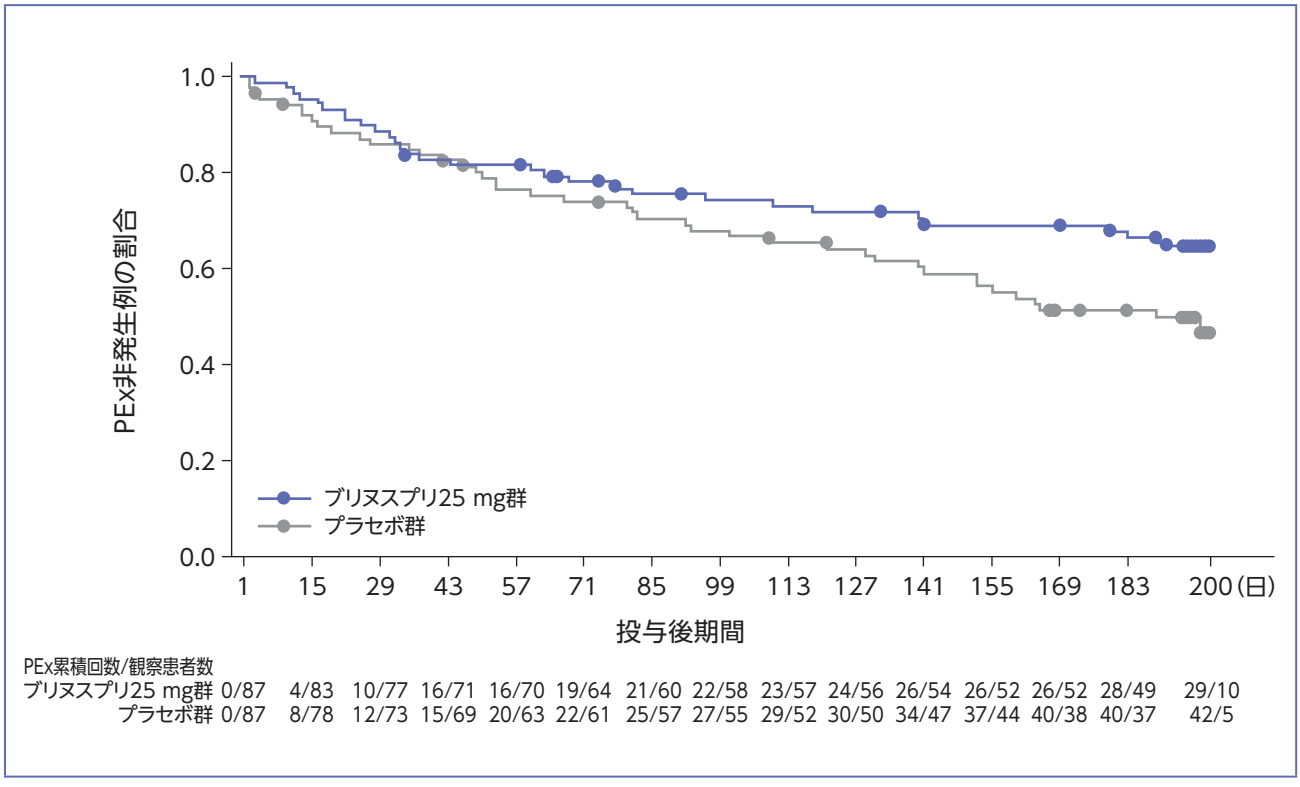
※試験期間中にPExが発生した患者数が少なかったため。

■初回のPExまでの時間（主要評価項目、ITT集団）

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

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。

■初回のPExまでの時間（主要評価項目、ITT集団）




PEx累積回数/観察患者数

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ブリヌスプリ25 mg群 | 0/87 | 4/83 | 10/77 | 16/71 | 16/70 | 19/64 | 21/60 | 22/58 | 23/57 | 24/56 | 26/54 | 26/52 | 26/52 | 28/49 | 29/10 |
| プラセボ群 | 0/87 | 8/78 | 12/73 | 15/69 | 20/63 | 22/61 | 25/57 | 27/55 | 29/52 | 30/50 | 34/47 | 37/44 | 40/38 | 40/37 | 42/5 |

## 【副次評価項目】24週間の投与期間におけるPEx発生率（ITT集団）

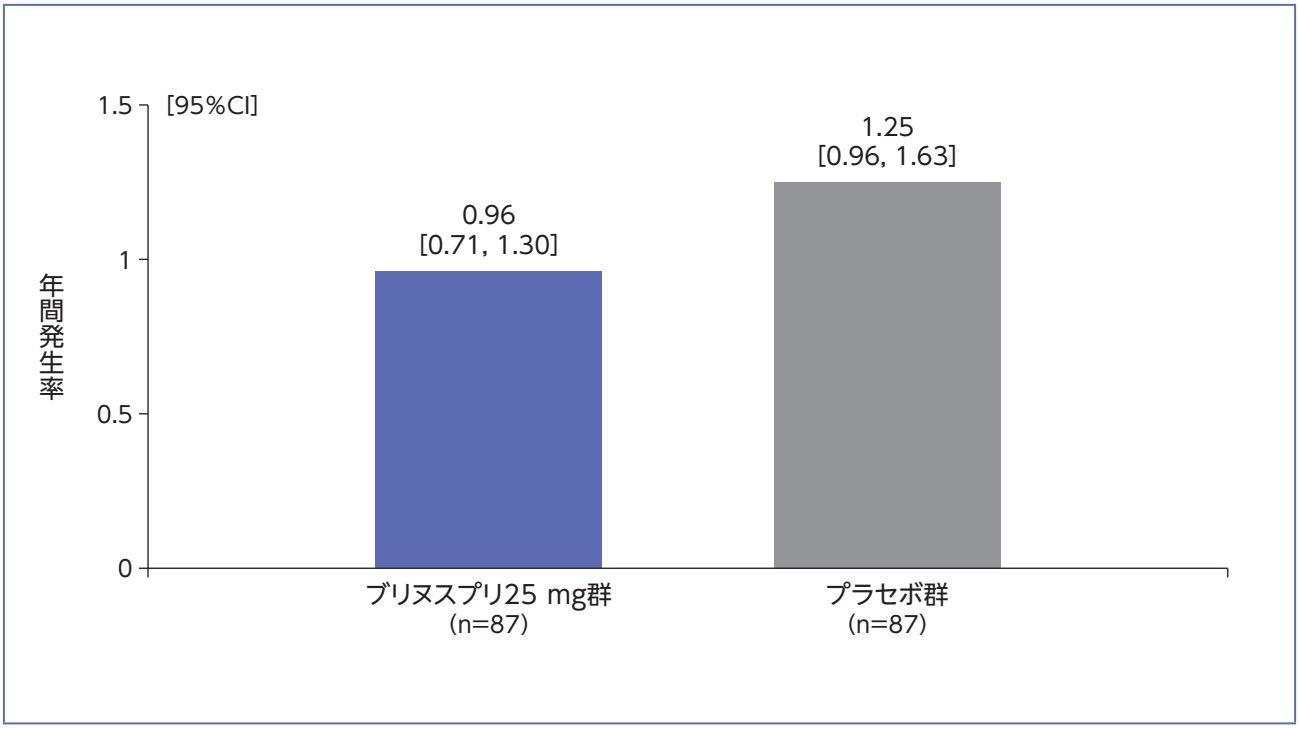
人年あたりのPEx発生率（調整なし）は、ブリヌスプリ25 mg群で0.96、プラセボ群で1.25であった。プラセボ群と比較し、ブリヌスプリ25 mg群では有意差は認められなかった。

■PExの年間発生率（副次評価項目、ITT集団）

| | ブリヌスプリ25 mg群 (n=87) | プラセボ群 (n=87) |
|---|---|---|
| 1回以上のPEx発生例、n（%） | 29（33.3） | 42（48.3） |
| PEx発生回数の合計（回） | 42 | 54 |
| 追跡した患者の1年あたりの合計（人） | 43.7 | 43.3 |
| 人年あたりのPEx発生率［95%CI］ | 0.96［0.71, 1.30］ | 1.25［0.96, 1.63］ |
| 相対リスク［95%CI］ | 0.77［0.52, 1.15］ | – |
| 名目上のp値 | 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。

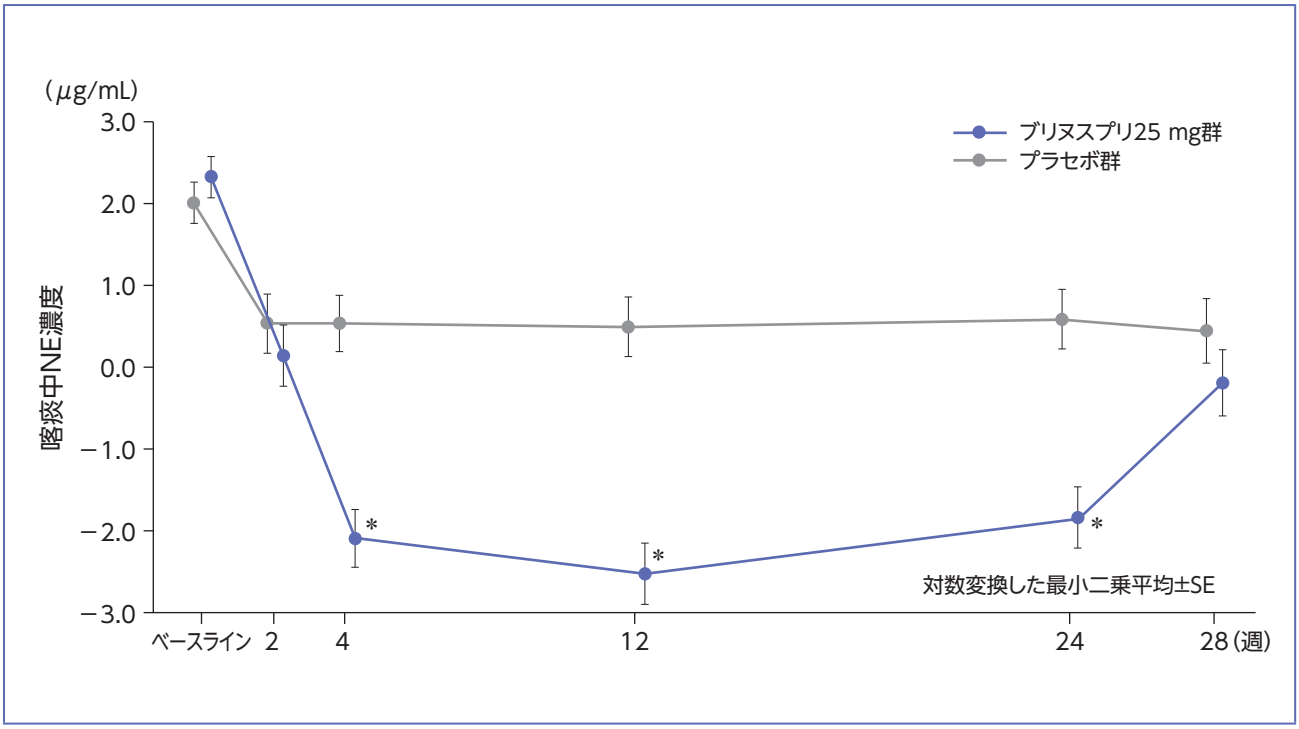
■PExの年間発生率（副次評価項目、ITT集団）



## 【副次評価項目】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（PD解析対象集団）

24週間の投与期間におけるベースライン後のブリヌスプリ25 mg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週目にブリヌスプリ25 mg群でプラセボ群に対する有意差が認められた（p＜0.001、名目上のp値、混合効果モデル）。

■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解析対象集団）




*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CI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、患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。

# 臨床成績



## ● 安全性

副作用（治験薬投与と関連のある有害事象）は、ブリヌスプリ25 mg群で37例（41.6%）、プラセボ群で35例（41.2%）に発現した。
副作用の詳細を以下に示す。

■副作用（安全性解析対象集団）

| | ブリヌスプリ25 mg群 (n=89) | プラセボ群 (n=85) |
|---|---|---|
| 歯周病 | 5（5.6） | 0 |
| 頭痛 | 5（5.6） | 2（2.4） |
| 皮膚乾燥 | 3（3.4） | 3（3.5） |
| そう痒症 | 3（3.4） | 0 |
| 歯肉痛 | 3（3.4） | 0 |
| 疲労 | 3（3.4） | 3（3.5） |
| 皮膚病変 | 3（3.4） | 1（1.2） |
| 下痢 | 2（2.2） | 3（3.5） |
| 皮膚炎 | 2（2.2） | 0 |
| 呼吸困難 | 2（2.2） | 1（1.2） |
| 口腔内潰瘍形成 | 2（2.2） | 0 |
| 浮動性めまい | 2（2.2） | 2（2.4） |
| 手掌紅斑 | 2（2.2） | 1（1.2） |
| 咳嗽 | 1（1.1） | 2（2.4） |
| 喀痰増加 | 1（1.1） | 2（2.4） |
| 過角化 | 1（1.1） | 0 |
| 関節腫脹 | 1（1.1） | 0 |
| 好中球減少症 | 1（1.1） | 0 |
| 血小板減少症 | 1（1.1） | 0 |
| 冠動脈疾患 | 1（1.1） | 0 |
| 耳垢栓塞 | 1（1.1） | 0 |
| 耳鳴 | 1（1.1） | 1（1.2） |
| 回転性めまい | 1（1.1） | 0 |
| 便秘 | 1（1.1） | 1（1.2） |
| 口内乾燥 | 1（1.1） | 1（1.2） |
| 嘔吐 | 1（1.1） | 1（1.2） |
| 腹痛 | 1（1.1） | 0 |
| 口腔灼熱感症候群 | 1（1.1） | 0 |
| 運動耐性低下 | 1（1.1） | 0 |
| 胸痛 | 1（1.1） | 0 |
| 末梢性浮腫 | 1（1.1） | 0 |
| 歯肉炎 | 1（1.1） | 0 |
| 心電図ＱＴ延長 | 1（1.1） | 0 |
| プロトロンビン時間延長 | 1（1.1） | 1（1.2） |
| 肺機能検査値低下 | 1（1.1） | 0 |
| 体重減少 | 1（1.1） | 1（1.2） |
| 食欲亢進 | 1（1.1） | 1（1.2） |
| 味覚異常 | 1（1.1） | 1（1.2） |
| 味覚減退 | 1（1.1） | 0 |
| パーキンソン病 | 1（1.1） | 0 |
| うつ病 | 1（1.1） | 0 |
| 鼻出血 | 1（1.1） | 1（1.2） |
| 副鼻腔うっ血 | 1（1.1） | 0 |
| 光線角化症 | 1（1.1） | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1（1.1） | 0 |
| 湿疹 | 1（1.1） | 0 |
| 紅斑 | 1（1.1） | 0 |

| | ブリヌスプリ25 mg群 (n=89) | プラセボ群 (n=85) |
|---|---|---|
| 寝汗 | 1 (1.1) | 1 (1.2) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 1 (1.1) | 0 |
| 乾癬 | 1 (1.1) | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 (1.1) | 0 |
| 皮膚色素過剰 | 1 (1.1) | 0 |
| 上腹部痛 | 0 | 1 (1.2) |
| 悪心 | 0 | 1 (1.2) |
| 大腸炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 好酸球性食道炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 鼓腸 | 0 | 1 (1.2) |
| 胃炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (1.2) |
| 歯の知覚過敏 | 0 | 1 (1.2) |
| 非感染性歯肉炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 咳嗽後嘔吐 | 0 | 1 (1.2) |
| 口内炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 歯の障害 | 0 | 1 (1.2) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (1.2) |
| 胆道仙痛 | 0 | 1 (1.2) |
| 感染による気管支拡張症の増悪 | 0 | 1 (1.2) |
| カンジダ感染 | 0 | 2 (2.4) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (1.2) |
| 歯周炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 細菌性肺炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 1 (1.2) |
| 体液貯留 | 0 | 1 (1.2) |
| 関節痛 | 0 | 1 (1.2) |
| 背部痛 | 0 | 1 (1.2) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (1.2) |
| 顎痛 | 0 | 1 (1.2) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 2 (2.4) |
| 不眠症 | 0 | 2 (2.4) |
| 血尿 | 0 | 1 (1.2) |
| 気道うっ血 | 0 | 2 (2.4) |
| 肺浸潤 | 0 | 1 (1.2) |
| 呼吸不全 | 0 | 1 (1.2) |
| 鼻痛 | 0 | 1 (1.2) |
| 鼻漏 | 0 | 1 (1.2) |
| 発疹 | 0 | 1 (1.2) |
| 脱毛症 | 0 | 1 (1.2) |
| 水疱 | 0 | 1 (1.2) |
| 斑状皮疹 | 0 | 1 (1.2) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (1.2) |
| 乾皮症 | 0 | 1 (1.2) |
| 高血圧 | 0 | 1 (1.2) |

MedDRA version 22.0　　n (%)

投与中止に至った有害事象は、ブリヌスプリ25 mg群で6例 (6.7%)、プラセボ群で9例 (10.6%) 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、ブリヌスプリ25 mg群で頭痛2例、プラセボ群で肺炎2例であった。

重篤な副作用は、プラセボ群で5例 (大腸炎、胆道仙痛、感染による気管支拡張症の増悪、細菌性肺炎、肺浸潤及び呼吸不全) にみられた。

死亡に至った副作用は、いずれの投与群においてもみられなかった。

# 薬物動態

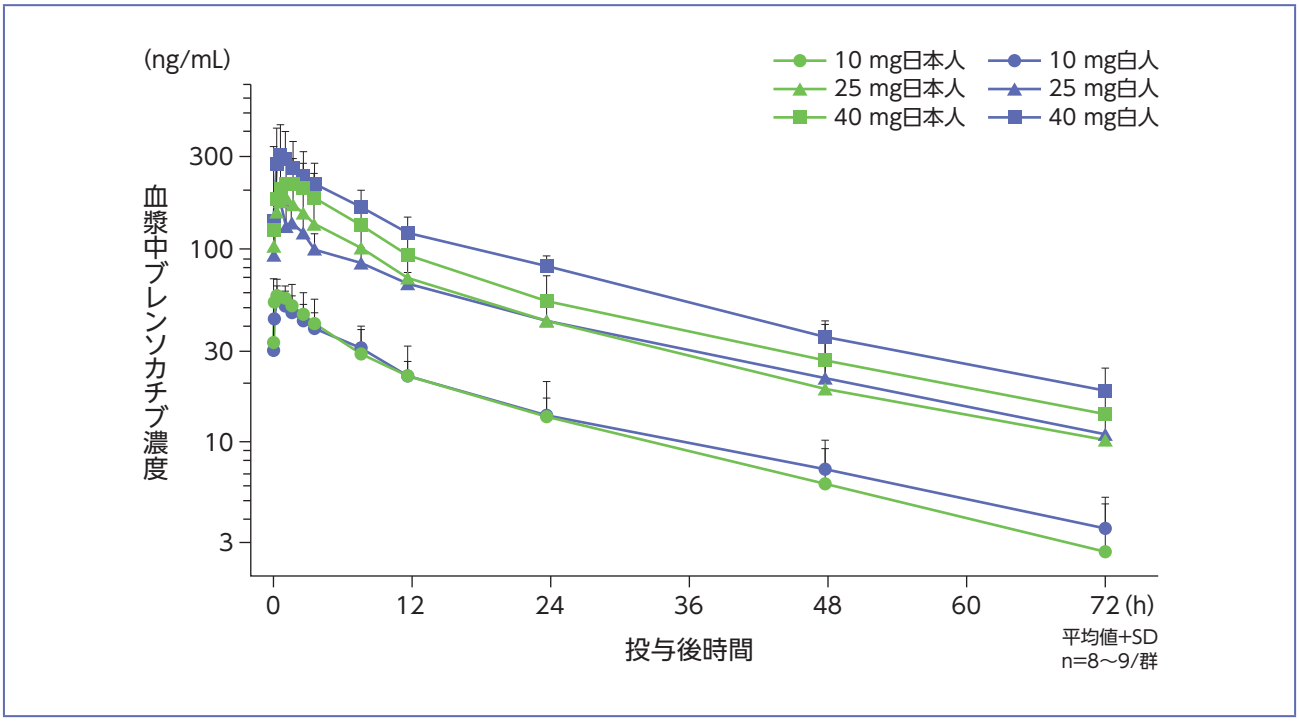


## 血漿中濃度

### 単回投与（外国人データを含む）[14,15]

日本人及び白人の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




■単回投与後の薬物動態パラメータ

| | 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) |
| $AUC_{\infty}$ (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。

**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。

## 反復投与（外国人データを含む）[14,15]

日本人及び白人の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

| | 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) |
| $AUC_{\tau}$ (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) |
| $AUC_{\infty}$ (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$C_{max}$）、QD：1日1回

## 反復投与（外国人患者を含む）[16]

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

| | 日本人 | | 非日本人 | |
|---|---|---|---|---|
| | 10 mg (n=23) | 25 mg (n=22) | 10 mg (n=355) | 25 mg (n=383) |
| $AUC_{\tau}$ (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）

# 薬物動態

## 吸収

### 食事の影響（外国人データを含む）[14,15)]

日本人9例及び白人10例の健康成人を対象に、順序1［1日目に食事条件下（高脂肪食）、8日目に絶食条件下で本剤40 mgを経口投与］又は順序2（順序1の逆の条件で投与）に無作為化した2期間2順序クロスオーバー試験を実施した。絶食下と比較した食事の影響は以下のとおりであり、$C_{max}$は日本人で17.6%低下、白人で1%増加した。なお、$AUC_{\infty}$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

| | PKパラメータ | 最小二乗平均 | | 幾何平均値の比（%）[90%CI][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］ |
| | $AUC_{\infty}$（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］ |
| | $AUC_{\infty}$（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、患者（順序）をランダム効果とした分散分析を用いて算出した。

### 絶対バイオアベイラビリティ（ラット、イヌ）[17)]

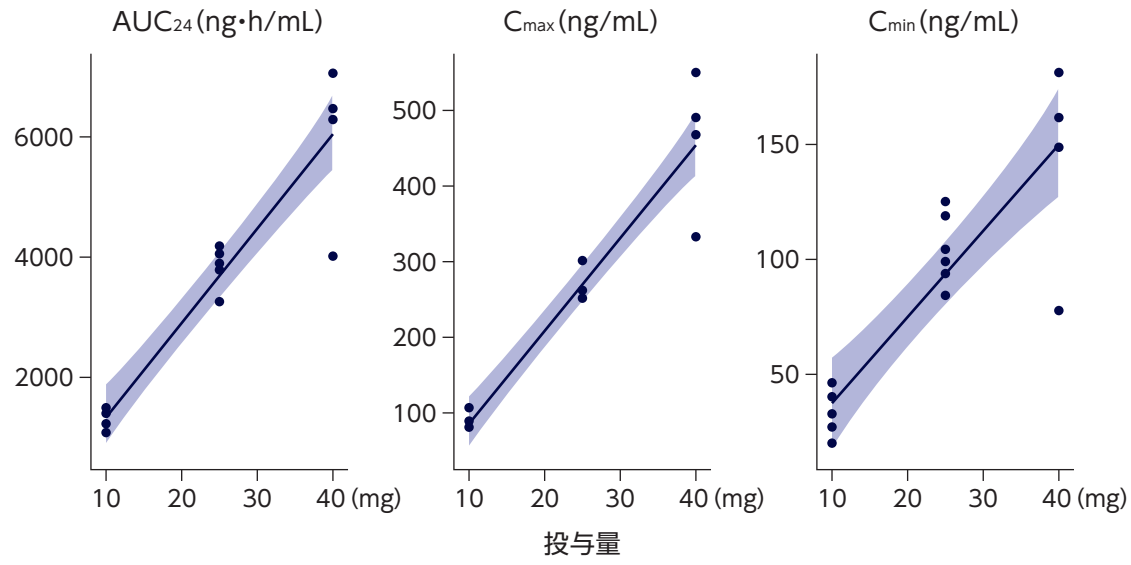
雄のHan Wistarラット（各群5匹）にブレンソカチブ1 mg/kgを単回静脈内投与、又は2.5 mg/kgを単回経口投与し、投与後24時間にわたって採血したときの経口バイオアベイラビリティは75.3%であった。
ビーグル犬（各群2匹）にブレンソカチブ1 mg/kgを単回静脈内投与、又は2 mg/kgを単回経口投与し、投与後24時間にわたって採血したときの経口バイオアベイラビリティは92.1%であった。

**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。

### 用量線形性（外国人データ・日本人患者を含む）[16)]

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$C_{max}$、$AUC_{\tau}$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




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

## 分布

### 分布容積（健康成人、外国人患者を含む）

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[14,15)]。
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[16)]。

### 血漿蛋白結合率（*in vitro*、外国人データ）[16)]

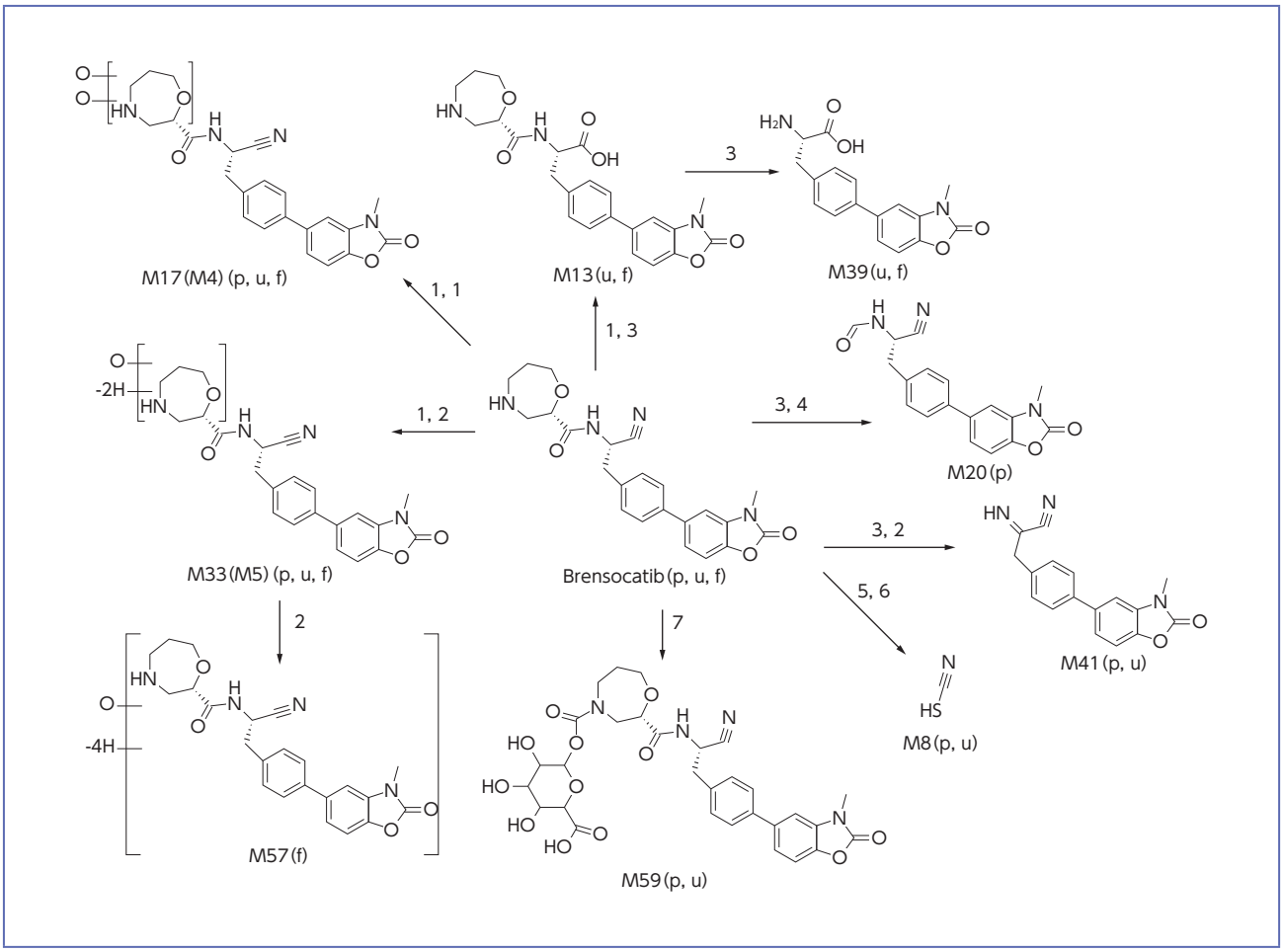
ヒト血漿（濃度0.1、1、10、100 μM）を用いた平衡透析法によるブレンソカチブの*in vitro*血漿蛋白結合率は87.2%であった（非結合型ブレンソカチブの平均割合は12.8%）。また、外国人健康成人に本剤25 mgを単回投与したときの血漿蛋白結合率は82.2%であった。

# 薬物動態

## 代謝（外国人データ）[18)]

外国人健康成人男性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




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

## 排泄（外国人データ）[18)]

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。

**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。

# 特定の背景を有する患者

## 腎機能障害患者（外国人データ）[19,20]

軽度、中等度、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］、又は性別、年齢及びBMIを適合させた腎機能正常者28例に本剤25 mgを絶食下で単回投与したときのAUC∞、$C_{max}$は以下のとおりであった。

■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

| 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%CI］ |
|---|---|---|---|---|
| | | 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/分/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

## 肝機能障害患者（外国人データ）[21]

軽度、中等度、重度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア：5～12）、又は性別、年齢及びBMIを適合させた肝機能正常者27例に本剤を絶食下で単回投与したときのAUC∞、$C_{max}$は以下のとおりであった。
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

| 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%CI］ |
|---|---|---|---|---|
| | | 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

# 薬物動態

## 薬物相互作用

### P糖蛋白阻害剤又はCYP3A阻害剤との併用による影響（外国人データ）[22)]

外国人健康成人男性15例を対象に、本剤25 mgを単回投与又は強いP糖蛋白阻害剤ベラパミル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と単回併用投与したとき、ベラパミルの定常状態におけるブレンソカチブの$C_{max}$及び$AUC_{\infty}$はそれぞれ53%及び32%上昇した。
外国人健康成人男性15例を対象に、本剤25 mgを単回投与又は強いCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール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とき、イトラコナゾールの定常状態におけるブレンソカチブの$C_{max}$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

| 併用薬 | PKパラメータ | 幾何最小二乗平均 | | 幾何平均値の比（%）[90%CI] |
|---|---|---|---|---|
| | | ブレンソカチブ単回投与 | | |
| | | 単独 | 併用 | |
| 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] |
| | $AUC_{\infty}$（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] |
| | $AUC_{\infty}$（ng·h/mL） | 2,820 | 3,200 | 1.14[1.05, 1.23] |

n=15

### クラリスロマイシンとの併用による影響（外国人データ）[23)]

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、強いCYP3A阻害剤であるクラリスロマイシン500 mgを8～12日目、14～19日目に1日2回投与したとき、クラリスロマイシンの定常状態において、ブレンソカチブの$C_{max}$及び$AUC_{\infty}$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

| 併用薬 | PKパラメータ | 幾何最小二乗平均 | | 幾何平均値の比（%）[90%CI] |
|---|---|---|---|---|
| | | ブレンソカチブ単回投与 | | |
| | | 単独 | 併用 | |
| 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] |
| | $AUC_{\infty}$（ng·h/mL） | 2,440 | 3,800 | 1.55[1.45, 1.66] |

n=22

## CYP3A4誘導剤との併用又は胃内pH上昇による影響（外国人データ）[24)]

外国人健康成人16例を対象に、1日目及び17日目に本剤25 mgを単回投与、8～23日目に強いCYP3A4誘導剤であるリファンピシン600 mgを1日1回投与したとき、リファンピシンの定常状態において、ブレンソカチブの$C_{max}$及び$AUC_{\infty}$はそれぞれ15%及び33%低下した。

外国人健康成人16例を対象に、1日目及び12日目に本剤25 mgを単回投与、8～12日目にプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾール40 mgを1日1回投与したとき、エソメプラゾール反復投与による胃内pHが上昇した状態では、ブレンソカチブの$C_{max}$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及び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

| | PKパラメータ | 幾何最小二乗平均 | | 幾何平均値の比（%）[90%CI] |
|---|---|---|---|---|
| | | 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] |
| | $AUC_{\infty}$（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] |
| | $AUC_{\infty}$（ng·h/mL） | 3,050 | 3,210 | 1.05[1.01, 1.09] |

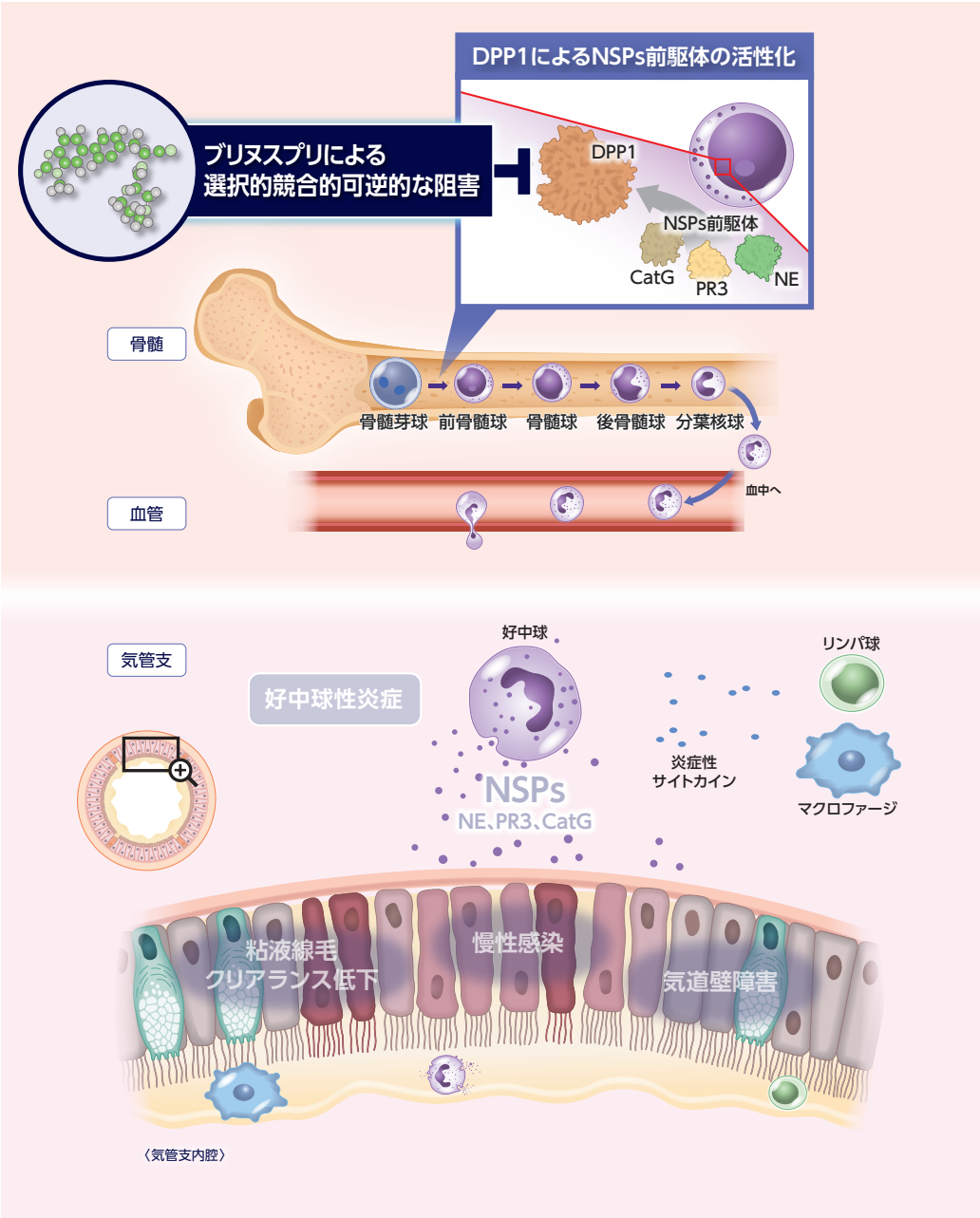
リファンピシンとの併用n=14、その他は各n=16

**4. 効能又は効果**
非嚢胞性線維症性気管支拡張症

## 作用機序

### ブレンソカチブの作用機序[25-28)]

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。




25)Palmér R, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2018; 104(6): 1155-1164.より作図
26)Chalmers JD, et al.: Eur Respir Rev. 2025; 34(176): 240179.より作図
【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。
27)Chalmers JD, et al.: Front Immunol. 2023; 14: 1239151.より作図
【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。
28)Krotova K, et al.: Sci Rep. 2020; 10(1): 15874.より作図
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

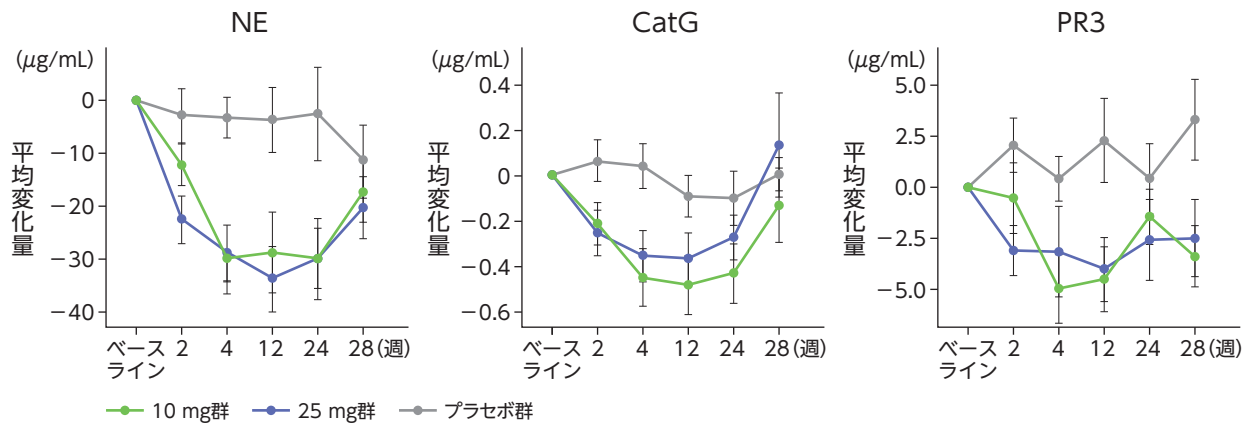
# 臨床薬理試験[29)]

## 喀痰中のNSPsに対する作用

**INS1007-201試験（海外データ、外国人患者）**

外国人NCFB患者256例を対象とした本剤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




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　　平均変化量±SE

■4週時における喀痰中NSP活性低下率

| | NE（低下率%） | | | CatG（低下率%） | | | PR3（低下率%） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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、ベースラインからの低下率（%）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SD／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

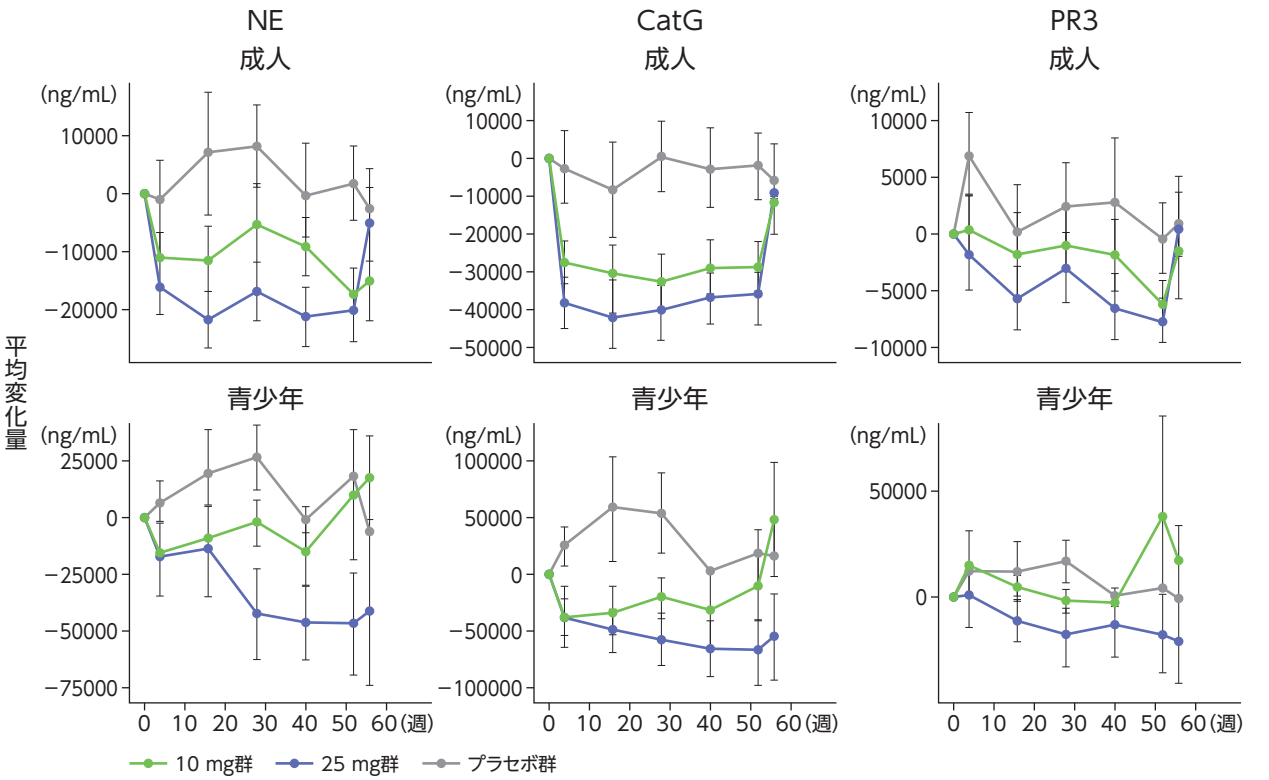
**6. 用法及び用量**
通常、成人及び12歳以上の小児には、ブレンソカチブとして25 mgを1日1回経口投与する。

# 薬効薬理

**INS1007-301試験（外国人患者を含む）**

外国人を含むNCFB患者（成人328例、青少年28例）を対象とした本剤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




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　　平均変化量±SE

## ■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 |

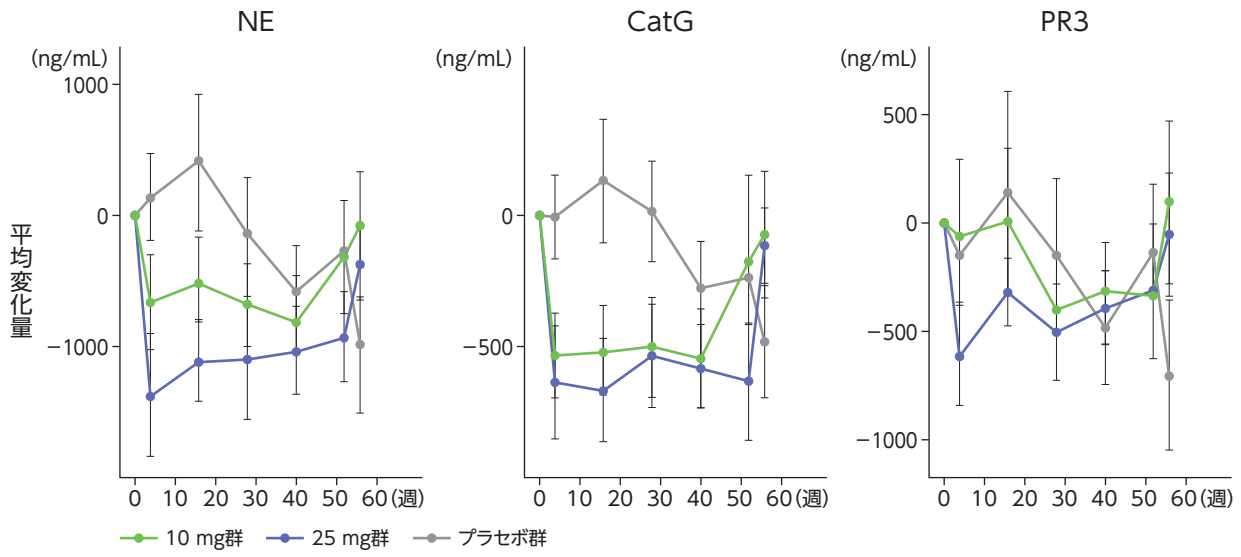
**6. 用法及び用量**
通常、成人及び12歳以上の小児には、ブレンソカチブとして25 mgを1日1回経口投与する。

## 血中のNSPsに対する作用

**INS1007-301試験（外国人患者を含む）**

外国人を含むNCFB患者（成人328例）を対象とした本剤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




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　　平均変化量±SE

■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 |

## QT/QTc延長に対する影響（外国人データ）[30)]

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%CI：−4.02, 1.11 ms］から120 mg群の投与後36時間の3.6 ms［90%CI：−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%CI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を有する成人患者に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。したがって、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

## 非臨床試験

### ヒトDPP酵素活性を阻害する効力（*in vitro* 試験）[31)]

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SE

**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。

### NSP活性に対する阻害作用及び有効性（*in vitro* 試験）[31)]

*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 |
| NE | 7.21±0.14 | 61.6 |
| PR3 | 6.68±0.11 | 208.9 |
| CatG | 6.94±0.18 | 114.8 |

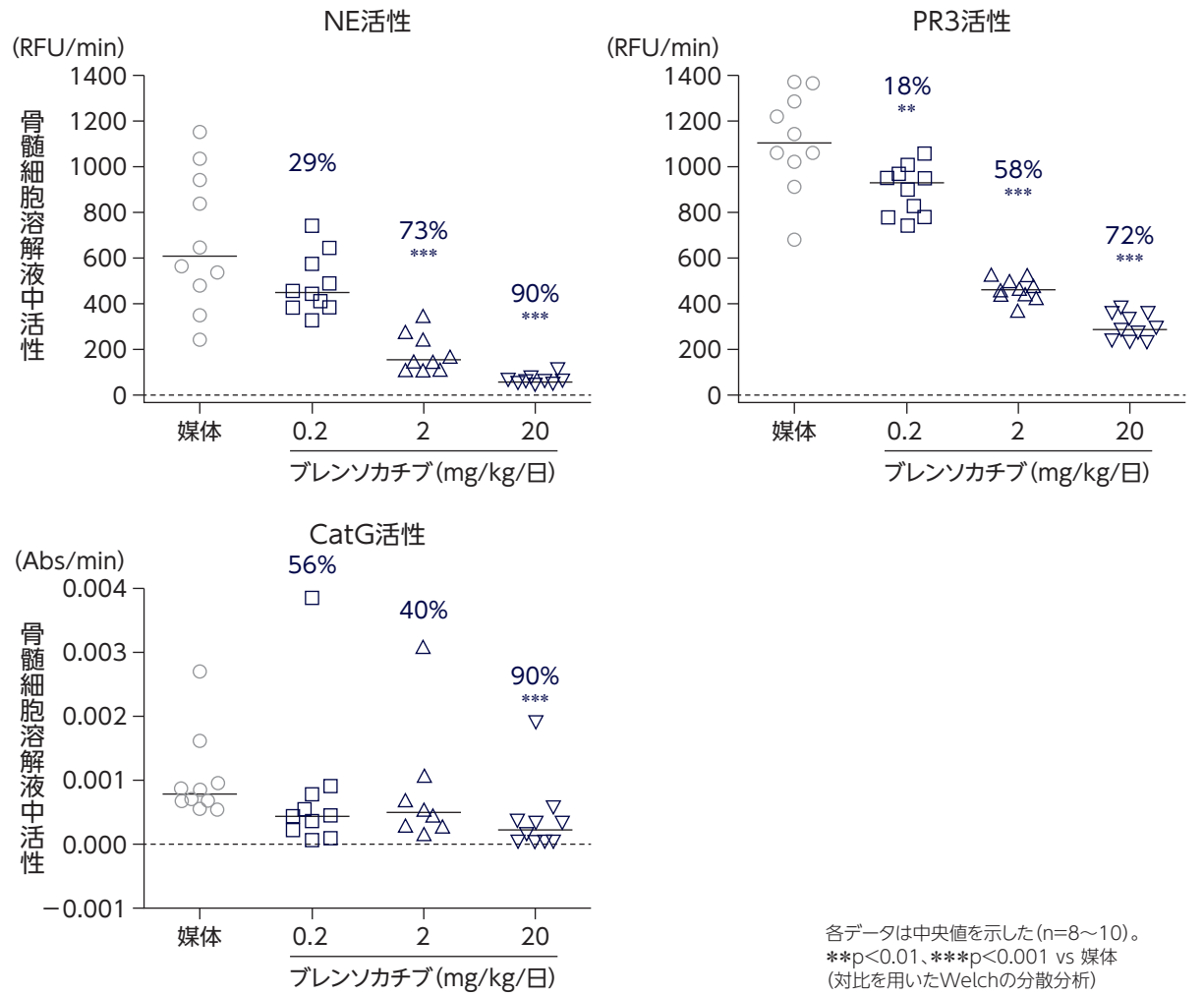
n=4
DPP1：ジペプチジルペプチダーゼ1、$IC_{50}$：50%阻害濃度、NSP：好中球セリンプロテアーゼ、$pIC_{50}$：$IC_{50}$の負の対数、SEM：平均値のSE、CatG：カテプシンG、NE：好中球エラスターゼ、PR3：プロテイナーゼ3

**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。

## ラットの骨髄白血球におけるNSP活性に及ぼす影響[32)]

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）




Abs/min：1分あたりの吸光度の変化量、RFU/min：1分あたりの相対蛍光単位の変化量、NSP：好中球セリンプロテアーゼ、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

**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。

# 薬効薬理



## 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[32)]

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：**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。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。

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

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 安全性薬理試験[33)]

| 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%）<br>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<br>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）<br>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<br>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<br>・5：心血管系パラメータの影響なし<br>・50：QA間隔のわずかな延長（～2時間）<br>・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（+6%、～1時間）<br>NOEL：50<br>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}$36倍<br>・6ヵ月反復投与：総$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）<br>NOEL：200 |

a) *in vitro*試験を除く
b) 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)「毒性試験 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、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：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、QTcB：Bazett式で補正したQT間隔、QTcR：Rautaharju式で補正したQT間隔

# 安全性薬理試験及び毒性試験



## 毒性試験

### 単回投与毒性試験（ラット、イヌ）[34)]

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<br>・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

### 反復投与毒性試験（ラット、イヌ）[34)]

| 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<br>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・肝臓の重量増加<br>・15：雌の軽微な尿細管空胞化の発現率の増加<br>・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<br>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<br>・≧3：精嚢重量の減少<br>・回復期：上記所見はいずれも完全に回復 |
| 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<br>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<br>・15：一過性徴候と尿パラメータの微小な変化<br>・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<br>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<br>・≧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<br>・2：一過性で有害ではない徴候のみ<br>・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<br>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 mg1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「毒性試験 その他の特殊毒性 ③不純物」の項参照）
NOAEL：無毒性量、PO：経口投与、QD：1日1回

## 遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット）[35)]

| 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<br>（Ames試験）<br>（*in vitro*） | サルモネラチフス菌ヒスチジン要求株<br>（TA98、TA100、TA1535、TA1537）、<br>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）<br>（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<br>（*in vitro*） | マウスリンパ腫L5178Y細胞の*tk*遺伝子座<br>［5-トリフルオロチミジン（TFT）耐性］ | ・S9存在下：3時間培養<br>・S9非存在下：3時間／24時間培養<br>（最高濃度：3時間培養で100 μg/mL、<br>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<br>（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

## がん原性試験（マウス、ラット）[36)]

| 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)]<br>（ヘミ接合性遺伝子導入）<br>雌雄各25匹/群 | 0（溶媒）、0（水）、5、15、50<br>QD、PO、6ヵ月間<br>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<br>雌雄各50匹/群 | 0、3、10、30<br>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

## 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）[37)]

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

a）ブレンソカチブ25 mg1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。

# 安全性薬理試験及び毒性試験



## 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。

## その他の特殊毒性

**①光毒性[38)]**

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[39)]**

ラット及びイヌの28日間反復投与毒性試験に用いた一部の動物から肺及び腎臓(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。イヌでも同様の所見がみられた。
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。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NCFB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)[40)]**

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。

# 有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項

## 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ブレンソカチブ水和物(Brensocatib Hydrate) (JAN)

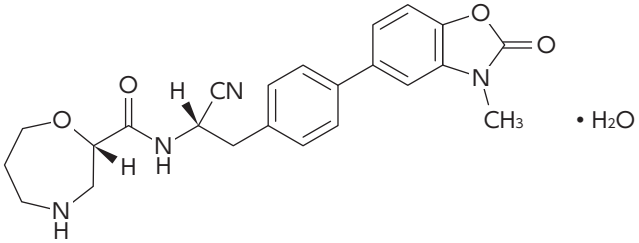
化　学　名：(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-Cyano-2-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]ethyl}-1,4-oxazepane-2-carboxamide monohydrate

分　子　式：$C_{23}H_{24}N_4O_4 \cdot H_2O$

分　子　量：438.48

性　　状：白色～オフホワイトの固体

構　造　式：



## 製剤学的事項

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

# 取扱い上の注意／包装／関連情報



## 取扱い上の注意

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
貯　　法：室温保存
有効期間：2年

## 包装

30錠[10錠(PTP)×3]

## 関連情報

承認番号：30800AMX00304000
承認年月：2026年8月
国際誕生年月：2025年8月
薬価基準収載年月：2026年10月
販売開始年月：2026年10月
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。
再審査期間満了年月：8年(2034年8月満了)
保険給付上の注意：1. 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)
2. 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。

# 主要文献


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) 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。
9) Morimoto K, et al.: Respir Investig. 2026; 64(2): 101357. (PMID: 41519018)
【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：国際共同第Ⅲ相試験(INS1007-301試験) [承認時評価資料]
11) Henkle E et al.: Chest. 2023; 164(1): 53-64. (PMID: 36803647)
【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。
12) 社内資料：海外第Ⅱ相試験(INS1007-201試験) [承認時評価資料]
13) 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。
14) 社内資料：臨床薬理試験(INS1007-101試験) [承認時評価資料]
15) Usansky H, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2022; 11(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。
16) 社内資料：ブレンソカチブの薬物動態の特性[承認時評価資料]
17) 社内資料：ラット、イヌにおける薬物動態試験
18) 社内資料：海外マスバランス試験(INS1007-103試験) [承認時評価資料]
19) 社内資料：腎機能障害への影響試験(INS1007-102試験) [承認時評価資料]
20) 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。
21) 社内資料：肝機能障害への影響試験(INS1007-105試験) [承認時評価資料]
22) 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) [承認時評価資料]
23) 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)
24) 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)
[承認時評価資料]
25) Palmér R, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2018; 104(6): 1155-1164. (PMID: 29484635)
26) Chalmers JD, et al.: Eur Respir Rev. 2025; 34(176): 240179. (PMID: 40174958)
【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。
27) Chalmers JD, et al.: Front Immunol. 2023: 14: 1239151. (PMID: 38162644)
【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。
28) Krotova K, et al.: Sci Rep. 2020; 10(1): 15874. (PMID: 32981934)
29) 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[承認時評価資料]
30) 社内資料：海外第Ⅰ相QT/QTc評価試験(INS1007-104試験) [承認時評価資料]
31) 社内資料：*in vitro*薬効薬理試験[承認時評価資料]
32) 社内資料：*in vivo*薬効薬理試験[承認時評価資料]
33) 社内資料：安全性薬理試験[承認時評価資料]
34) 社内資料：反復投与毒性試験[承認時評価資料]
35) 社内資料：遺伝毒性試験[承認時評価資料]
36) 社内資料：がん原性試験[承認時評価資料]
37) 社内資料：生殖発生毒性試験[承認時評価資料]
38) 社内資料：*in vitro*光毒性試験[承認時評価資料]
39) 社内資料：肺及び腎臓組織における超微細構造の評価[承認時評価資料]
40) 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[承認時評価資料]

# 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)



**製造販売元**
インスメッド合同会社
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
https://insmed.jp/

**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

Insmed®, Insmed logo, インスメッド®, Brinsupri® and ブリヌスプリ® are registered trademarks of Insmed Incorporated.

製造販売元
**インスメッド合同会社**
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
https://insmed.jp

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
メディカルインフォメーションセンター
電話：0120-118808

2026年10月作成
PP-Brenso-JP-00144
© 2026 Insmed GK. All Rights Reserved.