

審議結果報告書

令和 8 年 7 月 28 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ブリヌスプリ錠25mg
[一 般 名] ブレンソカチブ水和物
[申 請 者 名] インスメッド合同会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月12日

[審 議 結 果]

令和 8 年 7 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

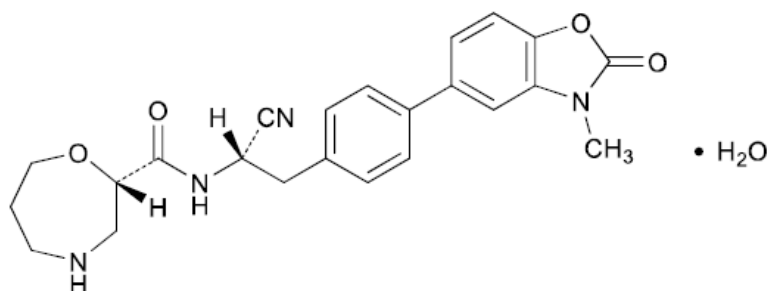
令和 8 年 7 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ブリヌスプリ錠 25 mg
[一 般 名] ブレンソカチブ水和物
[申 請 者] インスメッド合同会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 12 日
[剤形・含量] 1 錠中に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）を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{23}H_{24}N_4O_4 \cdot H_2O$

分子量： 438.48

化学名：

- （日 本 名） (2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサアゼパン-2-カルボキシアミド 一水和物
（英 名） (2S)-N-{(1S)-1-Cyano-2-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]ethyl}-1,4-oxazepane-2-carboxamide monohydrate

- [特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の非嚢胞性線維症性気管支拡張症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

なお、使用実態下における本剤の安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[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。

[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。

審査報告（1）

令和 8 年 6 月 18 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 ブリヌスプリ錠 25 mg
〔一 般 名〕 プレンソカチブ水和物
〔申 請 者〕 インスメッド合同会社
〔申請年月日〕 令和 7 年 9 月 12 日
〔剤形・含量〕 1 錠中にプレソカチブ水和物 26.07 mg（プレソカチブとして 25 mg）を含有する錠剤

〔申請時の効能・効果〕

気管支拡張症

〔申請時の用法・用量〕

通常、成人及び 12 歳以上の小児には、プレソカチブとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	22
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	56
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	56
10. その他.....	57

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ブリヌスプリ錠 25 mg（本剤）の有効成分であるプレソカチブ水和物（本薬）は、AstraZeneca 社によって創製された低分子のジペプチジルペプチダーゼ 1（DPP1）阻害薬である。

気管支拡張症は、咳嗽、喀痰産生、繰り返す気道感染等を主徴とし、気管支及び細気管支の不可逆的な拡張・構造的損傷を生じる慢性的かつ進行性の炎症性肺疾患であり、しばしば急性増悪を繰り返す（欧州呼吸器学会ガイドライン）。気管支拡張症では、繰り返す気道感染、気道炎症、気管支壁構造の破壊、粘液線毛クリアランスの異常が相互に影響し合い気管支拡張をさらに増悪させる、「vicious vortex」という概念が病態の機序として提唱されている（Lancet 2018; 392: 880-90、気管支拡張症 Up to Date. 南江堂; 2022 等）。

気管支拡張症の背景疾患は、嚢胞性線維症（CF）、原発性線毛運動不全症、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）等の呼吸器基礎疾患、非結核性抗酸菌症等の感染症、関節リウマチ等の自己免疫疾患、 α -1 アンチトリプシン欠乏症等の遺伝性疾患、免疫不全等多岐にわたり、気管支拡張症患者の病態は背景疾患や増悪因子により極めて多様である。欧米では *CFTR* 遺伝子変異を原因とする常染色体潜性遺伝性疾患である CF が多く、気管支拡張症は、CF に伴う気管支拡張症（嚢胞性線維症性気管支拡張症（CFBE））と、CF 以外を背景疾患とする気管支拡張症（非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFBE））に大別されるが、*CFTR* 遺伝子変異はアジア人では稀であり、本邦では CFBE 患者は極めて限られている（BMC Pulm Med 2018; 18: 79、気管支拡張症 Up to Date. 南江堂; 2022 等）。

NCFBE の治療は大きく慢性安定期と急性増悪期に分けられる。慢性安定期には基礎疾患の治療、咳嗽・喀痰の軽減、急性増悪の予防の観点から治療が行われ、急性増悪期には急性増悪による身体機能低下が最小限となるよう、早急な治療が求められる。慢性安定期及び急性増悪期ともに痰の咯出を促すための呼吸理学療法である気道クリアランス法を中心に、薬物療法が組み合わされて行われ、本邦においては、喀痰調整薬やマクロライド系抗菌薬が主に用いられており、増悪歴のある気管支拡張症患者にはマクロライド系抗菌薬の少量長期投与が行われている（気管支拡張症 Up to Date. 南江堂; 2022、咳嗽・喀痰の診療ガイドライン第 2 版 2025. メディカルレビュー社; 2025）。

気管支拡張症患者では気道内の好中球の活性化により好中球セリンプロテアーゼ（NSP）である好中球エラスターゼ（NE）、プロテイナーゼ 3（PR3）及びカテプシン G（CatG）が大量に放出され、気道壁の損傷、粘液分泌過多、炎症の悪化等を生じ、感染症のリスクを上昇させることが知られている（Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 1384-93、Clin Pharmacol Ther 2018; 104: 1155-64 等）。DPP1 は骨髄において好中球の成熟過程で NSP を活性化することから（Clin Pharmacol Ther 2018; 104: 1155-64）、本薬が DPP1 を阻害することにより、DPP1 による NSP の活性化を抑制し、NCFBE に対する治療効果が得られることを期待して、本剤の開発が進められた。

本剤の NCFBE に対する臨床開発は 2017 年 10 月より開始され、今般、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。なお、2026 年 5 月現在、本剤は欧米を含む 30 以上の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色又はオフホワイトの粉末であり、熱挙動（示差走査熱量測定法、熱重量分析）、立体化学、結晶多形（粉末 X 線回折法）、溶解度、吸湿性、分配係数、解離定数、比旋光度及び粒度分布について

検討されている。原薬には、少なくとも2種類の結晶形（結晶形A及びB）が認められているが、実生産における製造方法では結晶形A（一水和物）が生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、質量分析、NMR（¹H-及び¹³C-）、IR、紫外吸光度測定法及び粉末X線回折法により確認されている。また、原薬は、2つの不斉中心を有するが、いずれもS配置の光学異性体が選択的に得られるように管理されている。

2.1.2 製造方法

原薬は[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQAの特定
- 工程開発で得られた知見、実験計画法等に基づく製造工程パラメータのPARの特定
- 不純物挙動／除去評価、工程内管理に関する実験等に基づく原材料の規格及び工程内管理の設定

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
キラル不純物	規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	規格及び試験方法

重要工程として、中間体[REDACTED]¹⁾の合成工程、中間体[REDACTED]²⁾の合成工程、中間体[REDACTED]と中間体[REDACTED]との反応工程、[REDACTED]³⁾の合成工程及び粗原薬の精製工程が設定されている。また、重要中間体として、中間体[REDACTED]、中間体[REDACTED]及び中間体[REDACTED]⁴⁾が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR及びHPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC）、キラル不純物（HPLC）及び残留溶媒（GC））、[REDACTED]（[REDACTED]）、水分並びに定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

1) [REDACTED]
2) [REDACTED]
3) [REDACTED]
4) [REDACTED]

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	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 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムで室温保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 26.07 mg（ブレンソカチブとして 25 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、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及び■が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は■、■、■、打錠、フィルムコーティング、試験、包装、表示及び保管からなる工程により製造される。なお、■、■及び■工程が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
不純物	規格及び試験方法
分解生成物	規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
含量均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
安定性	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験（分解生成物（HPLC）、■ HPLC ）、水分、製剤均一性（含量均一性（HPLC））、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	PTP シート（ポリ塩化ビニル/ ポリクロロトリフルオロエチレン）/ ヒートシールコーティングを施した アルミニウム箔	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン）シートをアルミニウム箔でシールし、室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 24 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、DPP1 に対する阻害作用、NSP 活性に対する阻害作用、LPS 誘発急性肺傷害モデル動物に対する作用を検討した試験等の成績が提出された。副次的薬理試験として各種酵素、受容体等に対する作用を検討した試験の成績が提出された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響を検討した試験の成績が提出された。なお、本薬の投与量はブレンソカチブとしての用量を示し、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ヒト DPP1 に対する阻害様式（CTD 4.2.1.1-1）

ヒト DPP1 に対する本薬の阻害作用が SPR 法により検討され、本薬の DPP1 に対する pKd は 8.6、解離半減期は 21～32 秒、本薬と DPP1 の結合は可逆的であることが示唆された。また、酵素アッセイによる検討において、本薬の IC₅₀ は DPP1 基質濃度依存的に増加したことから、本薬は DPP1 に対する競合的阻害剤であることが示唆された。

3.1.2 ヒト DPP1 に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-2）

ヒト DPP1 に対する本薬（0.5 nmol/L～10 µmol/L）の阻害作用が、組換えヒト DPP1（無細胞系）及び DPP1 を発現させたヒト単球系細胞株 U937 を用いて、酵素アッセイにより検討された。それぞれのアッセイにおける最大阻害率⁵⁾は 101 及び 66%、本薬の IC₅₀ は 4.47 及び 4.26 nmol/L であった。

3.1.3 各動物種の DPP1 に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-4）

DPP1 に対する本薬の阻害作用が、組換え DPP1（ヒト、マウス及びラット）（無細胞系）及び細胞ライセートから抽出された DPP1（ヒト：ヒト末梢血由来リンパ芽球様細胞株 HL-60、イヌ：全血から濃縮した白血球）を用いて、酵素アッセイにより検討された。組換え DPP1（ヒト、マウス及びラット）（無細胞系）及び細胞ライセートから抽出された DPP1（ヒト及びイヌ）に対する本薬の IC₅₀ は、それぞれ 17.1、24.1 及び 51.1、並びに 18.3 及び 38.1 nmol/L であった。

⁵⁾ 陽性対照における最大阻害活性を 100%としたときの本薬の最大阻害活性の比

3.1.4 NSP に対する本薬の阻害作用 (CTD 4.2.1.1-4~6)

NSP に対する本薬の阻害作用が、NE、PR3、CatG 及び CatK を用いて、酵素アッセイにより検討された。本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度において、NE、PR3 及び CatG に対する本薬の阻害作用は認められなかった。CatK に対しては阻害作用が認められたが、本薬の CatK に対する IC_{50} は 21.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。

本薬 (38 $\mu\text{mol/L}$ ~10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下でヒト骨髓細胞由来の CD34^+ 前駆細胞を好中球に分化させ、本薬の DPP1 に対する阻害作用及び DPP1 阻害による NSP (NE、PR3、CatG) 活性低下作用が酵素アッセイにより検討された。本薬は好中球への分化過程において DPP1 に対して濃度依存的な阻害作用を示し、 IC_{50} は 141.3 nmol/L であった。また、NSP 活性は本薬の濃度依存的に低下し、NE、PR3 及び CatG に対する本薬の IC_{50} は 61.6、208.9 及び 114.8 nmol/L であった。なお、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 存在下における検討では、NSP 活性は 90~96%の低下が認められた。

3.1.5 DPP1 阻害によるエラスチン分解能に対する作用 (CTD 4.2.1.1-7)

気管支拡張症患者では、NSP 活性の亢進により肺におけるエラスチン分解が促進し、疾患を進行又は重症化させると考えられている (COPD 2017; 14(sup1): S12-8)。本薬 (38 $\mu\text{mol/L}$ ~10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下でヒト骨髓細胞由来の CD34^+ 前駆細胞を好中球に分化させ、好中球のエラスチン分解能に対する本薬の作用が SPR 法により検討された結果、エラスチン分解作用は本薬の濃度依存的に低下し、 IC_{50} ⁶⁾ は 1.77 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.6 マウス骨髓白血球における NSP 活性低下に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.1-9~10)

雌 C57BL/6 マウスに本薬 5 mg/kg を 1 日 2 回又は 15 mg/kg を 1 日 1 回経口投与 (1、4、7、10 又は 14 日間連続) したときの骨髓細胞における NSP (NE、PR3、CatG) 活性が測定された。本薬 5 mg/kg 1 日 2 回投与群における各 NSP 活性の最大の低下率は、NE、PR3 及び CatG でそれぞれ 80、76 及び 97%であり、最大の低下率達成に要した時間はそれぞれ 6.4、8.0 及び 8.1 日であった。本薬 15 mg/kg 1 日 1 回投与群における各 NSP 活性の最大低下率は、NE、PR3 及び CatG でそれぞれ 44、66 及び 95%であり、最大の低下率達成に要した時間はそれぞれ 6.5、9.3 及び 4.4 日であった。

3.1.7 本薬投与中止後の NSP 活性回復までの時間 (CTD 4.2.1.1-29)

雌 C57BL/6 マウスに本薬 5 mg/kg を 1 日 2 回 8 日間経口投与し、最終投与 1、3、6、8 及び 10 日後の骨髓細胞における NSP 活性が測定され、本薬群における最終投与 1 日後の NE、PR3 及び CatG 活性は、対照群と比較してそれぞれ 52、58 及び 93%低下した。また、本薬投与前の NSP 活性へと回復するまでの時間はそれぞれ 6.6、7.5 及び 5.8 日であった。

3.1.8 LPS 誘発急性肺傷害モデルマウス及びラットに対する本薬の作用 (CTD 4.2.1.1-30~31)

雄 BALB/c マウスに本薬 3 又は 30 mg/kg を 1 日 2 回 7 日間経口投与し、最終投与 1 時間後に LPS (10 μg) を経鼻投与することで、急性肺傷害を誘発し、NSP 活性を亢進させた。LPS 投与 48 又は 120 時間後の観察において、本薬投与により、LPS 投与によって上昇した骨髓中の NSP 活性 (NE、PR3、CatG) の低下が認められた。一方で、本薬投与による体重減少及び肺重量増加に対する抑制傾向は認められず、肺 BAL 液中のタンパク質及び肺細胞数の増加抑制並びに肺機能の改善も認められなかった。

⁶⁾ 本薬非存在下における好中球によるエラスチン分解能力を 100%として算出

雄 SD ラットに本薬 0.1、1 又は 10 mg/kg を 1 日 2 回 8 日間経口投与し、最終投与 2 時間後に LPS (100 µg) を気管内投与し、肺好中球の増加を誘発させた。LPS 投与 24 時間後の観察において、肺 BAL 液中の好中球数の増加が認められたものの、本薬投与による好中球数への影響は認められず、急性の好中球遊走に対する本薬の作用は認められなかった。本薬 10 mg/kg 投与群では血中、肺 BAL 液中及び骨髓中の NSP (NE、PR3、CatG) の活性が低下した⁷⁾。また、本薬濃度依存的な TNF-α 濃度の減少傾向が認められたが、その他の炎症性メディエーター⁸⁾に対する影響は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2-1~2)

主要な受容体、イオンチャネル、輸送担体及び酵素 (186 種類) に対する本薬の作用が放射性リガンド結合アッセイ等により検討された。このうち 35 種類の標的で本薬の結合が示唆されたものの、当該標的に対する IC₅₀ 又は EC₅₀ は本薬のヒト DPP1 に対する IC₅₀ (17.1 nmol/L) と比較していずれも 94 倍以上高かった。なお、Cat B、D、E、G、H、K、L、S 及び Z に対する本薬の IC₅₀ はいずれも 20 µmol/L を上回ることが報告されている (J Med Chem 2016; 59: 9457-72)。

8 種類⁹⁾の組換えヒト電位依存性心臓チャネルに対する本薬の作用が、電気生理学的アッセイで検討された。hCa_v3.2 に対する本薬の IC₅₀ は 21.57 µmol/L であり、その他のチャネルに対する IC₅₀ はいずれも 33 µmol/L 超であった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。

⁷⁾ 肺 BAL 液中では NE 及び PR3 の活性が低下し、CatG に対する影響は認められなかった。

⁸⁾ CCL2、CCL3、CCL5、GM-CSF、IL-1β、IL-6 及び IL-8

⁹⁾ hCa_v1.2/β2/α2δ (I_{Cal})、hCa_v3.2 (I_{Cat})、hHCN4 (I_F)、hK_v1.5 (I_{Kur})、hK_v11.1 (I_{Kr})、hK_v4.3/hKChIP2.2 (I_{to})、hK_v7.1/hKCNE1 (I_{Ks}) 及び hNa_v1.5 (I_{Na})

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (Wistar (Han)) (雄各群 6 例)	Irwin 変法	0、0.5、10、 200 mg/kg	経口	200 : 体重減少 (投与前より 2%減少)	4.2.1.3-1
心血管系	hERG 導入 CHO-K1 細胞	hERG 電流	0、1、3、10、30、 100 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ : 13.9 (95%CI: [11.6, 16.7]) µmol/L	4.2.1.3-2 4.2.1.3-3
	モルモット (雄各群 6 例)	血圧、心拍数、左室 圧、心電図	0、0.5、9.6 mg/kg (2 回連続投与)	静脈内	影響なし	4.2.1.3-4 (非 GLP)
	イヌ (ビーグル) (雄各群 4 例)	血圧、心拍数、左室 圧、左室拡張末期 圧、心電図、体温	0、5、50、 1,000 mg/kg	経口	50 : Q 波から大動脈圧脈波開始までの時間の延長 (最大延長 : 9 ms (+7.5%)) ^{a)} ≥50 : 気泡又は黄色の気泡を伴う嘔吐、粘液便、軟便又は液状便、鮮黄色又は異常色の排尿 1,000 : 平均心拍数の増加 (28 bpm (+36%)) ^{b)} 、P 波から R 波開始までの時間の短縮 ^{c)} 、群平均拡張期血圧の上昇 (20 mmHg (+26%)) ^{d)} 、群平均血圧の上昇 (17 mmHg (+17%)) ^{e)} 。 QTcR の延長 (最大+6%) ^{d)} 、Q 波から大動脈圧脈波開始までの時間の延長 (16 ms (+13%)) ^{e)}	4.2.1.3-5
呼吸系	ラット (Wistar (Han)) (雄各群 8 例)	呼吸数、1 回換気量、 分時拍出量、吸気/ 呼気時間、ピーク吸 気/呼気流量	0、0.5、10、 200 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-6

- a) 最大延長は投与 0.5 時間後に認められ、投与 2 時間後まで認められた。
b) 投与 0.5 時間後に認められ、投与 12 時間後までに徐々に溶媒対照群の範囲に戻った。
c) 投与 0.5 時間後に認められた。
d) 投与 1 時間後まで認められた。
e) 投与 8 時間後まで認められた。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、気管支拡張症に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

気管支拡張症は、気管支及び細気管支の不可逆的な拡張・構造的損傷を生じる慢性的かつ進行性の炎症性肺疾患である。気管支拡張症患者では気道内の好中球の活性化により NSP (NE、PR3 及び CatG) が大量に放出されることで、気道壁の損傷、粘液分泌過多、炎症の悪化等を引き起こすと考えられている (Am J Respir Crit Care Med 2017; 195 1384-93 等)。また、本薬の標的である DPP1 は骨髄における好中球の成熟過程で NSP を活性化することが報告されている (Clin Pharmacol Ther 2018; 104: 1155-64)。

本薬の薬理試験において、本薬は DPP1 に対する阻害作用を示し、NSP 活性の低下作用も認められたことから、本薬を気管支拡張症患者に投与することにより、気管支拡張症患者において過剰に放出されている NSP の活性を低下させ、炎症の悪化等の抑制作用を示すことが期待される。

なお、本薬の安全性薬理試験として実施された *in vitro* hERG 試験において、本薬は hERG チャネルを阻害し (IC₅₀ : 13.9 µmol/L)、また、イヌを用いた試験において心血管系における所見が認められている。これらの所見が認められた原因は不明であるものの、ヒトの臨床用量投与時における C_{max}¹⁰⁾ に対して十分な安全域があること等から、ヒトにおいて心血管系に関連する安全性上の懸念が生じるリスクは低いと考える。

機構は提出された資料より、本薬の DPP1 阻害作用は示されており、気管支拡張症に対する本薬の効果は期待できると判断した。

¹⁰⁾ NCFBE 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (INS1007-301 試験) において、本剤 25 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} (259 ng/mL、PPK モデル (6.3 項参照) より推定)

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、マウス、ラット及びイヌにおける経口又は静脈内投与時の試験成績等が提出された。血漿中ブレンソカチブ濃度は LC-MS/MS（定量下限：マウス及びイヌ 0.05 µmol/L、ラット 0.02 µmol/L）により、試料中の放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィー及び液体シンチレーションカウンターにより測定された。なお、本薬の投与量はブレンソカチブとしての用量を示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2-3～4）

ラット及びイヌに本薬を単回静脈内又は経口投与したときの、本薬の PK パラメータは、表 6 のとおりであり、本薬を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、ラット（平均値±標準偏差）で 75.3±35.6%、イヌ（個別値）で 93.3%及び 90.8%であった。

表 6 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µmol/L)	AUC _{last} (µmol·h/L)	AUC _{inf} (µmol·h/L)	t _{max} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2} (h)
ラット	静脈内	1	雄 5	2.43±0.744	6.13±1.43	6.37±1.54	0.0833 ^{a)}	6.52±1.52	2.46±0.513	5.19±0.485
	経口	2.5	雄 5	0.989±0.560	11.5±5.78	12.0±6.00	3 [3, 6]	—	—	4.92±0.201
イヌ	静脈内	1	雄 2	4.35, 2.22	2.81, 3.82	4.84, 5.61	0.0333 ^{a)}	8.20, 7.08	13.9, 8.74	20.8, 14.7
	経口	2	雄 2	0.504, 0.405	7.12, 5.10	9.91, 8.23	3 ^{a)}	—	—	12.7, 16.3

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）、t_{max}：中央値 [範囲]、—：算出なし

a) いずれの個体においても同じ測定時点が t_{max} であった。

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.4.2-1、4.2.3.2-3、4.2.3.2-7）

マウス、ラット及びイヌに本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 7 のとおりであった。検討された用量範囲において、マウスでは C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 100 mg/kg まで概ね用量に比例した増加が、100 mg/kg 超では用量比を下回る増加が認められた。ラットでは C_{max} は概ね用量に比例した増加が、AUC_{0-24h} は用量比を上回る増加が認められた。イヌでは概ね用量に比例した C_{max} 及び AUC_{0-24h} の増加が認められた。また、マウスにおいて雄よりも雌の方が C_{max} 及び AUC_{0-24h} が高い傾向が認められたが、ラット及びイヌでは一貫した性差は認められなかった。マウス及びイヌにおいて反復投与による蓄積性が認められた。

表 7 反復投与時の本薬の PK パラメータ

動物種	投与期間	例数	測定 時点	投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-24h} (μmol・h/L)		t _{max} ^{a)} (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	28 日間	雌雄各 3/時点	1 日目	50	43.1	50.1	215	441	0.5	0.5
				100	104	112	603	867	0.5	1
				200	127	126	1,230	1,120	0.5	1
			28 日目	50	73.7	95.1	516	1,050	1	2
				100	142	151	1,270	1,670	0.5	1
				200	151	176	1,820	2,490	1	1
ラット	6 カ月	雌雄各 5/時点	182 日目	3	4.76	4.56	45.2	51.3	1	0.5
				9	14.9	20.7	177	215	3	1
				50	97.0	100	1,460	1,440	1	3
イヌ	9 カ月	雌雄各 4	1 日目	1	0.262±0.0459	0.276±0.0733	3.07±1.13 ^{c)}	3.12±1.31 ^{c)}	2 [1, 8]	2 [1, 3]
				2	0.952±0.102	0.815±0.101	8.34±0.833	8.38±1.32	1 [1, 1]	1 [1, 3]
				4	1.54±0.231	1.67±0.0707	15.0±1.33	16.7±1.49	1.75 [0.5, 3]	1 [0.5, 1]
		雌雄各 10	273 日目	8	4.49±0.874	3.96±0.698	38.0±7.34	41.3±6.62	1 [1, 3]	1 [1, 3]
				1	0.354±0.0608	0.416±0.107	5.18±0.740	6.23±1.54	3 [3, 5]	3 [1, 3]
				2	0.862±0.162	0.928±0.0954	11.7±1.85	11.2±1.68	1 [1, 3]	1 [1, 1]
		4 ^{b)}		1.55±0.117	1.85±0.265	20.4±3.20	24.0±4.48	1 [1, 3]	1 [0.5, 1]	
		8		3.91±0.646	4.70±2.02	48.1±10.1	54.6±12.1	1 [1. 5]	1 [0.5, 1]	

平均値±標準偏差（イヌ）、平均値（マウス及びラット）

a) マウス及びラット：各測定時点で算出した平均血漿中本薬濃度に基づく t_{max}、イヌ：中央値 [範囲]

b) 雄のみ 3 例

c) 4 例中 1 例は AUC_{0-8h}

4.1.3 in vitro における膜透過性（CTD 4.2.2.2-1～2）

Caco-2 細胞を用いて、本薬の膜透過性が検討された。本薬 10 μmol/L の P_{app A→B} 及び P_{app B→A} は、それぞれ 9.03×10⁻⁶ 及び 34.9×10⁻⁶ cm/秒であり、P-gp 阻害剤であるベラパミルの存在下では、それぞれ 13.7×10⁻⁶ 及び 24.3×10⁻⁶ cm/秒であった。中等度膜透過性薬物であるラニチジン 10 μmol/L 及び高膜透過性薬物であるワルファリン 10 μmol/L の膜透過性評価結果¹¹⁾を踏まえ、本薬の膜透過性は良好であることが示唆された。

4.2 分布

4.2.1 組織分布（CTD 4.2.2.3-3）

雄性アルビノラット（雄 1 例/時点）及び有色ラット（雄 1 例/時点）に本薬 ¹⁴C 標識体 2 mg/kg を、妊娠アルビノラット（1 例/時点）に本薬 ¹⁴C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布¹²⁾が定量的全身オートラジオグラフィー及び液体シンチレーションカウンターにより検討された。

アルビノラット及び有色ラットにおいて、検討したいずれの組織でも放射能の分布が認められ、ほとんどの組織で放射能は投与後 6 時間以内に最高濃度を示した。脳及び脊髄における放射能濃度は 0.03 μg eq/g 以下であり、脳及び脊髄への本薬の移行性は低いことが示唆された。

有色ラットにおいて、放射能濃度はぶどう膜で最も高く（最高濃度：48 時間後の 20.9 μg eq/g）、最終測定時点である 672 時間後においても最高濃度と同程度の放射能濃度（16.4 μg eq/g）を示し、本薬がメラニン親和性を有することが示唆された。なお、マウス 3T3 線維芽細胞株を用いた in vitro 光毒性試験において光毒性を示唆する所見は認められていない（5.6 項参照）。

¹¹⁾ ラニチジンの P_{app A→B} 及び P_{app B→A} はそれぞれ 0.226×10⁻⁶ 及び 1.00×10⁻⁶ cm/秒、ワルファリンの P_{app A→B} 及び P_{app B→A} はそれぞれ 31.6×10⁻⁶ 及び 27.6×10⁻⁶ cm/秒であった。

¹²⁾ 副腎皮質、副腎髄質、副腎、松果体、下垂体、甲状腺、胸腺、脳、脊髄、血液、大動脈、骨髄、脾臓、リンパ節、肝臓、膵臓、胃壁（腺胃部、非腺胃部）、小腸壁、大腸壁、直腸壁、肺、心筋、腎皮質、腎髄質、腎錐体、腎臓、膀胱壁、精巣上体、精巣、前立腺、精囊、包皮腺、卵巣、子宮、胎盤、皮膚（非有色、有色）、白色脂肪、褐色脂肪、唾液腺、涙腺、ハーダー腺、水晶体、ぶどう膜、眼、骨格筋、乳腺組織、羊水、羊膜、髄膜メラニン

妊娠アルビノラットにおいて、羊水、羊膜及び胎盤で放射能の分布が認められ、胎児においても放射能の分布が認められたことから、本薬が胎盤を通過することが示唆された。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-1、4.2.2.4-4、4.2.2.4-6、4.2.2.5-3)

本薬の血漿タンパク結合率（平衡透析法、検討濃度 0.1～100 µmol/L）は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトでそれぞれ 81.9～84.5%、90.7～94.2%、75.4～78.9%、69.6～71.1%及び 87.0～87.9%であった。また、雌雄のマウス及びラット並びにイヌ（雄のみ）に本薬 ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの血液／血漿中放射能濃度比¹³⁾が検討され、雄及び雌でそれぞれ 0.86 及び 0.91、0.82 及び 0.83 並びに 0.98 であった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験 (CTD 4.2.2.4-1～3)

本薬 ¹⁴C 標識体 40 µmol/L をラット、イヌ及びヒトの肝細胞と 240 分間インキュベートしたとき、酸化及び *N*-脱メチル化の代謝経路を介し、ラット及びイヌでは 5 種類（M1、M2、M4、M5 及び M7）、ヒトでは 4 種類（M1、M2、M4 及び M7）の代謝物が検出された。

本薬 4 µmol/L をマウス、ラット、イヌ及びヒト由来の小腸ミソクロソームを 120 分間インキュベートしたとき、それぞれ 95.3、102、99.4 及び 100%が未変化体として残存した。

組換えヒト CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5 を用いて本薬の代謝酵素が検討され、本薬の代謝には主に CYP3A4 及び CYP3A5（代謝寄与率はそれぞれ 38.9%及び 58.3%）が関与していることが示唆された。

4.3.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.2.4-4～6)

マウス、ラット及びイヌに本薬 ¹⁴C 標識体を単回経口又は静脈内投与したときの各試料中の主な代謝物は、表 8 のとおりであった。

¹³⁾ マウス及びラットでは各測定時点の平均血液／血漿中放射能濃度比の平均値、イヌでは放射能濃度に基づく平均血液／血漿中 AUC 比

表 8 各動物種における代謝プロファイル

動物種	用法・用量	例数	血漿中	尿中	胆汁中	糞中
マウス	50 mg/kg 単回経口投与	雌雄 3/時点	投与 72 時間まで 未変化体、M8、M59、 M65	—	—	—
ラット	<第 1 期> 9 mg/kg を単回経口投与 <第 2 期> 1 mg/kg を単回静脈内投与 <第 3 期> 9 mg/kg を単回経口投与 <第 4 期> 9 mg/kg を単回経口（胆管カニキュレーション施行）	<第 1 期・第 2 期> 雌雄各 3 <第 3 期・第 4 期> 雌雄各 12	投与 24 時間まで <第 3 期> 未変化体、M8、M20、 M35	投与 24 時間まで <第 1 期> 未変化体 <第 2 期> 未変化体 <第 4 期> 未変化体	投与 24 時間まで <第 4 期> M30、M25、M17(M4)、 未変化体、M27、M20、 M13	投与 48 時間まで <第 1 期> 未変化体、M33 (M5)、 M17 (M4)、M31、 M13、M12、M22、M15 (M2) <第 2 期> 未変化体、M13、M33 (M5)、M17 (M4)、 M31、M12 <第 4 期> 未変化体、M13、M12
イヌ	8 mg/kg を単回経口投与	雄 3	投与 240 時間まで M8、未変化体、M38	投与 240 時間まで 未変化体	—	投与 240 時間まで 未変化体、M17(M4)、 M13、M15 (M2)

—：該当なし

各試料の最終測定時点までにおいて、血漿中総放射能（血漿）又は投与放射能（糞、胆汁又は尿）に対して雌雄いずれかで 1%以上認められた代謝物について記載。

4.3.3 推定代謝経路

in vitro 及び *in vivo* の代謝試験成績（4.3.1 項及び 4.3.2 項参照）並びにヒトマスバランス試験（6.2.1.2 項参照）の検討から、ヒトにおける本薬の代謝経路は図 1 のとおり推定されている。

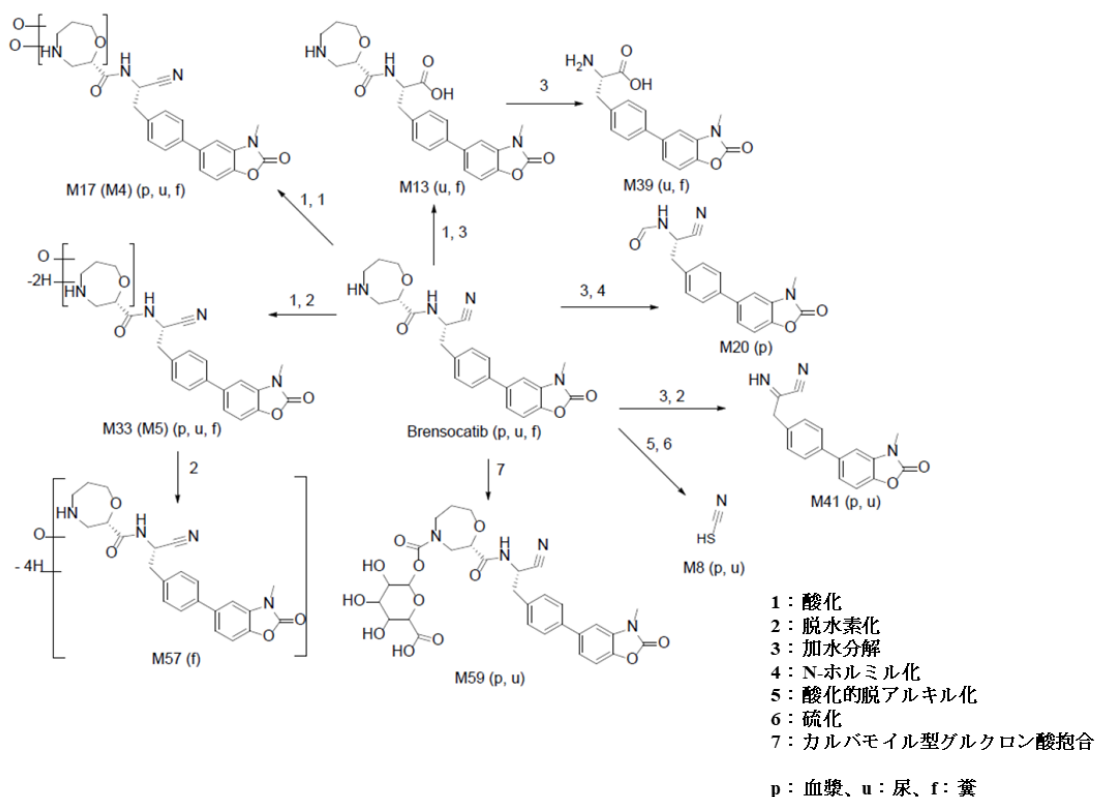


図 1 ヒトにおける本薬の推定代謝経路

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-3～4、4.2.2.4-6)

胆管カニュレーション施行又は未施行のラット及び胆管カニュレーション未施行のイヌに本薬 ^{14}C 標識体を単回経口又は静脈内投与したときの尿、糞及び胆汁中への投与放射能に対する排泄率は、表 9 のとおりであり、本薬は主に糞中に排泄された。

表 9 各動物種における排泄率

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試料回収時間 (h)	胆管カニュレーション	例数	投与放射能に対する排泄率 (%)		
						尿中	糞中	胆汁中
ラット	静脈内	1	0～168	未施行	雄 3	23.2±3.3	58.3±2.6	—
					雌 3	24.8±2.3	59.9±12.8	—
	経口	9	0～168	未施行	雄 3	11.5±2.1	77.8±3.7	—
					雌 3	19.4±3.9	75.7±7.5	—
			0～72	施行	雄 2	18.9、21.9	50.6、47.9	22.7、24.8
					雌 2	28.0、25.8	43.9、43.5	16.2、12.2
イヌ	経口	8	0～240	未施行	雄 3	18.0±1.4	64.0±1.3	—

平均値±標準偏差、2 例の場合は個別値

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3-1)

雌ラットに本薬 3、9 又は 20 mg/kg を妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで 1 日 1 回反復経口投与したときの、授乳 4 日目（投与 3 時間後）における母動物及び出生児の血漿中本薬濃度は、表 10 のとおりであり、本薬の乳汁中への移行が示唆された。

表 10 本薬を母動物に反復経口投与したときの授乳 4 日目における母動物及び出生児の血漿中本薬濃度

	例数	用量 (mg/kg/日)	血漿中本薬濃度 (μmol/L)
母動物	雌 4	3	1.54±1.36
		9	8.44±2.80
		20	17.4±6.58
出生児	雄 4	3	0.0626±0.0803
		9	0.459±0.230
		20	0.800±0.401
	雌 3	3	0.0625±0.0542
		9	0.269±0.187
		20 ^{a)}	0.376±0.266

平均値±標準偏差

a) 4 例

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-1～3、4.2.2.6-5)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) に対する本薬 (0.1～30 μmol/L) の可逆的阻害作用が検討され¹⁴⁾、いずれの分子種においても、本薬の IC₅₀ は 30 μmol/L 超であった。また、CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) に対する本薬 (10 及び 50 μmol/L) の時間依存的な阻害作用が検討され¹⁵⁾、いずれの分子種に対しても時間依存的な阻害作用は認められなかった。

¹⁴⁾ 各分子種の基質として、CYP1A2 : phenacetin、CYP2A6 : coumarin、CYP2B6 : bupropion、CYP2C8 : amodiaquine、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : S-mephenytoin、CYP2D6 : bufuralol、CYP2E1 : chlorzoxazone、CYP3A4 : ニフェジピン及び CYP3A4/5 : ミダゾラムが用いられた。

¹⁵⁾ 各分子種の基質として、CYP1A2 : phenacetin、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : S-mephenytoin、CYP2D6 : bufuralol 及び CYP3A4/5 : ミダゾラムが用いられた。

ヒト肝細胞を用いて、本薬（2.2～2,200 ng/mL）による CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4）に対する誘導作用が検討され、本薬濃度依存的な CYP3A4 の mRNA 発現量の増加が認められた。

以上の結果及び本薬をヒトの臨床用量（本薬 25 mg を 1 日 1 回）で反復経口投与したときの非結合形本薬 $C_{\max}$ （33.3ng/mL）¹⁶⁾から、本薬の臨床用量において CYP3A4 を誘導する可能性が示唆された。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性（CTD 4.2.2.6-8）

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞を用いて本薬の輸送に対する阻害作用が検討¹⁷⁾され、本薬は P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。申請者は、本薬の経口吸収率は高いこと（6.R.1 項参照）並びに本薬未変化体の尿中排泄率（22.8%）及び糞中排泄率（2.41%）から本薬は代謝を含む複数の経路により消失すること（6.2.1.2 項参照）を踏まえ、P-gp 及び BCRP を介した臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと判断している。

また、ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞、及び MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞を用いて本薬の輸送に対する阻害作用が検討¹⁸⁾され、本薬はこれらのトランスポーターの基質ではないことが示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用（CTD 4.2.2.6-6～7、4.2.2.6-9～10）

P-gp を発現させた MDCK II 細胞及び BCRP を発現させた Caco-2 細胞を用いて、これらのトランスポーターに対する本薬の阻害作用が検討¹⁹⁾された結果、本薬の P-gp に対する阻害作用は示唆されず²⁰⁾、本薬の BCRP に対する IC_{50} は 39.2 $\mu\text{mol/L}$ と算出された。

ヒト OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬（0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の各種薬物トランスポーターに対する阻害作用が検討²¹⁾された。その結果、OAT1 及び OCT2 に対する IC_{50} は算出不能、OAT3 及び OATP1B3 の IC_{50} は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超、並びに OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K の IC_{50} はそれぞれ 49、11.5 及び 15.3 $\mu\text{mol/L}$ と算出された。申請者は、本薬の当該薬物トランスポーターに対する阻害作用について、本薬 25 mg を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における非結合形本薬 $C_{\max,ss}$ （0.079 $\mu\text{mol/L}$ ）¹⁶⁾を踏まえ、本薬のヒトでの臨床用量投与時において阻害作用を引き起こす可能性は低いと判断している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。なお、本薬は主に CYP3A4 により代謝されること及び CYP3A4 の誘導作用が示唆されていることから、本剤の臨床使用において問題となる薬物相互作用が生じる可能性については、臨床薬物相互作用試験成績等も踏まえて検討する必要があると考える（6.2.3 項及び 6.R.2 項参照）。

¹⁶⁾ NCFBE 患者を対象とした第Ⅲ相試験（INS1007-301 試験）において、本薬 25 mg を 1 日 1 回投与した時の推定本薬 $C_{\max}$ ：259 ng/mL 又は 0.62 $\mu\text{mol/L}$ （PPK モデル（6.3 項参照））及び血漿タンパク非結合形分率：12.8%（4.2.2 項参照）より算出

¹⁷⁾ 各トランスポーターに対する阻害剤として、P-gp：valsopodar、BCRP：Ko143 が用いられた。

¹⁸⁾ 各トランスポーターに対する阻害剤として、OAT1 及び OAT3：プロベネシド、OATP1B1 及び OATP1B3：リファンピシン、OCT1 及び OCT2：ペラパミル、MATE1 及び MATE2-K：pyrimethamine が用いられた。

¹⁹⁾ 各トランスポーターの基質として、P-gp：ジゴキシン ³H 標識体、BCRP：ロスバスタチン ³H 標識体が用いられた。

²⁰⁾ 検討した本薬濃度範囲（1～300 $\mu\text{mol/L}$ ）において P-gp に対する本薬の IC_{50} は算出不能であった。

²¹⁾ 各トランスポーターの基質は以下のとおり。

OAT1：p-アミノ馬尿酸、OAT3：フロセミド、OATP1B1：エストラジオール 17 β -グルクロニド ³H 標識体、OATP1B3：アトルバスタチン、OCT2、MATE1 及び MATE2-K：メトホルミン

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び光毒性試験並びに代謝物及び不純物の安全性評価の成績が提出された。なお、本薬の投与量はブレンソカチブとしての用量を示す。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与時の急性毒性については、ラットを用いた MTD 評価及び 28 日間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）並びにイヌを用いた MTD 評価及び 14 日間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-4）における単回漸増投与時に評価され（表 11）、概略の致死量はいずれも 1,000 mg/kg 超と判断された。

表 11 単回投与時の急性毒性評価の概要

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Han Wistar)	経口	20、200、400、1,000	死亡なし	1,000 超	参考 4.2.3.2-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	100、300、600、1,000	死亡なし	1,000 超	参考 4.2.3.2-4

5.2 反復投与毒性試験

ラット（1 カ月及び 6 カ月）及びイヌ（1 カ月、6 カ月及び 9 カ月）を用いた反復経口投与毒性試験（表 12）が実施された。

ラット及びイヌにおいて腎臓所見（尿細管空胞化、好塩基性尿細管、尿タンパク等）及びリン脂質症を示唆する所見（肺胞又はリンパ組織の空胞化マクロファージ集簇）、ラットにおいて骨格筋所見（筋線維変性/再生）、イヌにおいて精巣/精巣上体所見（精細管変性/萎縮、精子減少等）、肝臓所見（肝細胞空胞化、肝酵素の上昇等）及び歯周病所見が認められた。

ラット（6 カ月）及びイヌ（9 カ月）の反復経口投与毒性試験での無毒性量（9 及び 8 mg/kg/日）における遊離体の曝露量（ラット AUC_{0-24h} : 11.88 µmol・h/L、イヌ AUC_{0-24h} : 15.27 µmol・h/L）は、ヒトの臨床用量投与時の遊離体の曝露量（AUC : 1.24 µmol・h/L）²²⁾と比較して、約 10 倍及び 12 倍であった。

表 12 反復経口投与毒性試験の結果概要

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Han Wistar) ^{a)}	経口	1 カ月 + 休薬 1 カ月	0 ^{b)} 、3、15、100	≥3 : 用量依存的な好中球の活性酸素種産生能の低下 ≥15 : 尿細管空胞化 100 : 流涎、鼻/口を床にこすりつける動作、ケージの床敷に黄色い汚れ、体重増加量の増減、摂水量高値、網状赤血球・好中球数の高値、血中 ALP・リン酸・胆汁酸・コレステロール高値、血中 Cl 低値、混濁尿、尿中 NAG 高値、尿タンパク質の高値傾向、尿糖、腎・肺・肝臓器重量高値、好塩基性尿細管、骨格筋の筋線維変性/再生、肺胞マクロファージ集簇、腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇 回復性 : あり	15 ^{c)}	4.2.3.2-2
雌雄ラット (Han Wistar) ^{a)}	経口	6 カ月 +	0 ^{b)} 、3、9、50	≥3 : 血中 AST・ALT・胆汁酸の高値、精囊腺重量の低値	9 ^{e)}	4.2.3.2-3

²²⁾ NCFBE 患者を対象とした第Ⅲ相試験（INS1007-301 試験）において、本剤 25 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における AUC_τ (9.66 µmol・h/L、PPK モデル (6.3 項参照) より推定) 及び血漿タンパク非結合形分率 : 12.8% (4.2.2 項参照) より算出された。

		休薬 3 カ月		50：流涎、鼻/口を床にこすりつける動作、ケージの床敷に黄色い汚れ、血中コレステロール・リン酸高値、血中 BUN・トリグリセリド ^{a)} 低値、尿中 NAG 高値、腎臓髄質の外層の好塩基性尿細管、肺の血管周囲の好中球浸潤、肺胞の空胞化マクロファージ集簇、肺胞マクロファージの二次リソソームに膜の残留物蓄積・二次リソソーム増加 回復性：あり		
雌雄イヌ (ビーグル) ^{a)f)}	経口	1 カ月 ＋ 休薬 1 カ月	0 ^{b)} 、3、 15、75	≥3：尿中タンパク・NAG 高値 ≥15：流涎、嘔吐、好中球の活性酸素種産生能の低下 75：液状又は粘液状物質を含む便、便色調異常、心拍数増加、PR 間隔・QT 間隔短縮、血中ミオグロビン・CK 濃度高値、肝臓の退色・小葉中心部の肝細胞空胞化、肺及びリンパ造血網状系組織の空胞化マクロファージ、胸腺重量低値・退行/萎縮、胸骨骨髓の脂肪組織細胞の増加、尿細管空胞化/変性、好塩基性尿細管、尿細管の硝子円柱、精巣の精母細胞腫大、精巣上体の細胞残屑 回復性：あり	15 ^{g)}	4.2.3.2-5
雌雄イヌ (ビーグル) ^{a)f)}	経口	6 カ月 ＋ 休薬 6 カ月	0 ^{b)} 、2、 8、50 ⁱ⁾	切迫と殺：50（雄 4/7 例、雌 4/7 例） ≥2：流涎、軟便・液状便、嘔吐 ≥8：肺胞の空胞化マクロファージ集簇、精細管変性/萎縮、精巣上体の細胞残屑・精子減少 50：歯周病所見（歯肉炎、歯石で覆われた歯、歯肉の後退と歯根の露出、歯肉出血、歯のぐらつき、歯槽骨の吸収、線維化を伴う歯周組織の炎症）、肺重量高値、肺の退色・変色・異常な硬さ、好中球数高値、好中球の活性酸素種産生能の低下、血中 AST・ALT・GLDH・CPK・胆汁酸・コレステロール・ミオグロビン濃度・BUN・クレアチニン高値、尿中 NAG 高値、精巣ライディッヒ細胞の肥大/過形成、精巣上体イニシャルセグメントにおける上皮細胞のアポトーシス、好塩基性尿細管、リンパ組織の空胞化マクロファージ集簇、肺胞マクロファージの二次リソソームに膜の残留物蓄積・二次リソソーム増加 回復性：あり	2 ^{h)}	4.2.3.2-6
雌雄イヌ (ビーグル) ^{a)f)i)}	経口	9 カ月 ＋ 休薬 6 カ月	0 ^{b)} 、1、 2、4、8	8：肺胞マクロファージの細胞質・Ⅱ型肺胞上皮細胞のリソソームにリン脂質物質蓄積（回復性評価なし）	8 ^{k)}	4.2.3.2-7

- a) 好中球の活性酸素産生及び食作用の評価が実施された。
b) 水酸化ナトリウムで pH3～4 に調製した酒石酸を含む精製水
c) 3 mg/kg 投与群で認められた好中球の活性酸素種産生能の低下については程度が軽微であること、15 mg/kg 投与群で認められた尿細管空胞化については程度が軽微であること及び尿検査に影響が認められなかったことから、毒性とは判断されなかった。
d) トリグリセリド低下は統計的に有意なものの、対照群及び試験実施施設の背景値の範囲内であり、生物学的な意義はないと判断された。
e) 3 mg/kg 投与群で認められた所見は、関連する病理組織学的所見がないことから、毒性とは判断されなかった。
f) 透過型電子顕微鏡による肺の観察が実施された。
g) 3 及び 15 mg/kg 投与群で認められた所見については、一過性であること又は軽微であることから、毒性とは判断されなかった。
h) 2 mg/kg 投与群で認められた所見については、一過性であることから、毒性とは判断されなかった。
i) 歯周病所見のため、Day 122 で投与が中止され、休薬期間に移行した。歯周病所見が重症な個体は切迫と殺された。
j) 血中テストステロン測定及び精液評価（精子の数・濃度・形態・運動性評価、精液 pH 測定、精液中の上皮及び白血球の定量）が実施された。
k) 認められた所見について、関連する病理組織学的検査の所見がないこと及び軽微であることから、毒性とは判断されなかった。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、マウスリンフォーマ試験及びラットを用いた小核試験が実施され、いずれも陰性であった（表 13）。

表 13 遺伝毒性試験の結果概要

試験の種類		試験系	S9 (処理)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2uvrA/pKM101	—/+	0 ^{a)} 、5、16、50、160、 500、1,600、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験	L5178Y マウスリンフ オーマ細胞	— (3 時間)	0 ^{a)} 、20、30、40、50、 60、80、100 µg/mL	陰性 ^{b)}	4.2.3.3.1-2
			+ (3 時間)	0 ^{a)} 、20、40、60、70、 80、100 µg/mL	陰性	
			— (24 時間)	0 ^{a)} 、2.5、5、10、20、 25、30 µg/mL	陰性	
in vivo	げっ歯類小核試験	雄ラット (Han Wistar) 骨髓		0 ^{c)} 、40、200、 400 mg/kg/日 (経口、2 回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) DMSO

b) 80 µg/mL でのみ突然変異体が生存細胞 10⁶ 個当たり 134 個となり、総合評価ファクター（生存細胞 10⁶ 個当たり 126 個の突然変異体をわずかに超えた。60、80 及び 100 µg/mL において、細胞の相対総増殖率が 80%以上低下したが、60 及び 100 µg/mL では突然変異体が総合評価ファクターを超えなかったことから、陰性と判断された。

c) pH3～4 に調製した酒石酸を含む精製水

5.4 がん原性試験

Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験及びラットを用いたがん原性試験が実施された（表 14）。

Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験において、本薬投与による腫瘍発生率の増加は認められなかった。

ラットを用いたがん原性試験では、雌において乳腺腺癌、雄において甲状腺濾胞細胞腺腫等が認められた。申請者は以下の点等より、乳腺腺癌及び甲状腺濾胞細胞腺腫は本薬投与に起因しないと判断している。また、他の腫瘍については、発生率が背景値又は同時対照群の範囲内であり本薬投与に起因しないと判断している。

- DPP1 ノックアウトマウスの主要臓器の病理組織学的検査において異常は報告されていない（Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 8627-32）。DPP1 活性を喪失したヒト遺伝性疾患であるパピヨン・ルフェーブル症候群患者においては掌蹠角化症及び歯周病が報告されている（Nat Genet 1999; 23: 421-4）ものの、これまでに乳腺や甲状腺の変化に関する報告はなく、DPP1 阻害が乳腺及び甲状腺の発がんに関連する懸念は示されていないこと。
- 本薬の副次的薬理試験（3.2 項参照）において、乳腺腫瘍及び甲状腺腫瘍に関連する可能性のある核内受容体に対する阻害活性は、ヒトの臨床用量投与時の遊離体の C_{max}¹⁰⁾の 20 倍以上でのみ認められていること。
- 本薬のラットを用いた 6 カ月反復投与毒性試験及びイヌを用いた 9 カ月反復投与毒性試験において生殖器及び下垂体前葉に所見は認められず、ラット 28 日間反復投与毒性試験（非 GLP、CTD 4.2.3.2-1）及びイヌ 14 日間反復投与毒性試験（非 GLP、CTD 4.2.3.2-4）において血漿中甲状腺刺激ホルモン及びチロキシン濃度に影響は認められなかったことから、本薬がホルモン変動に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 本薬のラット及びイヌを用いたいずれの反復投与毒性試験においても、臨床検査及び免疫関連組織の病理組織学的評価において有害な免疫抑制又は免疫亢進の徴候は認められなかったこと、好中球の活性酸素種産生の減少が認められたものの食作用への影響は認められなかったこと、並びに免疫

低下を示唆する日和見感染等は認められなかったことから、本薬ががんに関連する免疫機能に影響する懸念はないと考えること。

- 本薬の遺伝毒性は陰性であること（5.3 項参照）。

Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験及びラットを用いたがん原性試験において、被験物質による非発がん量（Tg rasH2 マウス：50 mg/kg/日、ラット：30 mg/kg/日）における遊離体の曝露量（Tg rasH2 マウス AUC_{0-24h}：83 µmol・h/L、ラット AUC_{0-24h}：32.63 µmol・h/L）は、ヒトの臨床用量投与時の遊離体の曝露量（AUC：1.24 µmol・h/L）²²⁾と比較して、67 倍及び 26 倍であった。

表 14 がん原性試験の結果概要

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性/匹	結果 用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0 ^{a)}	0 ^{b)}	5	15	50		
					雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25		
雌雄 マウス (Tg rasH2)	経口	6 カ月 (1 回/日)	腫瘍性病変	雄	なし					50	4.2.3.4.1-1
			雌								
			非腫瘍性病変	雄	なし						
			雌								
試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性/匹	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD	
					0 ^{a)}	3	10	30 ^{c)}			
					雌雄 各 50	雌雄 各 50	雌雄 各 50	雌雄 各 50			
雌雄 ラット (Han Wistar)	経口	104 週間 (1 回/日)	子宮/子宮頸部： 子宮内膜腺癌	雌	11	15	10	12	30	4.2.3.4.1-2	
			乳腺：腺癌	雄	0	0	0	0			
				雌	4	4	6	8			
			甲状腺： 濾胞細胞腺腫	雄	5	4	3	10			
				雌	3	2	2	0			
			非腫瘍性病変	雄	≧3：肺胞マクロファージの増加						
				雌	30：肝細胞空胞化						

a) 水酸化ナトリウムで pH3～4 に調製した酒石酸を含む精製水

b) 水

c) 雌で子宮/子宮頸部の子宮内膜腺癌の発現率が高いことに起因して生存率が低かったことから、103 週目に投与が中止された。試験期間中の死亡個体及び試験終了時の生存個体において、対照群と本薬 30 mg/kg 投与群の間で子宮内膜腺癌の発現率が同程度であったことから、30 mg/kg 投与群における死亡率の増加は偶発的なものと判断された。

5.5 生殖発生毒性試験

雌ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験が実施された。雄ラットの受胎能はラット 6 カ月反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）における 10 週投与後に評価された（表 15）。

雌ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、胎児において 20 mg/kg 以上の投与群で骨格変異（過剰肋骨及び骨盤帯の移動）、100 mg/kg 投与群で骨格奇形（肩甲骨彎曲及び波状肋骨）が認められ、胚・胎児発生に対する無毒性量（3 mg/kg）における遊離体の曝露量（AUC_{0-24h}：1.74 µmol・h/L）は、ヒトの臨床用量投与時の遊離体の曝露量（AUC：1.24 µmol・h/L）²²⁾と比較して約 1 倍であった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では胎児において、15 mg/kg 以上の投与群で骨格変異（第 13 胸椎の過剰肋骨、骨盤帯の移動）が認められた。申請者は、当該所見について、自然発生性の変異であり胎児発生に有害な影響はないことから毒性とは判断されず、胚・胎児発生に対する無毒性量（50 mg/kg）における遊離体の曝露量（AUC_{0-24h}：44.27 µmol・h/L）はヒトの臨床用量投与時の遊離体の曝露量（AUC：1.24 µmol・h/L）²²⁾と比較して、36 倍であったと説明している。

ラットの受胎能に対する無毒性量（雄 50 mg/kg、雌 100 mg/kg）における遊離体の曝露量（雄 AUC_{0-24h} : 87.87 µmol・h/L、雌 AUC_{0-24h} : 75.14 µmol・h/L）及びラットの出生児に対する無毒性量（20 mg/kg）における遊離体の曝露量（AUC_{0-24h} : 9.88 µmol・h/L）は、ヒトの臨床用量投与時の遊離体の曝露量（AUC : 1.24 µmol・h/L）²²⁾と比較して、それぞれ 71 倍及び 61 倍並びに 8 倍であった。

表 15 生殖発生毒性試験の結果概要

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能に関する評価	雄ラット (Han Wistar)	経口	交配前 10 週	0 ^{a)} 、3、9、50	なし	生殖能 : 50	4.2.3.2-3
受胎能及び胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (Han Wistar)	経口	交配 2 週間前～妊娠 16 日目	0 ^{a)} 、3、20、100	母動物 ≥20 : 体重増加抑制傾向 100 : 摂餌量減少、鼻/口を床にこすりつける動作 胎児 : ≥3 : 頭頂部頭蓋骨の不完全な骨化の発現率上昇、指節骨骨化の発現率上昇 ≥20 : 骨格変異（痕跡過剰肋骨及び骨盤帯の移動）、後肢踵骨骨化の発現率上昇 100 : 骨格変異（短小及び完全過剰肋骨）、骨格奇形（肩甲骨湾曲及び波状肋骨）、頭頂間骨の不完全な骨化の発現率低下、頸椎中心未骨化の発現率上昇	生殖能 : 100 母動物（一般毒性） : 3 胚・胎児発生 : 3 ^{b)}	4.2.3.5.2-2
胚・胎児発生に関する試験	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～19 日目	0 ^{a)} 、5、15、50	母動物 ≥15 : 体重増加抑制 50 : 摂餌量減少（一過性） 胎児 ≥15 : 骨盤帯の移動、第 13 胸椎の過剰肋骨	母動物（一般毒性） : 5 胚・胎児発生 : 50 ^{c)}	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験	雌ラット (Han Wistar)	経口	母動物 : 妊娠 6 日目～授乳 20 日目	0 ^{a)} 、3、9、20	所見なし	母動物（一般毒性） : 20 F1 出生児の発生 : 20	4.2.3.5.3-1

a) 水酸化ナトリウムで pH3～4 に調製した酒石酸を含む精製水

b) 3 mg/kg 投与群の胎児で認められた所見について、自然発生性の変異であり胎児発生に有害な影響はないことから、毒性とは判断されなかった。

c) 15 mg/kg 以上の投与群の胎児で認められた所見について、自然発生性の変異であり胎児発生に有害な影響はないことから、毒性とは判断されなかった。

5.6 光毒性試験

本薬は太陽光の波長内に光吸収性を示すことから、マウス 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施された（表 16）。その結果、光毒性を示唆する所見は認められなかったことから、本薬の光毒性は陰性と判断された。

表 16 光毒性試験の結果概要

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	1.78、3.16、5.62、10.0、17.8、31.6、56.2、100 µg/mL UV-A (5 J/cm ²) 及び UV-B (20 mJ/cm ²) 照射	光毒性なし (光毒性係数 アッセイ 1 : 1.397、アッセイ 2 : 1.564)	4.2.3.7.7-2

5.7 その他の試験

5.7.1 代謝物の評価

ヒトにおける本薬の総曝露量の 10%を超える代謝物 M8（チオシアン酸塩）について、申請者は、内因性物質であること、第 I 相試験（INS1007-102 試験、INS1007-104 試験、INS1007-105 試験）及び海外第 II 相試験（INS1007-201 試験）におけるチオシアン酸塩の平均血漿中濃度はベースライン前後で概ね同程度であったこと等から、安全性に懸念はないと判断している。

5.7.2 不純物の評価

ICH Q3A(R2)ガイドラインの安全性確認の閾値を超えた規格値が設定されている原薬由来の不純物（不純物A*及び不純物B*）について、一般毒性及び遺伝毒性が評価された。一般毒性について、不純物A*はイヌを用いた 9 カ月反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-7）、不純物B*は野生型 rasH2 マウスを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.4.2-1）により評価され、各試験の無毒性量において製剤の規格上限値から算出される本剤の臨床用量投与時の各不純物の 1 日最大投与量を上回る量が投与されたことから、安全性上の懸念は低いと判断された。また、遺伝毒性について、不純物A*及び不純物B*はいずれも(Q)SAR 陰性であること並びに本剤の臨床用量投与時に想定される各不純物の 1 日最大投与量はいずれも 1 mg/日未満であることから、これらの不純物が遺伝毒性を示す懸念は低いと判断された。

原薬及び製剤由来のニトロソアミン類不純物 [REDACTED] 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。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 精巣毒性について

イヌを用いた反復投与毒性試験において認められた精巣/精巣上体所見について、申請者は以下のように説明している。

イヌを用いた 1 カ月反復投与毒性試験では 75 mg/kg 投与群で精母細胞腫大及び精巣上体の細胞残屑、イヌを用いた 6 カ月反復投与毒性試験では 8 mg/kg 以上を投与した群で精細管変性/萎縮、精巣上体の細胞残屑及び精子減少、50 mg/kg 投与群で精巣上体においてイニシャルセグメントの上皮細胞のアポトーシス、ライディッヒ細胞の過形成/肥大が認められた。これらの所見は、以下の理由から、ヒトでの男性生殖能への影響を示唆するものではないと考える。

- イヌを用いた 9 カ月反復投与毒性試験において、8 mg/kg まで投与した群で同様の所見は認められず、当該用量における遊離体の曝露量（AUC）はヒトの臨床用量投与時の遊離体の曝露量（AUC）²²⁾と比較して 12 倍であること。
- イヌを用いた 1 カ月及び 6 カ月反復投与毒性試験で認められた所見には回復性が認められていること。
- 第 I 相試験（D6190C00001 試験）において、精液検査及びテストステロン等のホルモン検査で変化が認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

5.R.2 生殖発生毒性について

申請者は、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において認められた骨格変異及び骨格奇形について、以下のように説明している。

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験の胎児において、20 mg/kg 以上の投与群で骨格変異（痕跡過剰肋骨及び骨盤帯の移動）、100 mg/kg 投与群で骨格奇形（肩甲骨弯曲及び波状肋骨）及び骨格変異（短小及び完全過剰肋骨）が認められた。当該所見の発現機序は不明であるものの、以下の理由より臨床用量においてヒトで発現する可能性は低いと考える。

- ラットの骨格変異（過剰肋骨及び骨盤帯の移動）について、ラットでは短い過剰肋骨は出生後に消失することが知られている（Toxicological Sciences 1991; 17: 448-53）。また、ラットの長肢骨（肩甲骨含む）の弯曲は回復性があることが知られており（Reprod Toxicol 2014; 46: 91-7）、骨盤帯の移動についても長肢骨と同様に出生後の骨リモデリング過程で回復する可能性がある。ラットでは出生後に骨リモデリングが活発であるのに対し、ヒトでは出生前に骨リモデリングが活発で妊娠後期まで継続するため、ヒト胎児においてラットと同じ骨格変異が生じた場合であっても妊娠期間中に回復し、出生時に当該変異は認められない可能性が高いと考えること。
- ラットの骨格奇形（肩甲骨弯曲及び波状肋骨）は出生後の骨リモデリング過程で回復することが知られており（Reprod Toxicol 2014; 45: 39-44、Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2014; 101: 379-92）、ヒトの骨リモデリングが活発な時期を踏まえるとヒト胎児においてラットと同じ骨格奇形が生じた場合であっても妊娠期間中に回復し、ヒト出生時に当該奇形は認められない可能性が高いと考えること。

また、ウサギを用いた胚・胎児発生試験において、15 mg/kg 以上の投与群の胎児に骨格変異（第 13 胸椎の過剰肋骨、骨盤帯の移動）が認められた。当該所見の発現機序は不明であるものの、以下の理由より臨床用量においてヒトで発現する可能性は低いと考える。

- 当該所見は NZW ウサギで一般的に認められるものであり、本薬投与群で認められた発生率（第 13 胸椎の過剰肋骨：最大 33.3%、骨盤帯の移動：片側性で最大 5.8%、両側性で最大 12.6%）は施設背景値（第 13 胸椎の過剰肋骨：33.7%、骨盤帯の移動：片側性で 6.7%、両側性で 9.6%）の範囲内又は範囲をわずかに超える程度であること。
- ウサギを用いた試験の最高用量（50 mg/kg）における遊離体の曝露量（AUC）はヒトの臨床用量投与時の遊離体の曝露量（AUC）²²⁾の 36 倍であること。
- これまでに DPP1 阻害が骨形成に関与するとの報告はなされていないこと。

なお、仮にヒトにおいて過剰肋骨及び骨盤帯の移動が認められた場合は、以下のような影響が生じる可能性があると考ええる。

- 文献報告（J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2004; 7: 437-49）を踏まえると、過剰腰椎肋骨により腰痛を呈する可能性がある。
- ヒトにおいて骨盤帯は上半身の重量を支え、筋肉の付着部位を提供し、適切な姿勢の維持を補助する上で重要であることから、骨盤帯の移動が認められた場合は、骨盤不安定性、運動障害、疼痛等の健康への悪影響を及ぼす可能性がある。

以上より、ラット及びウサギで認められた骨格変異及び骨格奇形についてヒトで発現する可能性は低いものの、添付文書においてラットで認められた骨格奇形（肩甲骨弯曲及び波状肋骨）及び骨格変異について情報提供した上で、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」と注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

ラットの 20 mg/kg 以上の投与群で認められた骨格変異（痕跡過剰肋骨及び骨盤帯の移動）、並びに 100 mg/kg 投与群で認められた骨格奇形（肩甲骨弯曲及び波状肋骨）及び骨格変異（短小及び完全過剰肋骨）については、本薬投与に関連する可能性が否定できず、遊離体曝露量に基づくそれぞれの安全域（約 1 倍、20 倍及び 20 倍）を踏まえるとヒトの胎児で生じる可能性が否定できない。また、完全過剰肋骨及び骨盤帯の移動は以下の理由よりヒトで出生時に認められる可能性が否定できない。

- 薬剤投与による過剰肋骨について、ラットにおいて痕跡過剰肋骨は消失するものの完全過剰肋骨は消失しないとの報告（Birth Defects Res 2018; 110: 1157-87）があること。
- ラットにおいて、骨盤帯の移動が長肢骨の弯曲と同様に回復するかは不明であること。

また、ウサギの 15 mg/kg 以上の投与群で認められた骨格変異（第 13 胸椎の過剰肋骨及び骨盤帯の移動）についても、用量相関性があること及びラットにおいて同様の所見が認められていることを踏まえると本薬投与に関連する可能性が否定できない。加えて、ウサギの骨格変異に対する安全域は遊離体曝露量に基づき約 3 倍であることから、ウサギで認められた骨格変異がヒト胎児で生じる可能性は否定できない。

したがって、添付文書において、ラットで認められた骨格奇形（肩甲骨弯曲及び波状肋骨）並びにラット及びウサギで認められた骨格変異（過剰肋骨及び骨盤帯の移動）について情報提供することが適切と判断した。その上で、本薬の適応疾患である気管支拡張症は急性増悪を繰り返すことで入院回数の増加や死亡率の上昇が起こる疾患であること、申請者の説明からヒトで過剰肋骨及び骨盤帯の移動が認められた際の影響は非重篤と考えられることを踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への注意喚起については、「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」とすることが適切と考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験として、食事の影響を評価した試験等が提出された。

本薬の臨床開発では、主に経口服液剤及び錠剤（第Ⅱ相試験用製剤及び第Ⅲ相試験用製剤（ブレンソカチブとして 10、15、25 又は 40 mg 含有））が用いられた²³⁾。なお、第Ⅱ相試験用製剤 15 mg 錠及び 25 mg 錠を用いた *in vitro* 溶出試験²⁴⁾の結果から両規格の溶出挙動は同様であることが確認されている。臨床試験において市販用製剤（本薬 25 mg 含有）は使用されていないが²³⁾、市販用製剤（本薬 25 mg 錠）は第Ⅲ相試験用製剤 25 mg 錠と[REDACTED]が異なるフィルムコーティング製剤であり、溶出試験²⁵⁾により市販用製剤 25 mg 錠と第Ⅲ相試験用製剤 25 mg 錠との生物学的同等性が確認されている。

²³⁾ 各製剤を用いた臨床試験は以下のとおり。

経口服液剤：第Ⅰ相試験（D6190C00001、D6190C00003 試験）

第Ⅱ相試験用製剤：第Ⅰ相試験（INS1007-101 試験）、第Ⅱ相試験（INS1007-201 試験）

第Ⅲ相試験用製剤：第Ⅰ相試験（INS1007-102、INS1007-104、INS1007-105、INS1007-106、INS1007-109 及び INS1007-110 試験）、第Ⅱ相試験（INS1007-211 試験）、第Ⅲ相試験（INS1007-301 試験）

²⁴⁾ 試験液（0.1 N HCl（pH1.2））を用いたパドル法（75 回転/分）により検討された。第Ⅱ相試験用製剤 25 mg 錠が 6 錠、第Ⅱ相試験用製剤 15 mg 錠が 12 錠用いられた。

²⁵⁾ 試験液（0.1 N HCl（pH1.2））、酢酸塩緩衝液（pH4.5）、リン酸緩衝液（pH6.8）及び水を用いた回転バスケット法（100 回転/分）及びリン酸緩衝液（pH6.8）を用いたパドル法（100 回転/分）により検討された。各試験条件で市販用製剤 25 mg 錠及び第Ⅲ相試験用製剤 25 mg 錠が 12 錠ずつ用いられた。

ヒト血漿中及び尿中の本薬及び主要代謝物 M8 濃度は、LC-MS/MS（定量下限：血漿中（本薬：0.250 ng/mL 又は 2 nmol/L、M8：0.200 µg/mL）、尿中（本薬：42 ng/mL））、放射能は液体シンチレーションカウンターにより測定された。また、ヒト血中及び喀痰中の NE 濃度、PR3 濃度及び CatG 濃度は、酵素アッセイ（定量下限：血中（NE 及び PR3：175.8 ng/mL、CatG：140.6 ng/mL）、喀痰中（NE：8 µg/mL、PR3：500 ng/mL、CatG：8 µg/mL））により測定された。なお、各製剤の投与量はブレンソカチブとしての用量を示す。

6.1.1 食事の影響評価試験

6.1.1.1 経口液剤を用いた評価（CTD 5.3.3.1-1：D6190C00001 試験（2014 年 12 月～2016 年 8 月））

外国人健康成人（6 例）を対象に、経口液剤を用いて本薬 35 mg を単回経口投与したときの本薬の PK に対する食事の影響²⁶⁾が検討された（表 17）。本薬は空腹時投与と比較して高脂肪食²⁷⁾後投与で吸収が遅延する傾向が認められ、C_{max} は低下傾向を示したが、空腹時投与と高脂肪食後投与で AUC_{inf} に明らかな違いは認められなかった。

表 17 経口液剤を用いて本薬 35 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与条件	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{inf} (nmol・h/L)	t _{max} (h)	空腹時投与に対する 最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]	
					C _{max}	AUC _{inf}
空腹時	6	668 (26.7)	13,200 (19.6)	0.75 [0.53, 1.50]		
高脂肪食後	5 ^{a)}	435 (14.0)	11,600 (22.6)	4.00 [3.00, 4.98]	0.641 [0.551, 0.747]	0.907 [0.837, 0.983]

幾何平均値 (CV%)、t_{max}：中央値 [範囲]

a) 高脂肪食後投与の空腹時投与に対する PK パラメータの比は高脂肪食後の本薬 35 mg 単回経口投与を完了した 5 例の結果に基づき算出された。

6.1.1.2 第Ⅱ相試験用製剤を用いた評価（CTD 5.3.3.1-2：INS1007-101 試験（2018 年 12 月～2019 年 8 月））

外国人健康成人（10 例）及び日本人健康成人（9 例）を対象として、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバーデザインにより、第Ⅱ相試験用製剤を用いて本薬 40 mg（15 mg 錠及び 25 mg 錠各 1 錠）を単回経口投与したときの本薬の PK に対する食事の影響が検討された（表 18）。本薬は空腹時投与と比較して高脂肪食²⁸⁾後投与で吸収が遅延する傾向が認められたが、空腹時投与と高脂肪食後投与で C_{max} 及び AUC_{inf} に明らかな違いは認められなかった。

表 18 第Ⅱ相試験用製剤を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

集団	投与条件	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	空腹時投与に対する 最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]	
						C _{max}	AUC _{inf}
外国人	空腹時	10	269 (61.4)	6,200 (44.0)	1.25 [0.52, 8.00]		
	高脂肪食後	10	272 (53.0)	6,180 (36.1)	2.00 [1.00, 6.00]	1.01 [0.814, 1.26]	0.996 [0.946, 1.05]
日本人	空腹時	10	338 (30.3)	5,180 (33.9)	1.27 [0.48, 3.50]		
	高脂肪食後	9 ^{a)}	289 (26.3)	5,120 (39.8)	3.00 [0.48, 6.00]	0.824 [0.679, 0.999]	0.992 [0.957, 1.03]

幾何平均値（幾何 CV%）、t_{max}：中央値 [範囲]

a) 日本人における高脂肪食後投与の空腹時投与に対する PK パラメータの比は高脂肪食後の本薬 40 mg 単回経口投与を完了した 9 例の結果に基づき算出された。

²⁶⁾ 本薬 35 mg を空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータと、空腹時投与後 7 日目の高脂肪食後に本薬 35 mg を単回経口投与したときの PK パラメータが比較された。

²⁷⁾ 総エネルギー800～1,000 kcal かつ総エネルギーの約 50%が脂肪である食事

²⁸⁾ 脂質として 513 kcal を含む総エネルギー990 kcal の食事

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、健康成人、腎機能障害若しくは肝機能障害を有する者、NCFBE 患者を対象とした臨床試験成績、PPK 解析結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は、4.2 項、4.3 項及び 4.5 項に記載した。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2 : INS1007-101 試験（2018 年 12 月～2019 年 8 月））

日本人及び外国人健康成人に本薬 10 mg、25 mg 若しくは 40 mg を単回経口投与又は 1 日 1 回反復経口投与²⁹⁾したときの PK パラメータは、表 19 のとおりであった。本薬の単回経口投与及び反復経口投与において、検討用量範囲で概ね用量に比例した曝露量の増加が認められた。

表 19 本薬を経口投与したときの PK パラメータ

用法	投与量 (mg)	集団	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F _{ss} (L/h)	V _z /F _{ss} (L)
単回	10	外国人	8	54.0 (29.0)	1,120 (19.1)	1.01 [1.00, 2.00]	24.5 (33.1)	—	—
		日本人	8	63.7 (17.6)	936 (48.0)	1.02 [0.75, 2.00]	18.4 (21.7)	—	—
	25	外国人	8	150 (41.8)	3,160 (19.9)	1.35 [0.50, 3.00]	24.3 (15.3)	—	—
		日本人	9	199 (35.8)	3,190 (38.4)	1.50 [0.75, 8.00]	21.4 (20.7)	—	—
	40	外国人	8	305 (45.3)	5,890 (12.4)	1.27 [0.50, 7.78]	21.5 (25.1)	—	—
		日本人	8	235 (32.6)	4,230 (44.3)	1.50 [0.77, 3.02]	22.4 (29.7)	—	—
1 日 1 回 反復	10	外国人	8	88.2 (18.8)	1,170 (15.7)	1.02 [0.77, 3.00]	27.6 (21.2)	8.53 (15.7)	339 (24.6)
		日本人	8	78.5 (25.0)	989 (39.3)	1.26 [0.50, 2.00]	22.1 (22.1)	10.1 (39.3)	322 (23.9)
	25	外国人	8	254 (34.3)	3,580 (46.5)	1.02 [0.77, 1.50]	27.2 (33.9)	6.98 (46.5)	275 (55.5)
		日本人	8	286 (35.4)	3,890 (41.6)	1.75 [0.78, 3.00]	23.1 (13.0)	6.43 (41.6)	215 (30.2)
	40	外国人	8	448 (33.0)	6,180 (34.0)	1.49 [0.78, 3.00]	22.9 (27.4)	6.47 (34.0)	214 (39.6)
		日本人	7	322 (29.8)	3,730 (41.5)	1.03 [0.77, 4.00]	21.7 (15.9)	10.7 (41.5)	336 (39.0)

幾何平均値（幾何 CV%）、t_{max}：中央値〔範囲〕、—：算出なし

a) 単回投与：AUC_{inf}、反復投与：AUC_{tau,ss}

6.2.1.2 マスバランス試験（CTD 5.3.3.1-3 : INS1007-103 試験（2021 年 8 月～2021 年 9 月））

外国人健康成人 7 例に本薬 ¹⁴C 標識体 40 mg を単回経口投与したとき、投与 312 時間後までの放射能の総回収率（平均値〔範囲〕）は 82.5 [80.0, 86.3] %であり、尿中に 54.2 [51.6, 59.3] %、糞中に 28.3 [23.3, 34.5] %が排泄された。血漿中、尿中及び糞中の代謝プロファイルは表 20 のとおりであり、総血漿中放射能の曝露量に占める割合が 10%を超える代謝物として M8³⁰⁾が認められた。

表 20 血漿中、尿中及び糞中における代謝物プロファイル

血漿中	尿中	糞中
投与 24 時間まで 未変化体 (16.2%)、M8 (51.0%)等	投与 240 時間まで 未変化体 (22.8%)、M17 (4.7%)、M33 (4.1%)、 M39 (3.1%)、M13 (2.3%)、M45 (1.4%)、M59 (1.1%)等	投与 216 時間まで 未変化体 (2.4%)、M17 (3.8%)、M13 (1.3%)、 M33 (1.2%)等

²⁹⁾ 1 日目に本薬を単回経口投与後、4～30 日目に本薬を 1 日 1 回反復経口投与した。

³⁰⁾ M8 はチオシアン酸塩であり（4.3.3 項参照）、生体内において内因性物質として広範に存在する。第 I 相試験（INS1007-102 試験、INS1007-104 試験、INS1007-105 試験）及び第 II 相試験（INS1007-201 試験）において血漿中チオシアン酸塩濃度が測定され、ベースライン以降のチオシアン酸塩の濃度はベースライン時の濃度と概ね同程度であった。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 肝機能障害者を対象とした試験(CTD 5.3.3.3-2:INS1007-105 試験(2022 年 9 月～2023 年 6 月))

肝機能障害を有する外国人成人 18 例（軽度、中等度及び重度（Child-Pugh 分類 A、B 及び C）各 6 例）並びに年齢、性別及び BMI を一致させた肝機能が正常な外国人成人 9 例を対象に、本薬 25 mg を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。肝機能が正常な者と比較して、軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する者において、本薬の曝露量に明らかな違いは認められなかった。

表 21 本薬 25 mg 単回経口投与時の PK パラメータ

肝機能障害の程度	例数	血漿タンパク結合	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害/肝機能正常)		
								C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
正常	9	結合形 ＋ 非結合形	115 (38.3)	2,610 (57.1)	2,660 (56.7)	9.39 (56.7)	29.2 (31.3)			
軽度	6		131 (21.4)	3,190 (13.1)	3,330 (16.4)	7.50 (16.4)	30.6 (24.5)	1.12 [0.771, 1.63]	1.17 [0.715, 1.90]	1.20 [0.732, 1.96]
中等度	6		106 (42.2)	2,500 (10.8)	2,560 (10.4)	9.78 (10.4)	27.7 (15.0)	0.960 [0.670, 1.38]	1.03 [0.690, 1.54]	1.03 [0.692, 1.54]
重度	6		77.8 (76.0)	1,930 (40.0)	1,990 (40.0)	12.6 (40.0)	27.7 (26.4)	0.741 [0.437, 1.26]	0.802 [0.495, 1.30]	0.810 [0.500, 1.31]
正常	9	非結合形	20.2 (30.2)	459 (41.9)	468 (41.6)	53.4 (41.6)	—			
軽度	6		22.1 (21.4)	539 (12.1)	564 (14.7)	44.3 (14.7)	—	1.08 [0.803, 1.46]	1.13 [0.774, 1.64]	1.16 [0.793, 1.69]
中等度	6		20.8 (38.1)	489 (13.2)	500 (12.9)	50.0 (12.9)	—	1.07 [0.767, 1.48]	1.14 [0.845, 1.55]	1.14 [0.847, 1.55]
重度	6		20.0 (57.3)	496 (57.4)	511 (57.9)	48.9 (57.9)	—	1.08 [0.710, 1.63]	1.17 [0.717, 1.90]	1.18 [0.723, 1.91]

幾何平均値（幾何 CV%）、—：算出なし

6.2.2.2 腎機能障害者を対象とした試験(CTD 5.3.3.3-1:INS1007-102 試験(2021 年 7 月～2023 年 2 月))

腎機能障害を有する外国人成人 18 例（軽度（eGFR（mL/min/1.73 m²）：60 以上 90 未満）、中等度（eGFR：30 以上 60 未満）及び重度（eGFR：15 以上 30 未満）各 6 例）並びに年齢、性別及び BMI を一致させた腎機能が正常な外国人成人 10 例を対象に、本薬 25 mg を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。腎機能が正常な者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害を有する者において本薬の曝露量に明らかな違いは認められなかった。

表 22 本薬 25 mg 単回経口投与時の PK パラメータ

腎機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] ^{a)} (腎機能障害/腎機能正常)		
							C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
正常	10	163 (27.7)	3,410 (21.9)	3,440 (21.8)	7.27 (21.8)	38.5 (18.1)			
軽度	6	169 (47.2)	3,420 (37.6)	3,430 (37.5)	7.28 (37.5)	36.5 (17.0)	1.03 [0.755, 1.42]	1.00 [0.779, 1.29]	0.999 [0.776, 1.29]
中等度	6	183 (23.7)	4,260 (33.4)	4,300 (33.6)	5.82 (33.6)	41.9 (23.2)	1.10 [0.806, 1.49]	1.27 [0.936, 1.73]	1.27 [0.935, 1.73]
重度	6	139 (20.2)	2,610 (36.9)	2,640 (36.5)	9.48 (36.5)	35.5 (24.2)	0.831 [0.685, 1.01]	0.723 [0.541, 0.967]	0.724 [0.543, 0.966]

幾何平均値（幾何 CV%）

a) 中等度腎機能障害を有する者及び重度腎機能障害を有する者は、腎機能が正常な 10 例のうちそれぞれの集団に年齢、性別及び BMI を一致させた各 6 例との比が算出された。

6.2.3 薬物動態学的相互作用の検討³¹⁾

in vitro 薬物相互作用試験の結果及び本剤の代謝、排泄等の PK プロファイルを踏まえ、本薬と他の薬剤を併用したときの薬物相互作用を検討することを目的として、外国人健康成人を対象に 3 試験³²⁾が実施され、本薬単独投与時に対する併用薬との併用時の最小二乗幾何平均値の比は表 23 のとおりであった。申請者は、エソメプラゾールとの併用による胃内 pH の上昇は本薬の吸収に影響する可能性は低く、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用による曝露量の変動は、健康成人に本薬 40 mg を 1 日 1 回反復投与時（6.2.1.1 項参照）に本薬の安全性は忍容可能であったこと並びに NCFBE 患者における有効性及び安全性に係る試験成績（7.R.2 項及び 7.R.3 項参照）を踏まえれば、臨床的に重要ではないと考えられることから、本薬の臨床使用における用量調節は不要であると考えられる旨を説明している。

表 23 本薬の PK パラメータに対する併用薬の影響

用法・用量（すべて経口投与）		例数	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (併用投与/本薬単独投与)		
併用薬	本薬		C _{max,ss}	AUC _{last}	AUC _{inf}
ベラパミル 240 mg 1 日 1 回	25 mg 単回	15	1.53 [1.36, 1.73]	1.34 [1.23, 1.45]	1.32 [1.22, 1.44]
イトラコナゾール 200 mg ^{a)}		15	0.607 [0.538, 0.683]	1.12 [1.03, 1.22]	1.14 [1.05, 1.23]
クラリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回		22	1.68 [1.50, 1.87]	1.56 [1.46, 1.67]	1.55 [1.45, 1.66]
リファンピシン 600 mg 1 日 1 回		16 ^{b)}	0.846 [0.763, 0.938]	0.671 [0.606, 0.743]	0.670 [0.606, 0.741]
エソメプラゾール 40 mg 1 日 1 回		16	0.959 [0.868, 1.06]	1.05 [1.01, 1.08]	1.05 [1.01, 1.09]

ベラパミル：CYP3A4 及び P-gp 阻害剤、イトラコナゾール：CYP3A4 及び P-gp 阻害剤、クラリスロマイシン：CYP3A4 及び P-gp 阻害剤、リファンピシン：CYP3A4 及び P-gp 誘導剤、エソメプラゾール：プロトンポンプ阻害剤

a) 1 日目は 1 日 2 回、2 日目から 11 日目までは 1 日 1 回

b) 併用 14 例

6.2.4 QT/QTc 評価試験（CTD 5.3.3.1-4：INS1007-104 試験（2022 年 4 月～2022 年 10 月））

外国人健康成人（32 例）を対象とした 4 処置 4 期クロスオーバーデザインにより、モキシフロキサシン（400 mg 単回経口投与）を陽性対照として、本薬 40 mg 若しくは 120 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの QT 間隔に対する影響が検討された。

線形混合効果モデルを用いて、血漿中本薬濃度と QTcF のベースラインからの変化量の関係が検討された。

陽性対照のモキシフロキサシンの QT 間隔のプラセボ調整済みのベースラインからの変化量 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) は投与 3 時間後に最大を示し、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ [90%CI] は 14.1 [11.9, 16.4] ms であった。本薬 40 mg 及び 120 mg 投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ は投与 36 時間後に最大を示し、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ [90%CI] はそれぞれ 2.3 [−1.79, 6.38] 及び 3.6 [−0.47, 7.57] ms であり、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%CI の上限値は 10 ms を下回ったことから、本薬 40 mg 及び 120 mg 単回投与したときの本薬の曝露範囲（C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）：228 (30.6) 及び 837 (34.8) ng/mL）において QT/QTc 間隔の延長作用は認められなかった。

³¹⁾ CTD 5.3.3.4-1：D6190C00003 試験（2016 年 1 月～2016 年 4 月）、CTD 5.3.3.4-2：INS1007-106 試験（2023 年 4 月～2023 年 7 月）、CTD 5.3.3.4-3：INS1007-109 試験（2023 年 7 月～2023 年 10 月）

³²⁾ 本薬とイトラコナゾールの併用により本薬の C_{max} の低下が認められた。イトラコナゾール製剤の賦形剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが特定の薬剤の経口吸収を低下させることが報告されている（Clin Pharmacol Ther 2020; 108: 1224-32）ことを踏まえ、INS1007-109 試験においてクラリスロマイシンを併用薬として強い CYP3A 及び P-gp 阻害剤が本薬の PK に及ぼす影響が再検討された。

6.2.5 患者における検討

6.2.5.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：INS1007-301 試験（2020 年 11 月～2024 年 10 月））

成人及び 12 歳以上の小児 NCFBE 患者に本薬 10 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 52 週時までの血漿中本薬トラフ濃度は表 24 のとおりであった。18 歳以上の患者と 12 歳以上 18 歳未満の患者における血漿中本薬トラフ濃度は概ね同程度であった。

表 24 反復経口投与時の血漿中本薬トラフ濃度の推移（ng/mL）

投与量	集団	投与 4 週目	投与 28 週目	投与 52 週目
10 mg	18 歳以上	52.6±36.1 (56)	49.3±31.5 (120)	45.8±28.3 (194)
	12 歳以上 18 歳未満	44.1±28.3 (14)	43.7±25.0 (14)	43.0±27.9 (6)
25 mg	18 歳以上	157±111 (63)	143.0±92.5 (130)	135±81.6 (208)
	12 歳以上 18 歳未満	127±115 (16)	133±128 (11)	104±60.1 (7)

平均値±標準偏差（例数）

また、成人及び 12 歳以上の小児及び成人 NCFBE 患者に本薬 10 mg 若しくは 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与したときの、喀痰中及び血中（18 歳以上のみ）³³⁾の NSP（NE、CatG 及び PR3）の濃度のベースラインからの変化量は図 2 及び図 3 のとおりであった。喀痰中及び血中において、NE、CatG 及び PR3 いずれも本薬の投与によりベースラインよりも濃度が低下し、52 週間の本薬の投与期間中、ベースラインからの低下が維持された。本薬 10 mg 群よりも本薬 25 mg 群でベースラインからの変化量が大きい傾向が認められた。

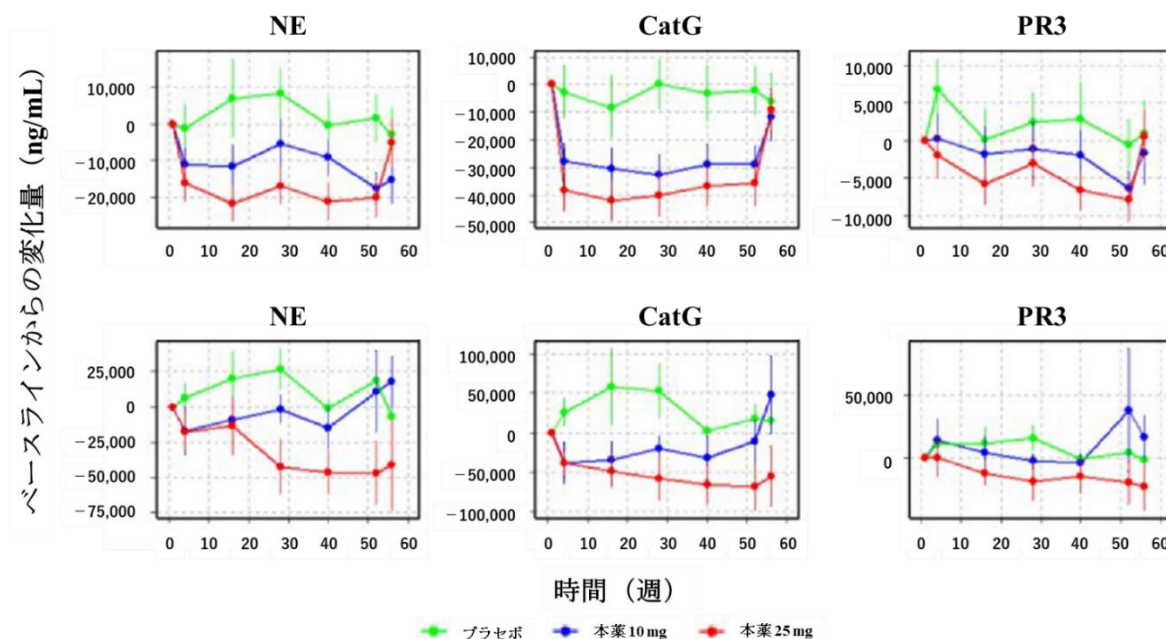


図 2 本薬 10 mg 若しくは 25 mg 又はプラセボを反復経口投与したときの喀痰中 NSP 濃度のベースラインからの変化量の推移（上段：18 歳以上、下段：12 歳以上 18 歳未満、平均値±標準誤差）

³³⁾ ベースライン時における喀痰及び血中の NSP 評価例数は以下のとおり。

喀痰中（18 歳以上）：プラセボ群 115 例、本薬 10 mg 群 105 例及び本薬 25 mg 群 108 例

喀痰中（12 歳以上 18 歳未満）：プラセボ群 7 例、本薬 10 mg 群 12 例及び本薬 25 mg 群 9 例

血中（18 歳以上）：プラセボ群 9 例、本薬 10 mg 群 15 例及び本薬 25 mg 群 12 例

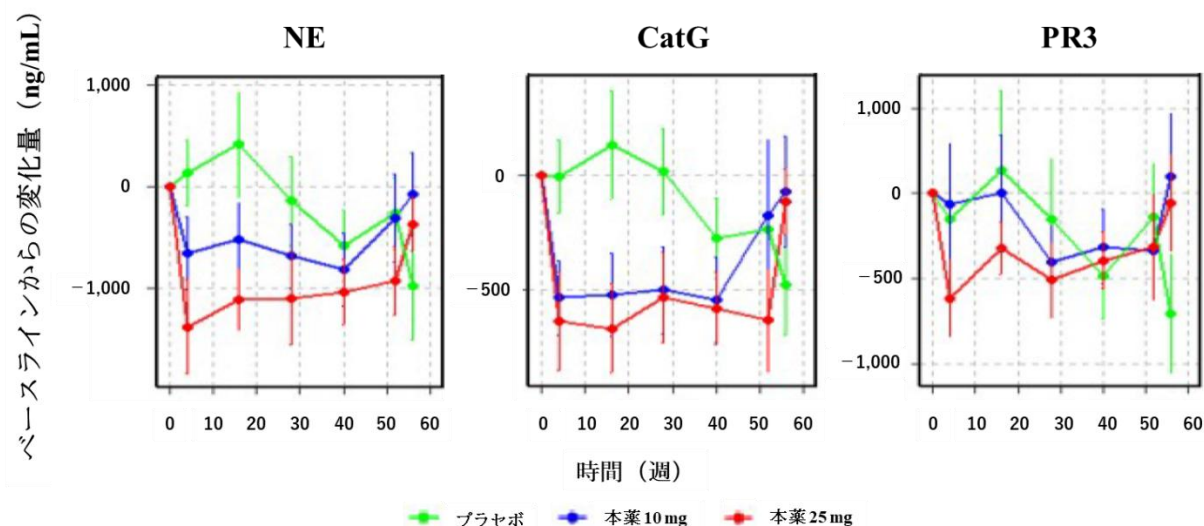


図3 本薬 10 mg 若しくは 25 mg 又はプラセボを反復経口投与したときの血中 NSP 濃度のベースラインからの変化量の推移 (18 歳以上のみ、平均値±標準誤差)

6.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-3)

健康成人、NCFBE 患者等を対象とした臨床試験 11 試験³⁴⁾から得られた血漿中本薬濃度データ (1,098 例、11,643 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.4.4) が実施された。

本薬の PK は、3 つの輸送コンパートメントを直列に有する 1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述され、共変量探索³⁵⁾の結果、CL/F に対して体重、性別、人種 (黒人／アジア人)、肝機能障害の有無、リファンピシン併用の有無、クラリスロマイシン併用の有無及びベラパミル併用の有無が、V_d/F に対して年齢及び体重が、Q/F 及び V_p/F に対して体重が、k_a に対して食事の影響及び製剤が、相対的バイオアベイラビリティに対して投与量、クラリスロマイシン併用の有無及びベラパミルの併用の有無がそれぞれ共変量として選択され、最終モデルとされた。

最終モデルにより推定された、NCFBE 患者に本薬 25 mg を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における PK パラメータは、表 25 のとおりであり、本薬曝露量は、外国人と比較して日本人で高く、18 歳以上の患者と比較して 12 歳以上 18 歳未満の患者で高かった。申請者は、INS1007-301 試験の日本人患者及び 12 歳以上 18 歳未満の患者において安全性上の特段の懸念は示されておらず (7.R.3.1 項参照)、当該曝露量の差は臨床的に意味のある差ではないと考える旨を説明している。

³⁴⁾ 健康成人を対象とした D6190C00001 試験、D6190C00003 試験、INS1007-101 試験、INS1007-104 試験、INS1007-106 試験及び INS1007-109 試験、肝機能障害を有する成人を対象とした INS1007-105 試験、腎機能障害を有する成人を対象とした INS1007-102 試験、CFBE 患者を対象とした INS1007-211 試験並びに NCFBE 患者を対象とした INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験

³⁵⁾ 共変量として、ベースライン時の年齢、体重、身長、体表面積、理想体重、BMI、アルブミン、クレアチニンクリアランス、投与量、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、製剤 (経口服液剤／錠剤)、食事の影響 (空腹時／高脂肪食後)、併用薬 (ベラパミル／リファンピシン／クラリスロマイシン／エソメプラゾール)、性別、人種 (白人・その他／黒人／アジア人)、試験実施国 (日本／日本以外)、患者の状態 (健康成人／NCFBE 患者／CFBE 患者) が検討された。

表 25 最終モデルにより推定された NCFBE 患者に本薬 25 mg を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における PK パラメータ

集団	例数	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC _τ (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V _{ss} /F (L)
外国人	383 ^{a)}	259 (31.6)	119 (49.2)	4,080 (38.9)	2.98 (33.4)	130 (25.5)
日本人	22 ^{b)}	330 (29.7)	155 (47.9)	5,250 (38.7)	2.50 (33.5)	108 (17.8)
18 歳以上	307 ^{b)}	259 (31.2)	119 (48.1)	4,060 (38.9)	3.02 (31.9)	131 (22.4)
12 歳以上 18 歳未満	16 ^{b)}	419 (36.7)	148 (68.6)	5,650 (50.9)	2.07 (43.6)	71.3 (19.9)

幾何平均値 (CV%)

a) INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験

b) INS1007-301 試験

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 市販用製剤における食事の影響

申請者は、市販用製剤における食事の影響について、以下のように説明している。

市販用製剤と本薬の食事の影響を検討した第Ⅱ相試験用製剤の生物学的同等性は検討しておらず、また、市販用製剤を用いた食事の影響を検討する試験は実施していないものの、以下の点等を踏まえると、市販用製剤投与時の本薬の PK が食事の影響を受ける可能性は低く、市販用製剤を食事摂取の有無にかかわらず投与することは可能と説明している。

- 経口液剤及び第Ⅱ相試験用製剤を用いた食事の影響評価試験（6.1.1 項参照）において、経口液剤と第Ⅱ相試験用製剤はいずれも空腹時投与と比較して高脂肪食後投与により吸収が遅延する傾向が認められ、両製剤とも空腹時投与時と高脂肪食後投与時の本薬 AUC_{inf} は概ね同程度であり、本薬の有効性及び安全性に影響を与える可能性は低いと考えられること。
- マスバランス試験において、投与 312 時間後の放射能の総回収率は 82.5% であり、投与 216 時間後における糞中未変化体排泄率は 2.41% であった（6.2.1.2 項参照）こと及びヒト小腸ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において本薬は代謝されなかった（4.3.1 項参照）ことを踏まえ、本薬の経口吸収率は高いと考えられること。
- 原薬 25 mg は pH1.2～6.8 の範囲で 250 mL の試験液（37℃）に完全に溶解したこと及び Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験成績（4.1.3 項参照）から、本薬は高い溶解性及び膜透過性を有することが示唆されたこと。

機構は、申請者の説明を了承し、市販用製剤を食事摂取の有無にかかわらず投与することは可能と判断した。

6.R.2 本薬の CYP3A4 誘導作用について

申請者は、本薬と CYP3A4 基質との併用投与について、以下のように説明している。

本薬の *in vitro* 試験において、本薬が CYP3A4 を誘導することが示唆された（4.5.1 項参照）。CYP3A4 基質と本薬との併用に係る臨床薬物相互作用試験は実施していないが、PBPK モデル³⁶⁾を用いて、本薬が CYP3A4 基質であるミダゾラムの曝露量に及ぼす影響を検討した。その結果、ミダゾラム 5 mg 単独

³⁶⁾ PBPK 解析には Simcyp version 21 が使用された。本薬の吸収モデルには the advanced dissolution, absorption and metabolism (ADAM) モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。吸収率 (fa) はマスバランス試験（6.2.1.2 項参照）における糞中未変化体排泄率を踏まえて 0.976 と設定された。消化管上皮細胞における非結合形分率 (f_{ugm}) は 1（デフォルト値）と設定された。CYP3A4 の消失全体に対する寄与率 (fm) は本薬の *in vitro* 代謝試験（4.3.1 項参照）、マスバランス試験及び D6190C00003 試験（6.2.3 項参照）から 0.20 と設定された。本薬の腎クリアランスはマスバランス試験から 1.53 L/h と推定された。モデルの構築にはマスバランス試験、D6190C00001 試験（6.1.1.1 項参照）の本薬 35 mg 投与群及び D6190C00003 試験の本薬とベラパミルの併用時の成績が用いられた。モデルの検証は、D6190C00001 試験（本薬 35 mg 投与群以外の群）及び D6190C00003 試験の本薬とイトラコナゾールの併用時の成績に基づき行われた。

投与時に対する本薬（65 mg 単回投与）併用時のミダゾラムの血漿中 C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.956 [0.950, 0.962] 及び 0.949 [0.942, 0.955] と推定され、本薬の併用は CYP3A4 基質の曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。したがって、現時点で CYP3A4 基質と本薬の併用に関する注意喚起は不要と考える。なお、今後ミダゾラムと本薬の併用に係る臨床薬物相互作用試験を実施予定であり、当該試験結果を踏まえて本薬と CYP3A4 基質との併用に関する注意喚起の可否を改めて検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

申請者のこれまでの検討において、本薬を臨床用量で CYP3A4 基質と併用投与したときの CYP3A4 基質の血漿中濃度は本薬非併用時と同程度と推定されており、現時点では臨床使用において本薬と CYP3A4 基質との相互作用を強く示唆するデータは得られていないことから、本薬と CYP3A4 基質との併用に関する添付文書での注意喚起を不要とすることは受入れ可能である。一方、*in vitro* 試験において本薬が CYP3A4 の誘導作用を有することが示唆されたことについては、添付文書にて情報提供することが適切である。また、本薬と CYP3A4 基質との薬物動態学的相互作用に関する情報については、実施予定の臨床薬物相互作用試験も含めて製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場へ情報提供を行う必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 26 に示す 2 試験が提出された。

表 26 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名 (jRCT 番号等)	実施 地域	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略 (すべて経口投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
II	INS1007-201 (NCT03218917)	海外	NCFBE 患者	①87 ②82 ③87	①本剤 25 mg を 1 日 1 回 ②本剤 10 mg を 1 日 1 回 ③プラセボ を 1 日 1 回	有効性・安全性 【PEx の初回発現までの時間】
III	INS1007-301 (jRCT2031210048)	国際 共同	NCFBE 患者	①593 ②595 ③579	①本剤 25 mg を 1 日 1 回 ②本剤 10 mg を 1 日 1 回 ③プラセボ を 1 日 1 回	有効性・安全性 【PEx の年間発現率】

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1 : INS1007-201 試験（2017 年 10 月～2019 年 12 月））

NCFBE 患者（表 27）（目標症例数 240 例（各群 80 例）³⁷⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、オーストラリア、ニュージーランド等の 14 の国又は地域で実施された。

³⁷⁾ 複数の他剤の臨床試験成績に基づき、プラセボ群での呼吸器疾患の増悪（PEx）の年間発現率を 1.2（すなわち、プラセボ群の投与 24 週時における PEx の無増悪割合として 57.5%）と仮定した。主要評価項目である PEx の初回発現までの時間における、プラセボ群に対する本剤の各用量群のハザード比を 0.6 と仮定し、目標症例数を各群 80 例としたとき、片側有意水準 10%の log-rank 検定において、本剤の各用量群とプラセボ群との対比較における検出力は 74%と算出された。

表 27 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

1. 18 歳以上 85 歳以下
2. スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m² 超
3. NCFBE に合致する病歴（咳嗽、慢性的な喀痰産生又は再発性呼吸器感染症）があり、胸部 CT で 1 つ以上の肺葉に及ぶ気管支拡張が認められる
4. 慢性的に喀痰を認め、スクリーニング中に喀痰検体を提供可能である
5. スクリーニング時の喀痰が Murray の喀痰カラーチャート（Eur Respir J 2009; 34: 361-4）で粘液膿性又は膿性である
6. スクリーニング前 12 カ月間に少なくとも 2 回の呼吸器疾患の増悪（PE_x）^{a)}が記録されている

<主な除外基準>

1. 治験責任医師により、主要な診断名として COPD 又は喘息と診断されている
2. 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（CVID）、 α -1 アンチトリプシン欠乏症による気管支拡張症を有する
3. 米国疾病予防管理センター（CDC）の定義^{b)}に基づく現喫煙者である
4. 現在、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に対する治療を受けている
5. スクリーニング前 4 週間以内に抗菌薬治療を要する急性感染症に罹患した（使用された抗菌薬がマクロライド系抗菌薬の場合はスクリーニング前 12 週間以内）
6. NCFBE の長期治療として、抗菌薬が周期的に投与されている又はベースライン前 6 カ月以内に経口若しくは吸入抗菌薬による治療を受けている

a) 呼吸器感染症の徴候及び症状に対して医師により抗菌薬の処方が必要と判断された呼吸器疾患の増悪

b) これまでの生涯で 100 本以上の紙巻きたばこを喫煙した経験があり、かつ調査時点において毎日又は散発的に喫煙している患者を現喫煙者と定義。

本試験は 24 週間の二重盲検投与期から成り、用法・用量は、本剤 25 mg 若しくは 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与することとされた。試験期間を通じて、免疫調整薬、高用量の NSAIDs、掌蹠角化症との関連が報告されている薬剤、中等度若しくは強い CYP3A4/5 の阻害剤と中等度若しくは強い CYP2C8 又は CYP2D6 の阻害剤の併用、及び中等度又は強い CYP3A4/5 誘導剤の使用は禁止された。試験期間中、禁止された薬剤以外の薬剤の使用は可能とされ、経口若しくは吸入抗菌薬又は吸入ステロイド薬の維持用量での使用は継続すべきとされた。また、主治医に処方された場合には LABA、LAMA、抗コリン作動性気管支拡張薬及び PDE4 阻害薬、並びにリリーバーとして SABA 及び SAMA の使用が可能とされた。

無作為化³⁰⁾された 256 例（本剤 25 mg 群 87 例、本剤 10 mg 群 82 例、プラセボ群 87 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。また、治験薬の投与開始前に試験を中止したプラセボ群の 1 例を除く 255 例（本剤 25 mg 群 89 例、本剤 10 mg 群 81 例、プラセボ群 85 例）が安全性解析対象集団とされた。なお、プラセボ群及び本剤 10 mg 群に割り付けられた各 1 例が誤って本剤 25 mg の投与を受けたため、当該 2 例は、安全性解析対象集団では本剤 25 mg 群とされた。

試験中止例は本剤 25 mg 群 13.8%（12/87 例）、本剤 10 mg 群 7.3%（6/82 例）、プラセボ群 14.9%（13/87 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤 25 mg 群 4.6%（4/87 例）、本剤 10 mg 群 2.4%（2/82 例）、プラセボ群 11.5%（10/87 例））及び有害事象（本剤 25 mg 群 3.4%（3/87 例）、本剤 10 mg 群 3.7%（3/82 例）、プラセボ群 2.3%（2/87 例））であった。

有効性の主要評価項目である呼吸器疾患の増悪（PE_x）の初回発現までの時間は表 28 及び図 4 のとおりであった。本剤 25 mg 群とプラセボ群及び本剤 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 25 mg 及び 10 mg の優越性が検証された。

³⁰⁾ スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の定着状況（陽性／陰性）及びベースライン時の PE_x 予防のためのマクロライド系抗菌薬の長期投与の有無が層別因子とされた。

表 28 PEx の初回発現までの時間 (ITT 集団)

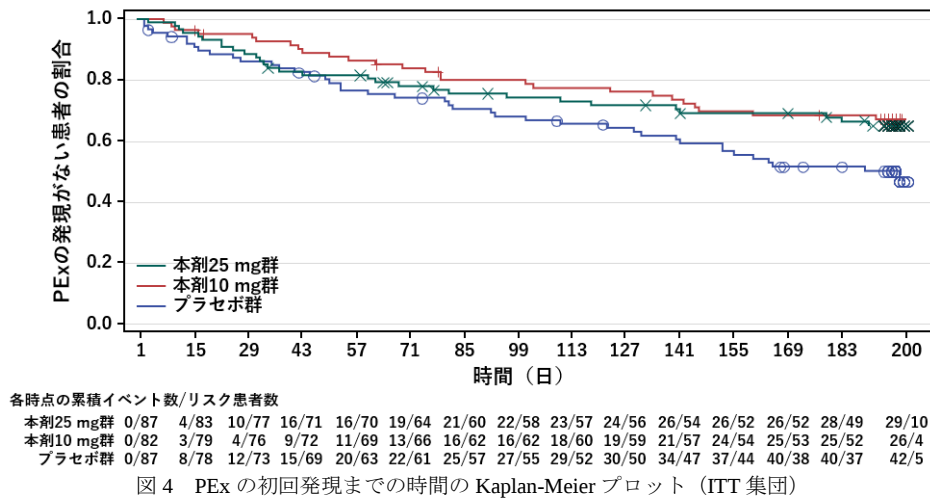
	本剤 25 mg 群 (87 例)	本剤 10 mg 群 (82 例)	プラセボ群 (87 例)
1 回以上 PEx が認められた例数 (%)	29 (33.3)	26 (31.7)	42 (48.3)
PEx の初回発現までの時間の中央値 (日) [80%CI] ^{a)}	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	189.0 [152.0, NE]
プラセボ群に対するハザード比 [80% CI] ^{b)}	0.62 [0.45, 0.84]	0.58 [0.42, 0.80]	
p 値 ^{c)}	0.022	0.014	

NE: 算出不能

a) Kaplan-Meier 法

b) スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の定着状況 (陽性/陰性) 及びベースライン時の PEx 予防のための抗菌薬の長期投与の有無を層別因子とした層別 Cox 比例ハザード回帰

c) スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の定着状況 (陽性/陰性) 及びベースライン時の PEx 予防のための抗菌薬の長期投与の有無を層別因子とした層別 log-rank 検定。主要評価項目における本剤 25 mg 群とプラセボ群の対比較が片側有意水準 10% で検定され、その検定が有意であった場合に、主要評価項目における本剤 10 mg 群とプラセボ群の対比較が片側有意水準 5% で検定される計画とされた。また、Holm-Bonferroni 手順により複数の副次評価項目における本剤 25 mg 群とプラセボ群の対比較の第一種の過誤確率が 5% に制御される計画とされた。



有害事象は、本剤 25 mg 群 83.1% (74/89 例)、本剤 10 mg 群 92.6% (75/81 例)、プラセボ群 78.8% (67/85 例) に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。

死亡に至った有害事象は、本剤 25 mg 群 1.1% (1/89 例、呼吸不全) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤 25 mg 群 11.2% (10/89 例)、本剤 10 mg 群 13.6% (11/81 例)、プラセボ群 22.4% (19/85 例) に認められ (表 30)、このうち本剤 10 mg 群 3 例 (リンパ球増加症、感染による気管支拡張症の増悪及び一過性脳虚血発作各 1 例)、プラセボ群 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各 1 例、重複あり) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 25 mg 群 6.7% (6/89 例、頭痛 2 例、口腔灼熱感症候群、うつ病、高粘稠性気管支分泌物及び手掌紅斑各 1 例)、本剤 10 mg 群 7.4% (6/81 例、リンパ球増加症、消化器痛、歯周病、直腸出血、過量投与、ウェルニッケ脳症、アルコール乱用及び不安各 1 例、重複あり)、プラセボ群 10.6% (9/85 例、肺炎 2 例、大腸炎、下痢、好酸球性食道炎、胃炎、感染による気管支拡張症の増悪、インフルエンザ、歯周炎、肺浸潤及び呼吸不全各 1 例、重複あり) に認められ、このうち本剤 25 mg 群 4 例 (頭痛、口腔灼熱感症候群、うつ病及び手掌紅斑各 1 例)、本剤 10 mg 群 4 例 (消化器痛、歯周病、直腸出血及び不安各 1 例)、プラセボ群 4 例 (下痢、好酸球性食道炎、胃炎、肺浸潤及び呼吸不全各 1 例 (重複あり)) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤 25 mg 群 41.6% (37/89 例)、本剤 10 mg 群 46.9% (38/81 例)、プラセボ群 41.2% (35/85 例) に認められた。

表 29 いずれかの群で 4%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤 25 mg 群 (89 例)	本剤 10 mg 群 (81 例)	プラセボ群 (85 例)	事象名	本剤 25 mg 群 (89 例)	本剤 10 mg 群 (81 例)	プラセボ群 (85 例)
咳嗽	12 (13.5)	15 (18.5)	10 (11.8)	下痢	3 (3.4)	5 (6.2)	9 (10.6)
頭痛	12 (13.5)	8 (9.9)	3 (3.5)	尿路感染	3 (3.4)	2 (2.5)	4 (4.7)
喀痰増加	9 (10.1)	9 (11.1)	6 (7.1)	喀血	2 (2.2)	6 (7.4)	2 (2.4)
呼吸困難	9 (10.1)	3 (3.7)	2 (2.4)	上咽頭炎	2 (2.2)	4 (4.9)	3 (3.5)
疲労	7 (7.9)	3 (3.7)	6 (7.1)	回転性めまい	2 (2.2)	2 (2.5)	4 (4.7)
歯周病	5 (5.6)	2 (2.5)	0	関節痛	1 (1.1)	6 (7.4)	1 (1.2)
肺炎	5 (5.6)	1 (1.2)	3 (3.5)	歯牙破折	1 (1.1)	4 (4.9)	2 (2.4)
上気道感染	4 (4.5)	6 (7.4)	4 (4.7)	気管支炎	1 (1.1)	4 (4.9)	1 (1.2)
感染による気管支拡張症の増悪	4 (4.5)	5 (6.2)	9 (10.6)	悪心	1 (1.1)	3 (3.7)	4 (4.7)
副鼻腔炎	4 (4.5)	5 (6.2)	6 (7.1)	高血圧	1 (1.1)	2 (2.5)	5 (5.9)
発熱	4 (4.5)	4 (4.9)	2 (2.4)	インフルエンザ	0	1 (1.2)	4 (4.7)
皮膚乾燥	4 (4.5)	2 (2.5)	4 (4.7)	鼻漏	0	0	4 (4.7)
胸部不快感	4 (4.5)	1 (1.2)	0	筋骨格痛	0	0	4 (4.7)

例数 (%)

MedDRA/J version 22.0

表 30 それぞれの群で認められた重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

本剤 25 mg 群 (89 例)	感染による気管支拡張症の増悪及び肺炎各 4 例、心室性期外収縮、痔核、腸閉塞、呼吸困難、鼻出血及び呼吸不全各 1 例 (重複あり)
本剤 10 mg 群 (81 例)	感染による気管支拡張症の増悪 5 例、リンパ球増加症、発熱、気管支炎、アスペルギローマ、皮下組織膿瘍、過量投与、足変形、頸動脈閉塞、頸動脈狭窄、一過性脳虚血発作及びアルコール乱用各 1 例 (重複あり)
プラセボ群 (85 例)	感染による気管支拡張症の増悪 9 例、肺炎 3 例、喀血 2 例、呼吸不全、一過性脳虚血発作、大腸炎、胃炎、胆道仙痛、インフルエンザ、細菌性肺炎、栄養障害、腎結石症及び肺浸潤各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J version 22.0

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2, 5.3.5.1-3 : INS1007-301 試験 (2020 年 11 月～2024 年 10 月))

NCFBE 患者 (表 31) (目標症例数 : 18 歳以上 1,620 例 (各群 540 例) 及び 12 歳以上 18 歳未満 40 例³⁹⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、アルゼンチン等の 36 の国又は地域で実施された。

表 31 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞ 12 歳以上 85 歳以下 - スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m² 以上 (18 歳以上) 又は体重が 30 kg 以上 (12 歳以上 18 歳未満) - NCFBE に合致する病歴 (咳嗽、慢性的な喀痰産生又は再発性呼吸器感染症) があり、胸部 CT で 1 つ以上の肺葉に及ぶ気管支拡張が認められる - 気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測正常値の 30% 以上、かつ絶対値が 750 mL 以上 - 過去 12 カ月間に 3 カ月以上慢性的に喀痰を認め、スクリーニング中に喀痰検体を提供可能である (18 歳以上のみ)^{a)} - スクリーニング時の喀痰が Murray の喀痰カラーチャート (Eur Respir J 2009; 34: 361-4) で粘液膿性又は膿性である - スクリーニング前 12 カ月間に、18 歳以上の患者では少なくとも 2 回、12 歳以上 18 歳未満の患者では少なくとも 1 回の PEx^{b)} を有する ＜主な除外基準＞ - 治験責任医師により、主要な診断名として COPD 又は喘息と診断されている^{c)} 1 日当たり 12 時間を超える酸素投与を受けている - CF による気管支拡張症を有する	
---	--

³⁹⁾ 海外第Ⅱ相試験成績等に基づきプラセボ群の PEx の年間発現率を 1.2 と仮定し、本剤群とプラセボ群の PEx の年間発現率の比を 0.7 及び負の二項回帰モデルの過分散パラメータを 1 と仮定した場合、18 歳以上の NCFBE 患者を各群 540 例とすると、本剤の各用量群とプラセボ群の対比較において、両側有意水準 0.5% の下で、主要評価項目である PEx の年間発現率の比に対する検出力は 90% と算出された。12 歳以上 18 歳未満の患者については、フィジビリティ調査及び NCFBE の有病率に基づいて決定した。

4. CDC の定義⁴⁰⁾に基づく現喫煙者である
5. BE-CT スコアリングシステム⁴¹⁾を用いた評価において気管支拡張症の所見が認められない
6. 現在、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に対する治療を受けている
7. スクリーニング前 3 カ月以内に NCFBE に対する長期治療として経口又は吸入の抗菌薬投与が開始された
8. 経口ステロイド薬が長期的に投与されている
9. スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング期間中に PEx の発現が認められた

- a) 12 歳以上 18 歳未満の患者は喀痰検体が提供できない場合でも組入れ可能とされた。
- b) 呼吸器感染症の徴候及び症状に対して医師により抗菌薬の処方が必要と判断された呼吸器疾患の増悪
- c) 気管支拡張症が主要な診断名である場合は、COPD 又は喘息を併発している場合も組入れ可能とされた。
- d) これまでの生涯で 100 本以上の紙巻きたばこを喫煙した経験があり、かつ調査時点において毎日又は散発的に喫煙している患者を現喫煙者と定義。
- e) 胸部 CT 画像を用い、計 6 肺葉について、気管支拡張症が認められる範囲を 0～3 の 4 段階で評価し、各肺葉におけるスコアを合算して評価。

本試験は 52 週間の二重盲検投与期から成り、用法・用量は、本剤 25 mg 若しくは 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与することとされた。試験期間を通じて、免疫調節薬、高用量の NSAIDs、14 日を超える全身性ステロイドの使用及び生ワクチンの使用は禁止された。試験期間中、禁止された薬剤以外の薬剤の使用は可能とされ、経口若しくは吸入抗菌薬又は吸入ステロイド薬の維持用量での使用は継続すべきとされた。また、主治医に処方された場合には LABA、LAMA、抗コリン作動性気管支拡張薬及び PDE4 阻害薬、並びにリリーバーとして SABA 及び SAMA の使用が可能とされた。

無作為化⁴⁰⁾された 1,767 例のうち 46 例⁴¹⁾を除外した 1,721 例（本剤 25 mg 群 575 例、本剤 10 mg 群 583 例、プラセボ群 563 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。ITT 集団のうち治験薬の投与開始前に試験を中止した 2 例（本剤 25 mg 群 1 例、本剤 10 mg 群 1 例）を除く 1,719 例が安全性解析対象集団とされた。

試験中止例は本剤 25 mg 群 11.3% (65/575 例)、本剤 10 mg 群 13.4% (78/583 例)、プラセボ群 13.3% (75/563 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤 25 mg 群 5.6% (32/575 例)、本剤 10 mg 群 6.9% (40/583 例)、プラセボ群 6.6% (37/563 例)）及び有害事象（本剤 25 mg 群 1.7% (10/575 例)、本剤 10 mg 群 1.7% (10/583 例)、プラセボ群 1.6% (9/563 例)）であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 87 例（本剤 25 mg 群 28 例、本剤 10 mg 群 30 例、プラセボ群 29 例）であった。試験中止例は 5 例（本剤 25 mg 群 2 例、本剤 10 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤 25 mg 群及びプラセボ群各 1 例）及び有害事象（本剤 10 mg 群 1 例）であった。

有効性の主要解析⁴²⁾は、無作為化されたすべての 18 歳以上の治験参加者が 52 週間の二重盲検投与期を完了した時点で実施された（2024 年 3 月データカットオフ）。当該データカットオフ時点において 12 歳以上 18 歳未満の治験参加者 41 例のうち 20 例は 52 週間の二重盲検投与期を完了していなかった⁴³⁾。

⁴⁰⁾ 18 歳以上の患者に対しては、スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の定着状況（陽性／陰性）、過去 12 カ月間の PEx の発現回数（3 回未満／3 回以上）及び地域（北米／欧州／日本／その他の地域）が層別因子とされた。本剤 25 mg 群、本剤 10 mg 群及びプラセボ群に 1 : 1 : 1 で無作為に割り付けられた。また、過去 12 カ月間の PEx の発現回数が 3 回以上の患者の割合が約 30%、75 歳超の患者の割合が 20%以下、スクリーニング時の末梢血中の好酸球数が 300/mm³以上の患者の割合が 20%以下及び COPD を併存疾患とする患者の割合が 20%以下となるように組入れが制御された。

12 歳以上 18 歳未満の患者に対して層別因子は設定されず、本剤 25 mg 群、本剤 10 mg 群及びプラセボ群に 2 : 2 : 1 で無作為に割り付けられた。

⁴¹⁾ ウクライナ侵攻のためウクライナから参加した成人患者 44 例が ITT 集団から除外された他、重大な GCP 不遵守のあった治験実施施設で組み入れられた成人患者 2 例が除外された。

⁴²⁾ 有効性解析において、12 歳以上 18 歳未満の患者では、緑膿菌の定着状況は International Health Management Associates (IHMA) による喀痰培養結果又は Bronchiectasis Severity Index (BSI) を用いて判定され、喀痰培養結果及び BSI の回答がいずれも欠測であった 2 例（本剤 25 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）は事前規定に従い陰性と判定された。

⁴³⁾ 19 例が 52 週間の二重盲検投与期を完了し、2 例が試験を中止していた。

有効性の主要評価項目である PEx の年間発現率は表 32 のとおりであり、本剤 25 mg 群及び本剤 10 mg 群とプラセボ群との対比較においていずれも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 25 mg 及び 10 mg の優越性が検証された。

表 32 PEx の年間発現率 (ITT 集団)

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤 25 mg 群 (575 例)	本剤 10 mg 群 (583 例)	プラセボ群 (563 例)	本剤 25 mg 群 (28 例)	本剤 10 mg 群 (30 例)	プラセボ群 (29 例)
総 PEx 発現件数 (回) ^{a)}	554	563	669	11	14	32
総リスク期間 (年) ^{b)}	526.2	534.3	509.0	27.2	28.9	26.4
PEx の年間発現率 [95% CI] ^{c)}	1.04 [0.93, 1.16]	1.02 [0.91, 1.13]	1.29 [1.16, 1.43]	0.39 [0.20, 0.77]	0.45 [0.23, 0.89]	1.20 [0.73, 1.98]
プラセボ群との比 [95% CI] ^{c)}	0.81 [0.69, 0.94]	0.79 [0.68, 0.92]		0.32 [0.14, 0.75]	0.37 [0.16, 0.87]	
調整 p 値 ^{d)}	0.0048	0.0038		—	—	

—: 算出なし

中間事象として、治験薬の早期投与中止及び標準治療の変更が生じた場合でも、当該事象後に得られた観測データは解析に含めることとされた。

a) 1 回の PEx の終了日から次の PEx 開始日までの間隔が 14 日間以上空いている場合に各 PEx は独立した PEx とみなされた。

b) 観察期間から PEx の発現期間を除いて算出された各患者のリスク期間を合計して算出された。

c) 投与群、スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の定着状況 (陽性/陰性)、過去 12 カ月間の PEx の発現回数 (3 回未満/3 回以上)、地域 (北米/欧州/日本/その他の地域) 及び年齢 (12 歳以上 18 歳未満/18 歳以上) を共変量とし、リスク期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル。標準誤差はロバスト推定により算出された。なお、日本人部分集団に対する解析では、地域及び年齢は共変量に含まれていない。

d) 主要評価項目の検定は両側有意水準 1% で評価された。主要評価項目及び副次評価項目における本剤の各用量群とプラセボ群との対比較に関する検定の多重性は、全体の第一種の過誤確率を両側 5% とする enhanced mixture-based gatekeeping procedure により制御され、調整 p 値は同手順に基づき算出された。

有害事象は、本剤 25 mg 群 77.0% (442/574 例)、本剤 10 mg 群 77.8% (453/582 例)、プラセボ群 79.6% (448/563 例) に認められ、主な事象は表 33 のとおりであった。

死亡に至った有害事象は、本剤 25 mg 群 0.7% (4/574 例、肺炎、心筋梗塞、全身健康状態悪化及び交通事故各 1 例)、本剤 10 mg 群 0.5% (3/582 例、アスペルギルス感染、急性呼吸不全及び気管支拡張症各 1 例)、プラセボ群 1.2% (7/563 例、肺炎、急性呼吸不全、気管支拡張症、喀血、心停止、心肺停止及び頸椎骨折各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤 25 mg 群 16.9% (97/574 例)、本剤 10 mg 群 17.5% (102/582 例)、プラセボ群 19.2% (108/563 例) に認められ、主な事象は表 34 のとおりであった。このうち本剤 25 mg 群 1 例 (好酸球性肺炎) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 25 mg 群 3.8% (22/574 例)、本剤 10 mg 群 4.3% (25/582 例)、プラセボ群 4.1% (23/563 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。このうち本剤 25 mg 群 10 例 (頭痛 3 例、脱毛症、口腔内痛、口腔内不快感、好酸球増加症、好酸球性肺炎、筋骨格硬直、悪心、喀痰増加、疲労、発疹、過角化、咳嗽及び貨幣状湿疹各 1 例、重複あり)、本剤 10 mg 群 10 例 (発疹及び下痢各 2 例、慢性腎臓病、腹部膨満、好中球減少症、正中離開、そう痒症、脱毛症、歯肉障害及び上腹部痛各 1 例、重複あり)、プラセボ群 10 例 (歯肉痛、関節痛、筋骨格系胸痛、悪心、筋骨格痛、好酸球数増加、夜間頻尿、耳鳴、呼吸困難、歯肉障害、舌不快感及び口の感覚鈍麻各 1 例、重複あり) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤 25 mg 群 14.8% (85/574 例)、本剤 10 mg 群 12.4% (72/582 例)、プラセボ群 13.0% (73/563 例) に認められた。

表 33 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 25 mg 群 (574 例)	本剤 10 mg 群 (582 例)	プラセボ群 (563 例)	事象名	本剤 25 mg 群 (574 例)	本剤 10 mg 群 (582 例)	プラセボ群 (563 例)
COVID-19	120 (20.9)	92 (15.8)	89 (15.8)	呼吸困難	15 (2.6)	17 (2.9)	22 (3.9)
気管支拡張症	49 (8.5)	50 (8.6)	67 (11.9)	過角化	15 (2.6)	5 (0.9)	3 (0.5)
頭痛	49 (8.5)	39 (6.7)	39 (6.9)	高血圧	13 (2.3)	28 (4.8)	17 (3.0)
上咽頭炎	36 (6.3)	45 (7.7)	43 (7.6)	浮動性めまい	13 (2.3)	12 (2.1)	9 (1.6)
咳嗽	35 (6.1)	41 (7.0)	36 (6.4)	口腔咽頭痛	13 (2.3)	12 (2.1)	9 (1.6)
尿路感染	32 (5.6)	28 (4.8)	33 (5.9)	悪心	12 (2.1)	12 (2.1)	21 (3.7)
発熱	26 (4.5)	24 (4.1)	25 (4.4)	インフルエンザ	10 (1.7)	26 (4.5)	22 (3.9)
発疹	26 (4.5)	16 (2.7)	13 (2.3)	非心臓性胸痛	10 (1.7)	11 (1.9)	12 (2.1)
副鼻腔炎	25 (4.4)	29 (5.0)	28 (5.0)	便秘	9 (1.6)	13 (2.2)	12 (2.1)
肺炎	22 (3.8)	25 (4.3)	28 (5.0)	四肢痛	8 (1.4)	13 (2.2)	17 (3.0)
上気道感染	22 (3.8)	24 (4.1)	16 (2.8)	そう痒症	8 (1.4)	10 (1.7)	12 (2.1)
疲労	22 (3.8)	19 (3.3)	21 (3.7)	気管支炎	8 (1.4)	5 (0.9)	14 (2.5)
下痢	21 (3.7)	26 (4.5)	27 (4.8)	嘔吐	8 (1.4)	5 (0.9)	11 (2.0)
関節痛	18 (3.1)	26 (4.5)	20 (3.6)	鼻漏	7 (1.2)	5 (0.9)	13 (2.3)
背部痛	18 (3.1)	13 (2.2)	35 (6.2)	歯肉痛	6 (1.0)	8 (1.4)	13 (2.3)
咯血	17 (3.0)	19 (3.3)	26 (4.6)	転倒	4 (0.7)	8 (1.4)	11 (2.0)
皮膚乾燥	16 (2.8)	10 (1.7)	7 (1.2)	例数 (%)	MedDRA/J version 27.0		

表 34 それぞれの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

本剤 25 mg 群 (574 例)	気管支拡張症 48 例、肺炎 13 例、COVID-19 9 例、シュードモナス感染、尿路感染、帯状疱疹及び肺膿瘍各 2 例
本剤 10 mg 群 (582 例)	気管支拡張症 48 例、肺炎 11 例、COVID-19 4 例、咯血 3 例、急性呼吸不全、肺塞栓症、シュードモナス感染、インフルエンザ、虫垂炎、副鼻腔炎、関節脱臼、半月板損傷及び心房細動各 2 例
プラセボ群 (563 例)	気管支拡張症 67 例、肺炎 16 例、咯血及び COVID-19 各 6 例、心房細動 4 例、白内障 3 例、急性呼吸不全、肺塞栓症、シュードモナス感染、誤嚥性肺炎及び急性肺炎各 2 例

MedDRA/J version 27.0

表 35 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

本剤 25 mg 群 (574 例)	頭痛 3 例、COVID-19、悪心、気管支拡張症、咳嗽及び疲労各 2 例、肺炎、歯肉炎、腹部膨満、口腔内不快感、口腔内痛、好酸球性肺炎、喀痰増加、発疹、脱毛症、貨幣状湿疹、過角化、浮動性めまい、結腸直腸癌、カボジ肉腫、全身性浮腫、倦怠感、好酸球増加症、関節痛、筋骨格硬直及び肝機能異常各 1 例、重複あり
本剤 10 mg 群 (582 例)	下痢、気管支拡張症、発疹、そう痒症、頭痛及び浮動性めまい各 2 例、肺炎、アスベルギルス感染、クリプトスポリジウム性胃腸炎、単純ヘルペス、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、上咽頭炎、歯周炎、腹部膨満、上腹部痛、正中離開、歯肉障害、肺塞栓症、脱毛症、マントル細胞リンパ腫、前立腺癌、子宮平滑筋腫、好中球減少症、関節リウマチ及び慢性腎臓病各 1 例、重複あり
プラセボ群 (563 例)	気管支拡張症 4 例、肺炎、肺結核、結核、悪心、歯肉障害、歯肉痛、口感覚鈍麻、急性脾炎、舌不快感、急性呼吸不全、呼吸困難、咯血、接触皮膚炎、錯感覚、肺の悪性新生物、関節痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、夜間頻尿、耳鳴、頸椎骨折及び好酸球数増加各 1 例、重複あり

MedDRA/J version 27.0

日本人部分集団における有害事象は、本剤 25 mg 群 85.7% (24/28 例)、本剤 10 mg 群 90.0% (27/30 例)、プラセボ群 89.7% (26/29 例) に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 25 mg 群 10.7% (3/28 例、肺炎、眼内炎、鼻茸、緑内障及び肝機能異常各 1 例、重複あり)、本剤 10 mg 群 20.0% (6/30 例、気管支拡張症 2 例、肺炎、白内障、半月板損傷、失神寸前の状態及び骨盤内臓器脱各 1 例、重複あり)、プラセボ群 31.0% (9/29 例、気管支拡張症 6 例、白内障 2 例、肺炎、咯血、核性白内障、黄斑円孔、完全房室ブロック及び吸収不良各 1 例、重複あり) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤 25 mg 群 7.1% (2/28 例、肝機能異常及び過角化各 1 例)、本剤 10 mg 群 3.3% (1/30 例、肺炎／気管支拡張症)、プラセボ群 3.4% (1/29 例、好酸球数増加) に認められ、このうち本剤 25 mg 群 1 例 (過角化) 及びプラセボ群 1 例 (好酸球数増加) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤 25 mg 群 21.4% (6/28 例)、本剤 10 mg 群 6.7% (2/30 例)、プラセボ群 20.7% (6/29 例) に認められた。

表 36 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	本剤 25 mg 群 (28 例)	本剤 10 mg 群 (30 例)	プラセボ群 (29 例)	事象名	本剤 25 mg 群 (28 例)	本剤 10 mg 群 (30 例)	プラセボ群 (29 例)
上咽頭炎	6 (21.4)	2 (6.7)	3 (10.3)	過角化	2 (7.1)	0	0
発疹	4 (14.3)	0	2 (6.9)	関節痛	2 (7.1)	0	0
頭痛	3 (10.7)	4 (13.3)	0	四肢痛	1 (3.6)	2 (6.7)	0
発熱	3 (10.7)	3 (10.0)	3 (10.3)	皮膚乾燥	1 (3.6)	1 (3.3)	2 (6.9)
咽頭炎	3 (10.7)	0	0	胃食道逆流性疾患	1 (3.6)	0	2 (6.9)
皮脂欠乏性湿疹	3 (10.7)	0	0	咯血	1 (3.6)	0	2 (6.9)
背部痛	2 (7.1)	2 (6.7)	4 (13.8)	角膜炎	0	3 (10.0)	0
肺炎	2 (7.1)	2 (6.7)	2 (6.9)	気管支拡張症	0	2 (6.7)	6 (20.7)
COVID-19	2 (7.1)	1 (3.3)	4 (13.8)	接触皮膚炎	0	2 (6.7)	0
便秘	2 (7.1)	1 (3.3)	3 (10.3)	関節リウマチ	0	2 (7.1)	0
上気道感染	2 (7.1)	1 (3.3)	0	齲歯	0	1 (3.3)	3 (10.3)
歯肉障害	2 (7.1)	0	1 (3.4)	下痢	0	1 (3.3)	2 (6.9)
喘息	2 (7.1)	0	1 (3.4)	白内障	0	1 (3.3)	2 (6.9)
結膜炎	2 (7.1)	0	0	高血圧	0	1 (3.3)	2 (6.9)
尿路感染	2 (7.1)	0	0	末梢性浮腫	0	0	2 (6.9)

例数 (%)

MedDRA/J version 27.0

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、NCFBE に係る本剤の開発計画について、以下のように説明している。

気管支拡張症は、気管支の異常かつ不可逆的な拡張と定義され、咳嗽、喀痰産生、気道感染、繰り返す増悪等の特徴を示す疾患である (欧州呼吸器学会ガイドライン)。NCFBE は CF 以外の背景疾患を有する気管支拡張症であり、背景疾患は様々であるものの、繰り返す気道感染、気道炎症、気管支壁構造の破壊、粘液線毛クリアランスの異常が相互に影響し合い気管支拡張をさらに増悪させるという病態は背景疾患によらず共通であり、国内外で相違はない。また、NCFBE の治療目標は、急性増悪の減少、QOL の改善、症状の改善、呼吸機能の改善、入院・死亡の予防とされ、慢性安定期には基礎疾患の治療、咳嗽・喀痰の軽減、急性増悪の予防の観点から治療が行われ、急性増悪期には急性増悪による身体機能低下が最小限となるよう、早急な治療が求められる。慢性安定期と急性増悪期ともに治療の中心は気道クリアランス法であり、抗菌薬等の薬物療法と組み合わせて行われる。国内外において使用可能な薬剤に多少の違いはあるものの、NCFBE の治療は本邦を含め多くの国又は地域で欧州呼吸器学会ガイドラインが参照されており、国内外の治療体系に大きな差異は認められていない。また、日本人及び白人の健康成人を対象とした INS1007-101 試験において、本薬の PK は日本人と外国人で概ね同程度であった (6.2.1.1 項参照)。

以上から、INS1007-301 試験を国際共同試験として実施して臨床データパッケージを構築し、日本人 NCFBE 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

また、申請者は、INS1007-301 試験計画について、以下のように説明している。

● 対象患者について

気管支拡張症患者では、しばしば急性増悪が生じ、急性増悪を繰り返しながら緩やかに呼吸機能が低下し、重症化する。頻回に PEx が発現する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、特に 1 年間の PEx 発現回数が 1 回以下の患者と比較して、2 回以上の患者において当該傾向は顕著であ

った (Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: 1410-20、Pulm Ther 2024 ;10: 439-50)。また、European Multicentre Bronchiectasis Research Collaboration レジストリのリアルワールドデータにおいて、気管支拡張症患者における 1 年間の PEx 発現回数の中央値は 2 回、1 年間に 3 回以上 PEx が発現した患者は 38.8%であった (Lancet Respir Med 2023; 11: 637-49) ことから、臨床試験の対象患者を過去 1 年間の PEx の発現回数が 3 回以上の患者とした場合には十分な患者数を確保することが困難となる可能性が考えられた。以上より、INS1007-301 試験の対象患者は、スクリーニング前 12 カ月間において 2 回以上の PEx を有する NCFBE 患者とした。

実臨床において、本剤は欧州呼吸器学会ガイドラインで推奨されている治療薬又は療法との併用が想定されるため、試験期間中、経口若しくは吸入抗菌薬又は吸入ステロイド薬の維持用量での使用や、LABA、LAMA、抗コリン作動性気管支拡張薬及び PDE4 阻害薬、並びにリリーバーとしての SABA 及び SAMA の使用を可能とし、気道クリアランス法等の呼吸リハビリテーションは継続することとされた。

また、NCFBE の発症原因について、ほとんどの患者では長年の症状の後に診断されるため、発症原因の特定は困難であることが多く、多くの患者は特発性及び感染後の発症と診断される。その他の発症原因として特定された疾患は年齢により異なっており、成人では COPD や喘息が多い一方で、小児では免疫不全症、誤嚥、線毛機能不全症候群が多いとされている (Lancet Respir Med 2023; 11: 637-49、BMC Pediatr 2014; 14: 299)。発症原因となる疾患には差異が認められるものの、NCFBE の病態生理に気道内の好中球の活性化による NSP の大量放出が関与していることは共通しており、成人と 12 歳以上の小児に対する治療体系に大きな差異はないこと (Health Sci Rep 2022; 5: e581、Eur Respir J 2021; 58: 2002990) を踏まえ、INS1007-301 試験には 12 歳以上の小児 NCFBE 患者も組み入れることとした。12 歳以上の小児 NCFBE 患者では喀痰の排出が困難であることが多いこと (Pediatr Pulmonol 2016; 51: 450-69) から、スクリーニング時に喀痰検体を提供できない場合でも組み入れ可能とした。また、小児 NCFBE 患者を対象とした他剤の臨床試験成績 (Lancet Respir Med 2013; 1: 610-20) 等を踏まえると小児患者では PEx の発現頻度は低いと考えられたことから、12 歳以上の小児患者ではスクリーニング前 12 カ月間における PEx の発現回数が 1 回以上の患者を組み入れることとした。

● 用法・用量について

以下の点等を踏まえ、INS1007-301 試験における本剤の用法・用量は、本剤 25 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回経口投与と設定した。

- INS1007-201 試験において、本剤 25 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与したとき、主要評価項目とした PEx の初回発現までの時間について、本剤各用量群のプラセボ群に対するハザード比は統計学的に有意に低く、一部の評価項目で本剤は用量依存的な効果を示す可能性が示唆されたこと。また、安全性は概ね良好であったこと (7.1.1 項参照)。
- INS1007-101 試験 (6.2.1.1 項参照) 及び INS1007-201 試験のデータを用いて構築した PPK モデルを用いて、12 歳以上の小児患者に本剤 25 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回経口投与時の本薬の PK をシミュレーションしたところ、12 歳以上の小児患者における本薬の PK は成人患者と概ね同程度になると推定されたこと。

● 主要評価項目について

以下の点を踏まえ、INS1007-301 試験における主要評価項目は、PEx の年間発現率とした。

- 気管支拡張症患者において、PE_x の頻回な発現は死亡リスクの上昇と関連しており（Pulm Ther 2024; 10: 439-50）、PE_x の発現抑制は、患者の生命予後を反映するエンドポイントであると考えられること。
- INS1007-201 試験は、探索的試験であり、本剤の投与期間を 24 週間としたことから、薬物反応の初期の指標になる PE_x の初回発現までの時間を主要評価項目に設定した。一方で、INS1007-301 試験では PE_x 発現頻度の季節による変動を考慮して本剤投与期間は 52 週間とし、PE_x に関する有効性の指標として最も解釈しやすいと考えられる、PE_x の年間発現率を主要評価項目に設定した。

なお、INS1007-301 試験開始時点においては、発現時期に近い PE_x 同士を保守的に分離できるよう、1 回の PE_x の終了日から次の PE_x 開始日までの間隔が 28 日間以上空いている場合に各 PE_x を独立した PE_x とみなすこととしていた。INS1007-201 試験における PE_x の平均期間は 9.3 日であったこと及び NCFBE 患者における PE_x の症状消失までの期間が 15.3 日と報告されていること（Respir Res 2020; 21: 18）を踏まえ、試験期間中に治験実施計画書を改訂し（治験実施計画書 version 7.0、2024 年 2 月 13 日）、1 回の PE_x の終了日から次の PE_x 開始日までの間隔が 14 日間以上空いている場合に各 PE_x を独立した PE_x とみなすよう、計画を変更した。

機構は、申請者の説明を了承し、日本人患者が参加した INS1007-301 試験の成績等に基づき、日本人 NCFBE 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、NCFBE 患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

● PE_x の発現抑制効果について

NCFBE 患者を対象とした INS1007-301 試験において、主要評価項目である PE_x の年間発現率について、本剤 25 mg 群及び本剤 10 mg 群とプラセボ群との対比較においていずれも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 25 mg 及び本剤 10 mg の優越性が検証された（表 32）。症例数が限られるため結果の解釈には注意を要するものの、日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められた（表 32）。

PE_x の発現状況は表 37、PE_x の平均発現回数の推移は図 5 のとおりであり、本剤 25 mg 群及び本剤 10 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して PE_x の年間発現率が低い傾向⁴⁴⁾、及び PE_x が認められた患者が少ない傾向が認められた。また、重度の PE_x（定義は 10 項参照）についても、プラセボ群と比較して本剤 25 mg 群及び本剤 10 mg 群において年間発現率が低い傾向が認められた（表 37）。

⁴⁴⁾ 試験計画時点の規定での本剤 25 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群に対する PE_x の年間発現率の比 [95%CI] は、それぞれ 0.80 [0.69, 0.92] 及び 0.80 [0.69, 0.92] であり、変更後の結果（表 32）と同様の結果であった。

表 37 投与 52 週までの PEx の発現状況 (INS1007-301 試験、ITT 集団)

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤 25 mg 群 (575 例)	本剤 10 mg 群 (583 例)	プラセボ群 (563 例)	本剤 25 mg 群 (28 例)	本剤 10 mg 群 (30 例)	プラセボ群 (29 例)
PEx						
総発現件数 (回) ^{a)}	554	563	669	11	14	32
総リスク期間 (年) ^{b)}	526.2	534.3	509.0	27.2	28.9	26.4
年間発現率 [95% CI] ^{c)}	1.04 [0.93, 1.16]	1.02 [0.91, 1.13]	1.29 [1.16, 1.43]	0.39 [0.20, 0.77]	0.45 [0.23, 0.89]	1.20 [0.73, 1.98]
プラセボ群との比 [95% CI] ^{c)}	0.81 [0.69, 0.94]	0.79 [0.68, 0.92]		0.32 [0.14, 0.75]	0.37 [0.16, 0.87]	
1 回以上認められた患者数 (%)	288 (50.1)	292 (50.1)	324 (57.5)	8 (28.6)	8 (26.7)	15 (51.7)
1 回	146 (25.4)	153 (26.2)	145 (25.8)	6 (21.4)	4 (13.3)	6 (20.7)
2 回	67 (11.7)	63 (10.8)	88 (15.6)	1 (3.6)	2 (6.7)	4 (13.8)
3 回以上	75 (13.0)	76 (13.0)	91 (16.2)	1 (3.6)	2 (6.7)	5 (17.2)
重度の PEx						
総発現件数 (回) ^{a)}	80	86	109	3	1	9
総リスク期間 (年) ^{b)}	541.7	550.0	527.7	27.4	29.3	27.3
年間発現率 [95% CI] ^{c)}	0.14 [0.11, 0.18]	0.14 [0.10, 0.18]	0.19 [0.14, 0.24]	0.10 [0.03, 0.39]	0.04 [0.004, 0.29]	0.33 [0.13, 0.79]
プラセボ群との比 [95% CI] ^{c)}	0.74 [0.52, 1.06]	0.74 [0.51, 1.09]		0.30 [0.06, 1.62]	0.11 [0.01, 1.04]	
1 回以上認められた患者数 (%)	63 (11.0)	61 (10.5)	76 (13.5)	2 (7.1)	1 (3.3)	5 (17.2)
1 回	49 (8.5)	48 (8.2)	53 (9.4)	1 (3.6)	1 (3.3)	3 (10.3)
2 回	12 (2.1)	7 (1.2)	16 (2.8)	1 (3.6)	0	1 (3.4)
3 回以上	2 (0.3)	6 (1.0)	7 (1.2)	0	0	1 (3.4)

中間事象として、治験薬の早期投与中止及び標準治療の変更が生じた場合も、当該事象後に得られた観測データを解析に含めることとされた。

a) 1 回の PEx の終了日から次の PEx 開始日までの間隔が 14 日間以上空いている場合に各 PEx は独立した PEx とみなされた。

b) 観察期間から PEx の発現期間を除いて算出された各患者のリスク期間を合計して算出された。

c) 投与群、スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の定着状況 (陽性/陰性)、過去 12 カ月間の PEx の発現回数 (3 回未満/3 回以上)、地域 (北米/欧州/日本/その他の地域) 及び年齢 (12 歳以上 18 歳未満/18 歳以上) を共変量とし、リスク期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル。標準誤差はロバスト推定により算出された。なお、日本人部分集団に対する解析では、地域及び年齢は共変量に含まれていない。

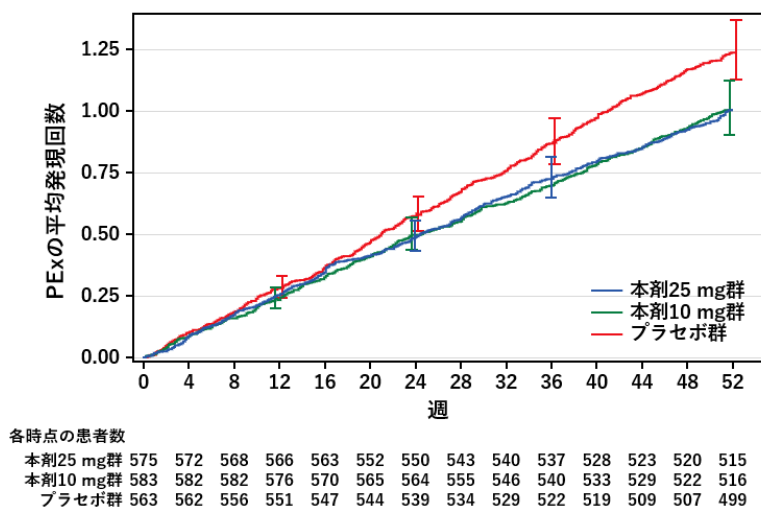


図 5 PEx の平均発現回数の推移 (INS1007-301 試験、ITT 集団)

また、INS1007-301 試験における PEx の初回発現までの時間 (表 38 及び図 6) についても、プラセボ群と比較して本剤 25 mg 群及び本剤 10 mg 群において長期化する傾向が認められ、当該傾向は日本人部分集団においても全体集団と同様であった。

表 38 PEx の初回発現までの時間 (INS1007-301 試験、ITT 集団)

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤 25 mg 群 (575 例)	本剤 10 mg 群 (583 例)	プラセボ群 (563 例)	本剤 25 mg 群 (28 例)	本剤 10 mg 群 (30 例)	プラセボ群 (29 例)
PEx の初回発現までの時間の 中央値 (日) [95%CI] ^{a)}	50.7 [37.6, NE]	49.0 [40.0, NE]	36.7 [31.1, 41.4]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	40.1 [28.1, NE]
プラセボ群に対するハザード 比 [95% CI] ^{b)}	0.83 [0.70, 0.97]	0.81 [0.70, 0.95]		0.48 [0.20, 1.17]	0.46 [0.19, 1.12]	

NE: 算出不能

a) Kaplan-Meier 法

b) 投与群、スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の定着状況 (陽性/陰性)、過去 12 カ月間の PEx の発現回数 (3 回未満/3 回以上)、地域 (北米/欧州/日本/その他の地域) 及び年齢 (12 歳以上 18 歳未満/18 歳以上) を共変量とした層別 Cox 比例ハザード回帰。標準誤差はロバスト推定により算出された。なお、日本人部分集団に対する解析では、地域及び年齢は共変量に含まれていない。

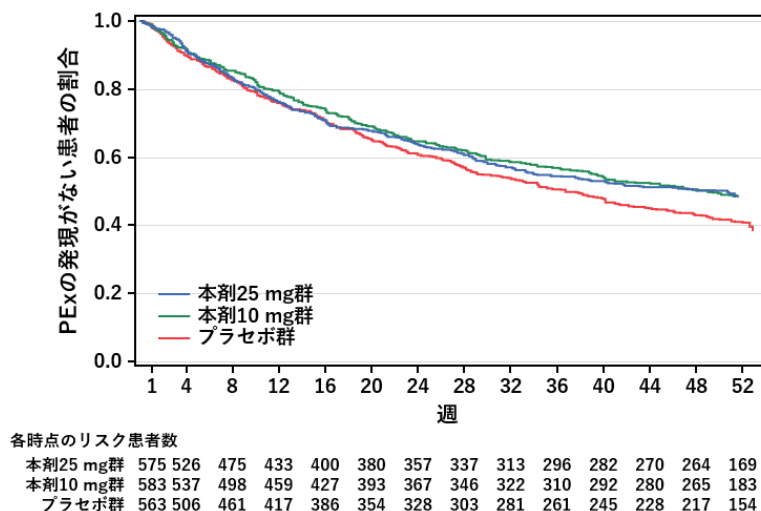


図 6 PEx の初回発現までの時間の Kaplan-Meier プロット (INS1007-301 試験、ITT 集団)

INS1007-301 試験における患者背景別の PEx の年間発現率は表 39 のとおりであり、ベースライン時における気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測正常値に対する割合が 50%未満 (%FEV₁<50%) の部分集団における本剤 25 mg 群及び本剤 10 mg 群、並びに NCFBE の背景疾患がその他⁴⁵⁾の部分集団における本剤 10 mg 群において、プラセボ群と比較して PEx の年間発現率が高い傾向が認められたものの、その他の部分集団では概ね全体集団と類似した傾向が認められた。

⁴⁵⁾ 特発性又は肺炎若しくは小児期感染に該当しない線毛機能不全症候群、副鼻腔気管支症候群、NTM 症等の背景疾患

%FEV₁<50%の部分集団の結果については、当該部分集団において気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測正常値に対する割合が 50%以上 (%FEV₁≥50%) の部分集団と比べてベースライン時の喀痰培養で緑膿菌陽性であった患者、ベースライン時に吸入ステロイドを使用していた患者、ベースライン時にマクロライド系抗菌薬を長期投与していた患者及び気管支拡張症重症度指数が 9 以上（重症）の患者の割合が高く、%FEV₁≥50%の部分集団と比べて重症度が高い集団であったと考えられる⁴⁶⁾。%FEV₁<50%の部分集団では PEx の年間発現率はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたものの、当該部分集団における気管支拡張薬投与後の FEV₁ のベースラインからの変化量は本剤 25 mg 群でプラセボ群よりも低下が少なく⁴⁷⁾、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も本剤 25 mg 群においてプラセボ群を上回る改善が認められたこと⁴⁸⁾から、当該部分集団における本剤投与の有効性を否定するものではないと考える。

また、NCFBE の背景疾患がその他の部分集団における本剤 10 mg 群において、プラセボ群と比較して PEx の年間発現率が高い傾向が認められたものの、NCFBE の背景疾患によらず増悪をきたす病態生理学的な機序は同様であり（1 項参照）、当該部分集団における本剤 25 mg 群では全体集団と類似した傾向が認められたこと等から、NCFBE の背景疾患がその他の部分集団においても本剤の有効性は期待できると考える。

⁴⁶⁾ %FEV₁<50%及び%FEV₁≥50%の集団におけるベースライン特性

ベースライン特性	%FEV ₁ <50%			%FEV ₁ ≥50%		
	本剤 25 mg 群 (102 例)	本剤 10 mg 群 (101 例)	プラセボ群 (98 例)	本剤 25 mg 群 (469 例)	本剤 10 mg 群 (478 例)	プラセボ群 (465 例)
喀痰培養で緑膿菌陽性	52.9 (54)	53.5 (54)	55.1 (54)	31.8 (149)	31.2 (149)	31.2 (145)
吸入ステロイド使用あり	70.6 (72)	82.2 (83)	77.6 (76)	53.5 (251)	50.2 (240)	59.4 (276)
マクロライド系抗菌薬の 長期投与あり	20.6 (21)	22.8 (23)	20.4 (20)	19.8 (93)	17.8 (85)	18.3 (85)
気管支拡張症重症度指数 9 以上	49.0 (50)	43.6 (44)	53.1 (52)	28.1 (132)	25.9 (124)	30.8 (143)

%（例数）

⁴⁷⁾ %FEV₁<50%の部分集団での投与 52 週時における気管支拡張薬投与後の FEV₁ のベースラインからの変化量は本剤 25 mg 群、本剤 10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 17±21 mL、-25±17 mL 及び-16±19 mL であった。

⁴⁸⁾ %FEV₁<50%の部分集団での投与 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は本剤 25 mg 群、本剤 10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 7.1±2.1、6.0±2.3 及び 5.1±1.9 であった。

表 39 患者背景別の PEx の年間発現率 (INS1007-301 試験、ITT 集団^{a)})

		本剤 25 mg 群	本剤 10 mg 群	プラセボ群
全体集団		1.04 [0.93, 1.16] (575)	1.02 [0.91, 1.13] (583)	1.29 [1.16, 1.43] (563)
年齢	12 歳以上 18 歳未満 ^{b)}	0.46 [0.20, 1.05] (16)	0.37 [0.16, 0.85] (17)	0.73 [0.27, 2.01] (8)
	18 歳以上 65 歳未満	0.98 [0.83, 1.14] (257)	1.13 [0.97, 1.31] (289)	1.39 [1.22, 1.60] (295)
	65 歳以上	1.07 [0.91, 1.24] (302)	0.91 [0.77, 1.07] (277)	1.15 [0.98, 1.36] (260)
性別	男性	0.90 [0.74, 1.09] (215)	0.90 [0.73, 1.11] (198)	1.20 [0.99, 1.45] (201)
	女性	1.10 [0.97, 1.26] (360)	1.07 [0.94, 1.22] (385)	1.33 [1.17, 1.50] (362)
スクリーニング前 12 カ月間の PEx 発現回数	3 回未満	0.86 [0.75, 0.98] (412)	0.80 [0.69, 0.92] (411)	1.10 [0.96, 1.26] (396)
	3 回以上	1.64 [1.37, 1.97] (163)	1.73 [1.47, 2.03] (172)	1.94 [1.67, 2.25] (167)
ベースライン時におけるマクロ ライド系抗菌薬の長期投与	あり	1.21 [0.97, 1.51] (114)	1.21 [0.98, 1.49] (110)	1.54 [1.21, 1.94] (105)
	なし	0.98 [0.86, 1.11] (461)	0.97 [0.85, 1.10] (473)	1.23 [1.10, 1.39] (458)
ベースライン時における 緑膿菌の定着状況	陽性	1.22 [1.03, 1.44] (205)	1.04 [0.88, 1.24] (203)	1.39 [1.18, 1.63] (199)
	陰性	0.94 [0.81, 1.09] (370)	0.99 [0.86, 1.14] (380)	1.22 [1.07, 1.40] (364)
ベースライン時における気管支 拡張薬投与後の%FEV ₁	50%未満	1.53 [1.23, 1.90] (102)	1.26 [0.99, 1.61] (101)	1.25 [0.94, 1.65] (98)
	50%以上	0.93 [0.82, 1.06] (469)	0.95 [0.84, 1.08] (478)	1.30 [1.16, 1.45] (465)
吸入ステロイドの使用	あり	1.12 [0.97, 1.30] (324)	1.22 [1.07, 1.39] (324)	1.47 [1.30, 1.66] (352)
	なし	0.92 [0.78, 1.09] (251)	0.77 [0.64, 0.93] (259)	0.99 [0.82, 1.20] (211)
喘息の既往歴	あり	1.43 [1.14, 1.80] (109)	1.39 [1.11, 1.76] (101)	1.45 [1.18, 1.78] (111)
	なし	0.95 [0.84, 1.08] (466)	0.94 [0.83, 1.06] (482)	1.25 [1.11, 1.41] (452)
COPD の既往歴	あり	1.00 [0.75, 1.33] (83)	0.87 [0.58, 1.29] (77)	1.23 [0.96, 1.59] (102)
	なし	1.04 [0.93, 1.18] (492)	1.03 [0.92, 1.16] (506)	1.30 [1.16, 1.46] (461)
スクリーニング前 24 カ月間の 入院歴	あり	1.31 [1.06, 1.62] (133)	1.44 [1.18, 1.76] (146)	1.62 [1.34, 1.97] (142)
	なし	0.95 [0.83, 1.08] (442)	0.88 [0.78, 1.00] (437)	1.17 [1.03, 1.32] (421)
NCFBE の背景疾患	特発性 (原因不明)	1.03 [0.90, 1.19] (354)	1.01 [0.88, 1.16] (331)	1.30 [1.14, 1.50] (321)
	肺炎又は 小児期感染	0.93 [0.74, 1.16] (156)	0.75 [0.59, 0.95] (173)	1.16 [0.96, 1.40] (174)
	その他	1.31 [0.95, 1.80] (64)	1.63 [1.27, 2.09] (79)	1.46 [1.10, 1.92] (68)

年間発現率 [95%CI] (例数)

中間事象として、治験薬の早期投与中止及び標準治療の変更が生じた場合でも、当該事象後に得られた観測データが解析に含められることとされた。

1 回の PEx の終了日から次回の PEx 開始日までの間隔が 14 日間以上空いている場合に各 PEx は独立した PEx とみなされた。総リスク期間は、観察期間から PEx の発現期間を除いて算出された各患者のリスク期間を合計して算出された。

年間発現率 [95%CI] は、投与群、スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の定着状況 (陽性/陰性)、過去 12 カ月間の PEx の発現回数 (3 回未満/3 回以上)、地域 (北米/欧州/日本/その他の地域) 及び年齢 (12 歳以上 18 歳未満/18 歳以上) を共変量とし、リスク期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル。標準誤差はロバスト推定により算出された。なお、共変量のうち、部分集団解析の対象となる項目は、当該解析の共変量から除外された。また、NCFBE の背景疾患に対する部分集団解析では、地域は共変量から除外された。モデルが収集しない場合、標準誤差はパラメトリック推定により算出された。

a) 年齢 12 歳以上 18 歳未満の部分集団解析を除く (脚注 b) 参照)

b) 12 歳以上のすべての小児患者が 52 週間の二重盲検投与期を完了又は 52 週以前に試験を中止した時点 (2022 年 12 月データカットオフ) の成績

● 呼吸機能及び患者報告アウトカムに対する効果について

INS1007-301 試験において、投与 52 週時における気管支拡張薬投与後の FEV₁ のベースラインからの変化量及び QOL-B 呼吸器症状ドメインスコア⁴⁹⁾ (定義は 10 項参照) のベースラインからの変化量は表 40 及び表 41 のとおりであった。気管支拡張薬投与後の FEV₁ のベースラインからの変化量について、プラセボ群と比べて本剤の各用量群での変化量が小さく、本剤 10 mg 群と比較して本剤 25 mg 群でより FEV₁ の低下が抑制される傾向が認められた。また、QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量について、本剤の各用量群においてプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、本剤 10 mg 群と比較して、本剤 25 mg 群ではプラセボ群との群間差はより大きかった。日本人部分集団においても、全体集団と同様の傾向が認められた。

⁴⁹⁾ QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアは小児においてバリデートされていないため、18 歳以上の患者のみが評価対象とされた。

表 40 投与 52 週時における気管支拡張薬投与後の FEV₁ (mL) のベースラインからの変化量 (INS1007-301 試験、ITT 集団)

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤 25 mg 群 (575 例)	本剤 10 mg 群 (583 例)	プラセボ群 (563 例)	本剤 25 mg 群 (28 例)	本剤 10 mg 群 (30 例)	プラセボ群 (29 例)
ベースライン時 ^{a)}	1,987±842	1,944±748	1,916±789	1,931±654	1,852±789	1,616±593
投与 52 週時 ^{a)}	1,977±815	1,881±731	1,878±770	1,926±648	1,799±759	1,556±529
ベースラインからの変化量 ^{b)}	-24±9.9	-50±9.3	-62±9.4	-9±23	-59±24	-107±23
プラセボ群との差 ^{b)}	38±14	11±13		97±33	47±34	

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の定着状況（陽性／陰性）、過去 12 カ月間の PEx の発現回数（3 回未満／3 回以上）、地域（北米／欧州／日本／その他の地域）、年齢（12 歳以上 18 歳未満／18 歳以上）及び FEV₁ のベースライン値を共変量とした MMRM。作業分散共分散構造は Compound Symmetry とされ、標準誤差はロバスト推定により算出された。なお、日本人部分集団に対する解析では、地域及び年齢は共変量に含まれていない。

表 41 投与 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 (INS1007-301 試験、ITT 集団、18 歳以上のみ)

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤 25 mg 群 (559 例)	本剤 10 mg 群 (566 例)	プラセボ群 (555 例)	本剤 25 mg 群 (28 例)	本剤 10 mg 群 (30 例)	プラセボ群 (29 例)
ベースライン時 ^{a)}	61.9±17.2	59.8±17.0	60.0±16.8	64.4±14.4	62.0±19.4	61.3±11.9
投与 52 週時 ^{a)}	70.3±18.0	67.9±18.7	66.3±17.9	70.6±16.1	65.5±20.8	59.2±18.5
ベースラインからの変化量 ^{b)}	8.6±0.8	6.8±0.8	4.8±0.8	5.0±2.0	3.3±1.9	-2.4±2.7
プラセボ群との差 ^{b)}	3.8±1.1	2.0±1.1		7.4±3.4	5.6±3.3	

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の定着状況（陽性／陰性）、過去 12 カ月間の PEx の発現回数（3 回未満／3 回以上）、地域（北米／欧州／日本／その他の地域）、年齢（12 歳以上 18 歳未満／18 歳以上）及び FEV₁ のベースライン値を共変量とした MMRM。作業分散共分散構造は Compound Symmetry とされ、標準誤差はロバスト推定により算出された。なお、日本人部分集団に対する解析では、地域及び年齢は共変量に含まれていない。

● 12 歳以上の小児における有効性について

INS1007-301 試験において、12 歳以上のすべての小児患者が 52 週間の二重盲検投与期を完了又は 52 週以前に試験を中止した時点での、12 歳以上の小児における主要評価項目（PEx の年間発現率）の結果は表 42 のとおりであった。症例数は限られていることから結果の解釈には注意が必要であるものの、全体集団と同様に、12 歳以上の小児集団においても本剤の各用量群において、プラセボ群と比較して PEx の年間発現率が低い傾向が認められた。また、INS1007-301 試験の 12 歳以上の小児集団における PEx の初回発現までの時間、重度の PEx の発現状況⁵⁰⁾及び投与 52 週時における気管支拡張薬投与後の FEV₁ のベースラインからの変化量は表 42 のとおりであり、本剤の各用量群においてプラセボ群と比較して改善する傾向が認められた。

なお、INS1007-301 試験において日本人小児患者は組み入れられなかったものの、日本人成人患者において、主要評価項目（表 32）及び副次評価項目（表 37、表 38、表 40 及び表 41）に全体集団と類似した傾向が認められていること並びに NCFBE の病態生理及び治療体系に成人と小児で大きな差異はないことを踏まえると、日本人小児患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

⁵⁰⁾ 重度の PEx の発現件数が限られていたため、モデルを用いた重度の PEx の年間発現率は算出不能であった。

表 42 小児集団における投与 52 週までの各有効性評価項目の成績 (INS1007-301 試験)

	本剤 25 mg 群 (16 例)	本剤 10 mg 群 (17 例)	プラセボ群 (8 例)
PEx			
総発現件数 (回) ^{a)}	12	11	9
総リスク期間 (年) ^{b)}	14.5	16.5	7.6
年間発現率 [95%CI] ^{c)}	0.46 [0.20, 1.05]	0.37 [0.16, 0.85]	0.73 [0.27, 2.01]
プラセボとの比 [95%CI] ^{c)}	0.63 [0.17, 2.32]	0.50 [0.13, 1.89]	
1 回以上認められた患者数 (%)	6 (37.5)	6 (35.3)	5 (62.5)
PEx の初回発現までの時間			
PEx の初回発現までの時間の中央値 (日) [95%CI] ^{d)}	NE [6.4, NE]	NE [30.3, NE]	39.9 [1.4, NE]
プラセボ群に対するハザード比 [95% CI] ^{e)}	0.65 [0.16, 2.70]	0.47 [0.15, 1.50]	
重度の PEx			
総発現件数 (回) ^{a)}	1	1	2
総リスク期間 (年) ^{b)}	14.9	16.9	7.9
年間発現率 [95%CI] ^{c)}	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
プラセボとの比 [95%CI] ^{c)}	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	
1 回以上認められた患者数 (%)	1 (6.3)	1 (5.9)	2 (25.0)
投与 52 週時における気管支拡張薬投与後の FEV₁ のベースラインからの変化量			
FEV ₁ のベースラインからの変化量 (mL) ^{f)}	61±90	51±104	-111±114
プラセボ群との差 (mL) ^{f)}	172±140	162±156	

NE：算出不能、12 歳以上のすべての小児患者が 52 週間の二重盲検投与期を完了又は 52 週以前に試験を中止した時点 (2021 年 12 月データカットオフ) の成績

中間事象として、治験薬の早期投与中止及び標準治療の変更が生じた場合でも、当該事象後に得られた観測データを解析に含めることとされた。

- a) 1 回の PEx の終了日から次の PEx 開始日までの間隔が 14 日間以上空いている場合に各 PEx は独立した PEx とみなされた。
b) 観察期間から PEx の発現期間を除いて算出された各患者のリスク期間を合計して算出された。
c) 投与群、スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の定着状況 (陽性/陰性)、過去 12 カ月間の PEx の発現回数 (3 回未満/3 回以上) 及び地域 (北米/欧州/日本/その他の地域) を共変量とし、リスク期間の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル。標準誤差はパラメトリック共分散推定により算出された。
d) Kaplan-Meier 法
e) 投与群、スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の定着状況 (陽性/陰性)、過去 12 カ月間の PEx の発現回数 (3 回未満/3 回以上) 及び地域 (北米/欧州/日本/その他の地域) を共変量とした層別 Cox 比例ハザード回帰。標準誤差はロバスト推定により算出された。
f) 最小二乗平均値±標準誤差
投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、スクリーニング時の喀痰培養による緑膿菌の定着状況 (陽性/陰性)、過去 12 カ月間の PEx の発現回数 (3 回未満/3 回以上)、地域 (北米/欧州/日本/その他の地域) 及び FEV₁ のベースライン値を共変量とした MMRM。作業分散共分散構造は Compound Symmetry とされ、標準誤差はロバスト推定により算出された。

機構は、以下のように考える。

NCFBE 患者を対象とした INS1007-301 試験において、主要評価項目である PEx の年間発現率についてプラセボに対する本剤の優越性が検証され、その他の有効性評価項目においても、プラセボ群と比較して本剤の各用量群において PEx の発現抑制、呼吸機能の低下抑制及び QOL の改善が認められたことから、NCFBE 患者に対する本剤の有効性は示されていると判断した。日本人部分集団においても全体集団と同様の結果が得られており、日本人 NCFBE 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。また、12 歳以上の小児集団においても、症例数が限られているものの、成人集団と同様の結果が得られていることから、12 歳以上の小児においても本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、NCFBE 患者における本剤の安全性について、海外第 II 相試験 (INS1007-201 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (INS1007-301 試験) の併合データに基づき、以下のように説明している。

海外第Ⅱ相試験（INS1007-201 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（INS1007-301 試験）の併合データ並びに国際共同第Ⅲ相試験（INS1007-301 試験）の日本人部分集団における本剤の安全性の概要及び主な有害事象は表 43 及び表 44 のとおりであった。INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験の併合データの本剤の各用量群における有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び副作用の発現状況はプラセボ群と同程度であった。臨床試験において最も多く認められた有害事象は COVID-19 であり、その他に頭痛、上咽頭炎等が認められた。INS1007-301 試験の日本人部分集団において、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

表 43 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象集団	INS1007-201 試験・INS1007-301 試験併合データ			INS1007-301 試験の日本人部分集団		
	本剤 25 mg 群 (663 例)	本剤 10 mg 群 (663 例)	プラセボ群 (648 例)	本剤 25 mg 群 (28 例)	本剤 10 mg 群 (30 例)	プラセボ群 (29 例)
総曝露期間 (人・年)	561.9	565.7	547.7	26.5	29.0	27.2
有害事象	514 (77.5) 206.4	527 (79.5) 204.5	515 (79.5) 219.7	24 (85.7) 257.8	27 (90.0) 232.8	26 (89.7) 313.7
重篤な有害事象	107 (16.1) 19.0	112 (16.9) 19.8	127 (19.6) 23.4	3 (10.7) 11.1	6 (20.0) 20.6	9 (31.0) 35.6
死亡に至った 有害事象	5 (0.8) 0.81	3 (0.5) 0.48	7 (1.1) 1.16	0	0	0
投与中止に至った 有害事象	28 (4.2) 4.55	31 (4.7) 5.01	32 (4.9) 5.33	2 (7.1) 7.0	1 (3.3) 3.2	1 (3.4) 3.4
副作用	122 (18.4) 22.2	110 (16.6) 19.7	108 (16.7) 19.9	6 (21.4) 24.2	2 (6.7) 6.8	6 (20.7) 23.8

上段：例数（%）、下段：初回イベント発生までの総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

表 44 いずれかの群で 4%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

対象集団	INS1007-201 試験・INS1007-301 試験併合データ			INS1007-301 試験の日本人部分集団		
投与群／例数	本剤 25 mg 群 (663 例)	本剤 10 mg 群 (663 例)	プラセボ群 (648 例)	本剤 25 mg 群 (28 例)	本剤 10 mg 群 (30 例)	プラセボ群 (29 例)
COVID-19	120 (18.1)	92 (13.9)	89 (13.7)	2 (7.1)	1 (3.3)	4 (13.8)
頭痛	61 (9.2)	47 (7.1)	42 (6.5)	3 (10.7)	4 (13.3)	0
上咽頭炎	38 (5.7)	49 (7.4)	46 (7.1)	6 (21.4)	2 (6.7)	3 (10.3)
気管支拡張症	49 (7.4)	49 (7.4)	67 (10.3)	0	2 (6.7)	6 (20.7)
咳嗽	47 (7.1)	56 (8.4)	46 (7.1)	0	0	0
尿路感染	35 (5.3)	30 (4.5)	37 (5.7)	2 (7.1)	0	0
発熱	30 (4.5)	28 (4.2)	27 (4.2)	3 (10.7)	3 (10.0)	3 (10.3)
副鼻腔炎	29 (4.4)	33 (5.0)	34 (5.2)	1 (3.6)	0	0
疲労	29 (4.4)	22 (3.3)	27 (4.2)	1 (3.6)	0	0
肺炎	27 (4.1)	26 (3.9)	31 (4.8)	2 (7.1)	2 (6.7)	2 (6.9)
発疹	27 (4.1)	19 (2.9)	15 (2.3)	4 (14.3)	0	2 (6.9)
上気道感染	25 (3.8)	29 (4.4)	20 (3.1)	2 (7.1)	1 (3.3)	0
下痢	24 (3.6)	31 (4.7)	36 (5.6)	0	1 (3.3)	2 (6.9)
皮膚乾燥	20 (3.0)	11 (1.7)	11 (1.7)	1 (3.6)	1 (3.3)	2 (6.9)
関節痛	19 (2.9)	31 (4.7)	24 (3.7)	2 (7.1)	0	0
喀血	19 (2.9)	25 (3.8)	28 (4.3)	1 (3.6)	0	2 (6.9)
背部痛	19 (2.9)	14 (2.1)	38 (5.9)	2 (7.1)	2 (6.7)	4 (13.8)
過角化	16 (2.4)	8 (1.2)	4 (0.6)	2 (7.1)	0	0
高血圧	14 (2.1)	30 (4.5)	22 (3.4)	0	1 (3.3)	2 (6.9)
便秘	11 (1.7)	15 (2.3)	15 (2.3)	2 (7.1)	1 (3.3)	3 (10.3)
胃食道逆流性疾患	11 (1.7)	7 (1.1)	9 (1.4)	1 (3.6)	0	2 (6.9)
インフルエンザ	10 (1.5)	27 (4.1)	26 (4.0)	0	0	1 (3.4)
四肢痛	9 (1.4)	15 (2.3)	20 (3.1)	1 (3.6)	2 (6.7)	0
歯肉障害	8 (1.2)	10 (1.5)	9 (1.4)	2 (7.1)	0	1 (3.4)
末梢性浮腫	7 (1.1)	5 (0.8)	4 (0.6)	0	0	2 (6.9)
咽頭炎	6 (0.9)	7 (1.1)	5 (0.8)	3 (10.7)	0	0
喘息	6 (0.9)	6 (0.9)	5 (0.8)	2 (7.1)	0	1 (3.4)
皮脂欠乏性湿疹	3 (0.5)	1 (0.2)	0	3 (10.7)	0	0
白内障	2 (0.3)	6 (0.9)	3 (0.5)	0	1 (3.3)	2 (6.9)
齲歯	2 (0.3)	5 (0.8)	9 (1.4)	0	1 (3.3)	3 (10.3)
結膜炎	2 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (7.1)	0	0
関節リウマチ	1 (0.2)	4 (0.6)	0	0	2 (6.7)	0
接触皮膚炎	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.5)	0	2 (6.7)	0
角膜炎	0	3 (0.5)	1 (0.2)	0	3 (10.0)	0

例数 (%)

12 歳以上の小児における安全性について、INS1007-301 試験に組み入れられた小児集団における有害事象の発現状況は表 45 のとおりであり、小児集団における特段の安全性上の懸念は認められなかった。

表 45 小児集団における有害事象の発現状況 (INS1007-301 試験)

	本剤 25 mg 群 (16 例)	本剤 10 mg 群 (17 例)	プラセボ群 (8 例)
安全性の概略			
全有害事象	12 (75.0)	15 (88.2)	7 (87.5)
重篤な有害事象	3 (18.8)	2 (11.8)	1 (12.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (6.3)	0	0
副作用	4 (25.0)	3 (17.6)	2 (25.0)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (PT)			
上気道感染	2 (12.5)	3 (17.6)	0
頭痛	2 (12.5)	2 (11.8)	1 (12.5)
気管支拡張症	2 (12.5)	1 (5.9)	1 (12.5)
歯肉障害	2 (12.5)	1 (5.9)	0
胃腸炎	2 (12.5)	0	0
皮膚病変	2 (12.5)	0	0
ウイルス感染	2 (12.5)	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	2 (11.8)	0
下痢	0	2 (11.8)	0
上咽頭炎	0	0	2 (25.0)

例数 (%)、12 歳以上のすべての小児患者が 52 週間の二重盲検投与期を完了又は 52 週以前に試験を中止した時点 (2021 年 12 月データカットオフ) の成績

機構は、本剤の薬理作用⁵¹⁾、気管支拡張症患者の疾患特性等を踏まえ、以下に示す事象について重点的に検討した。

7.R.3.2 歯肉障害／歯周病

申請者は、本剤投与時の歯肉障害／歯周病関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

本薬の薬理作用より、本剤投与時の有害事象として、歯肉障害／歯周病関連事象の発現が予想されたことから、INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験の併合データにおいて、治験担当医師により歯肉障害／歯周病に関連する有害事象として報告された事象を集計するとともに、申請者により MedDRA 個別対応検索式 (CMQ) を設定して事象を集計した (定義は 10 項参照)。治験担当医師による報告又は申請者の CMQ による解析の少なくともいずれか一方に含まれる歯肉障害／歯周病関連事象を集計した結果は、表 46 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の発現率は同程度であった。

⁵¹⁾ 本薬の標的分子である DPP1 の機能がほぼ完全に欠損している遺伝性疾患であるパピヨン・ルフェーブル症候群患者において、歯肉障害／歯周病及び過角化が発現することが報告されている (J Med Genet 1999; 36: 881-7、Nat Genet 1999; 23: 421-4)。

表 46 歯肉障害／歯周病に関連する有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団、INS1007-201 試験・INS1007-301 試験併合データ)

事象名	本剤 25 mg 群 (663 例)	本剤 10 mg 群 (663 例)	プラセボ群 (648 例)
歯肉障害／歯周病関連事象	36 (5.4) 6.02	47 (7.1) 7.87	39 (6.0) 6.72
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (PT)			
歯肉痛	9 (1.4)	8 (1.2)	13 (2.0)
歯肉障害	8 (1.2)	10 (1.5)	9 (1.4)
歯周病	5 (0.8)	2 (0.3)	1 (0.2)
歯肉出血	3 (0.5)	9 (1.4)	4 (0.6)
口腔内痛	3 (0.5)	2 (0.3)	0
歯肉炎	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
歯周炎	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)
歯肉不快感	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.5)
歯肉退縮	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)
口腔粘膜紅斑	0	2 (0.3)	0
歯牙破折	0	2 (0.3)	0
非感染性歯肉炎	0	0	2 (0.3)

歯肉障害／歯周病関連事象：上段：例数 (%)、下段：初回イベント発生までの
総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数
いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象：例数 (%)

また、歯肉障害／歯周病に関連する有害事象の発現時期は、表 47 のとおりであり、投与開始後 3 カ月以内の早期に発現した事象が多く、投与期間の延長に伴う発現率の増加は認められなかった。

表 47 歯肉障害／歯周病に関連する有害事象の発現時期
(安全性解析対象集団、INS1007-201 試験・INS1007-301 試験併合データ)

発現時期	本剤 25 mg 群 (43 例)	本剤 10 mg 群 (50 例)	プラセボ群 (47 例)
初回投与以降 90 日目まで	24 (55.8)	26 (52.0)	19 (40.4)
91 日目以降 180 日目まで	14 (32.6)	9 (18.0)	13 (27.7)
181 日目以降	5 (11.6)	14 (28.0)	15 (31.9)
不明	0	1 (2.0)	0

件数 (%)

以上より、歯肉障害／歯周病に関連する事象について、本薬の作用機序からは発現が想定されるものの、INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験における発現はプラセボ群と同程度であり、また、認められた事象はほとんどが軽度から中等度の重症度の事象であったことから、安全性上の懸念は認められていないと考える。しかしながら、歯肉障害／歯周病に関連する事象は、患者の自覚のないまま進行する可能性があること、口腔環境の悪化は下気道感染症又は気管支拡張症の悪化の一因になる可能性があることから、本剤投与時の歯肉障害／歯周病の発現リスクについて添付文書のその他の副作用の項において注意喚起を行うこととする。また、本剤投与中の患者に対する日常の口腔ケアの指導を行うとともに、患者の口腔の健康状態を積極的にモニタリングし、良好な口腔衛生を維持すること、歯肉障害又は歯周病が疑われる場合には、適宜歯科受診を促すこと等について医療従事者に対して資材等を用いて情報提供する予定である。さらに、患者に対しても、歯肉障害や歯周病に関連する症状が発現した際には早めに医師に知らせること等について、資材等を用いて情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

歯肉障害及び歯周病について、現在までに得られている臨床試験成績からは本剤投与による重大な安全性上の懸念は認められなかったものの、本剤の作用機序を考慮すると、本剤投与により歯肉障害／歯周病が引き起こされる可能性を完全に否定することはできない。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（J Clin Med 2025; 14: 7670）、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等を踏まえると、歯肉障害／歯周病を医薬品リスク管理計画における重要な潜在的リスクに設定することが適切と考える。また、添付文書の重要な基本的注意の項において、本剤投与中は歯肉障害／歯周病に関連する事象があらわれることがあること、口腔内を清潔に保つこと及び口腔内の異常が認められた場合には医師に相談の上、歯科を受診するよう患者に理解を促す必要がある旨を注意喚起することが適切と考える。なお、添付文書のその他の副作用の項においても当該事象の発現について注意喚起を行うとともに、資材等において医療従事者及び患者に対する情報提供を行うとの申請者の考えは適切と考える。本剤投与時の歯肉障害／歯周病の発現に関しては、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、適宜医療現場に情報提供を行う必要がある。

7.R.3.3 過角化

申請者は、本剤投与時の過角化の発現状況について、以下のように説明している。

本薬の薬理作用より、本剤投与時の有害事象として、過角化の発現が予想されたことから、INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験の併合データにおいて、治験担当医師により過角化に関連する有害事象として報告された事象を集計するとともに、申請者により MedDRA 個別対応検索式（CMQ）を設定して事象を集計した（定義は 10 項参照）。治験担当医師による報告又は申請者の CMQ による解析の少なくともいずれか一方に含まれる過角化に関連する事象を集計した結果は、表 48 のとおりであり、本剤各用量群でプラセボ群と比べて多く発現し、本剤群では用量依存的に発現が増加した。このうち、治験担当医師による報告及び申請者の CMQ による解析の両方に含まれる過角化に関連する事象は、本剤 25 mg 群 3.5%（23/663 例）、本剤 10 mg 群 1.8%（12/663 例）、プラセボ群 0.6%（4/648 例）に認められた⁵²⁾。

表 48 過角化に関連する有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団、INS1007-201 試験・INS1007-301 試験併合データ)

事象名	本剤 25 mg 群 (663 例)	本剤 10 mg 群 (663 例)	プラセボ群 (648 例)
過角化関連事象	53 (8.0) 8.95	37 (5.6) 6.17	30 (4.6) 5.10
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (PT)			
過角化	16 (2.4)	8 (1.2)	4 (0.6)
湿疹	11 (1.7)	11 (1.7)	8 (1.2)
皮膚病変	9 (1.4)	4 (0.6)	6 (0.9)
脂漏性角化症	5 (0.8)	3 (0.5)	1 (0.2)
皮膚乾燥	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
手掌紅斑	2 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚炎	1 (0.2)	2 (0.3)	0
紅斑性皮疹	1 (0.2)	2 (0.3)	0
皮膚剥脱	0	3 (0.5)	0
発疹	0	2 (0.3)	1 (0.2)
掌蹠角皮症	0	2 (0.3)	0
皮膚乳頭腫	0	0	2 (0.3)

過角化関連事象：上段：例数（%）、下段：初回イベント発生までの総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数
いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象：例数（%）

⁵²⁾ 事象ごとの発現状況は、過角化（本剤 25 mg 群 16 例、本剤 10 mg 群 8 例、プラセボ群 3 例）、湿疹（本剤 25 mg 群 4 例）、皮膚病変（本剤 25 mg 群 2 例）、脂漏性角化症（本剤 25 mg 群 1 例、本剤 10 mg 群 2 例）、毛孔性角化症（本剤 25 mg 群 1 例）、掌蹠角皮症（本剤 10 mg 群 2 例）、剥脱性発疹（プラセボ群 1 例）であった。

過角化に関連する有害事象の発現時期は、表 49 のとおりであり、投与開始後 3 カ月以内の早期に発現した事象が多く、投与期間の延長に伴う発現の増加は認められなかった。

表 49 過角化に関連する有害事象の発現時期
(安全性解析対象集団、INS1007-201 試験・INS1007-301 試験併合データ)

発現時期	本剤 25 mg 群 (79 例)	本剤 10 mg 群 (52 例)	プラセボ群 (31 例)
初回投与後 7 日以内	2 (2.5)	3 (5.8)	3 (9.7)
8 日目以降 30 日目まで	14 (17.7)	9 (17.3)	8 (25.8)
31 日目以降 90 日目まで	24 (30.4)	20 (38.5)	6 (19.4)
91 日目以降 180 日目まで	21 (26.6)	13 (25.0)	7 (22.6)
181 日目以降	18 (22.8)	6 (11.5)	7 (22.6)

件数 (%)

また、認められた過角化に関連する事象はすべて非重篤であり、重症度は軽度から中等度で、重度の事象は認められなかった。一部の事象では本剤の投与中断、投与中止又は試験中止の措置が取られたが、多くの事象では本剤投与を継続しながら外用薬での治療により回復した。

以上より、申請者は、本剤投与に伴う過角化は用量依存的に発現頻度が高まるものの、その重症度及び経過を踏まえると、添付文書のその他の副作用の項において注意喚起を行うことにより管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の薬理作用を踏まえると、本剤投与時には過角化に関連する事象の発現が想定され、臨床試験においても用量依存的な発現頻度の増加が認められた。現時点で得られている臨床試験成績において、遅発性又は重篤な事象は認められていないことから、添付文書のその他の副作用の項における注意喚起を行うことで管理可能との申請者の説明は受入れ可能と考える。本剤投与時の過角化の発現に関しては、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、適宜医療現場に情報提供を行う必要がある。

7.R.3.4 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験の併合データにおける感染症の発現状況は、表 50 のとおりであり、本剤投与により感染症の発現リスクが増大する傾向は認められなかった。

表 50 感染症の発現状況
(安全性解析対象集団、INS1007-201 試験・INS1007-301 試験併合データ)

	本剤 25 mg 群 (663 例)	本剤 10 mg 群 (663 例)	プラセボ群 (648 例)
感染症	334 (50.4) 79.0	338 (51.0) 79.8	337 (52.0) 84.0
重篤な感染症	46 (6.9) 7.71	42 (6.3) 6.96	47 (7.3) 8.02
いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象			
COVID-19	120 (18.1) 21.6	92 (13.9) 16.1	89 (13.7) 16.1
上咽頭炎	38 (5.7) 6.4	49 (7.4) 8.2	46 (7.1) 8.0
尿路感染	35 (5.3) 5.9	30 (4.5) 4.9	37 (5.7) 6.4
副鼻腔炎	29 (4.4) 4.8	33 (5.0) 5.4	34 (5.2) 5.8
肺炎	27 (4.1) 4.5	26 (3.9) 4.3	31 (4.8) 5.2
上気道感染	25 (3.8) 4.1	29 (4.4) 4.8	20 (3.1) 3.4
インフルエンザ	10 (1.5) 1.6	27 (4.1) 4.4	26 (4.0) 4.4
気管支炎	9 (1.4) 1.5	9 (1.4) 1.5	15 (2.3) 2.5

上段：例数 (%)、下段：初回イベント発生までの総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

気管支拡張症患者はしばしば肺炎を引き起こすことから、申請者は、INS1007-201 試験及び INS1007-301 試験の併合データを用いて、スクリーニング時の緑膿菌の有無及び免疫不全に関連する基礎疾患又は病歴（糖尿病、免疫不全症、原発性線毛機能不全症等）の有無別、併用薬の有無別の肺炎の発現状況を評価した（表 51 及び表 52）。その結果、スクリーニング時の緑膿菌保菌あり／なしの集団及び免疫不全に関連する基礎疾患又は病歴なしの集団においては、本剤群における肺炎の発現率はプラセボ群の発現率を下回っており、本剤投与による肺炎の発現リスクの上昇は示唆されなかった。併用薬ありの患者において併用薬なしの患者よりも肺炎の発生がやや多い傾向はあったものの、本剤群とプラセボ群の発生割合は概ね同程度であった。免疫不全に関連する基礎疾患又は病歴ありの部分集団については、本剤 25 mg 群における肺炎の発現率はプラセボ群と比べて高かったものの、当該部分集団の各群において発現した肺炎はいずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。また、当該部分集団における免疫抑制に関連する有害事象（定義は 10 項参照）の発現割合は表 53 のとおりであり、プラセボと比較して本剤 25 mg 群において発現割合が高い傾向が認められたものの、副作用と判断された事象の発現割合は各群において概ね同程度であった。以上を踏まえ、免疫不全に関連する基礎疾患又は病歴ありの集団においても、本剤が患者の免疫機能をさらに低下させるとは考えにくく、当該集団において本剤の使用制限が必要な状況ではないことから、添付文書等における注意喚起は不要と考える。

表 51 背景因子別の肺炎の発現状況（安全性解析対象集団、INS1007-201 試験・INS1007-301 試験併合データ）

背景因子		本剤 25 mg 群 (663 例)	本剤 10 mg 群 (663 例)	プラセボ群 (648 例)
スクリーニング時の 緑膿菌保菌	あり	6.3 (2/332)	4.8 (1/332)	8.3 (27/324)
	なし	4.0 (13/331)	3.0 (10/331)	4.3 (14/324)
免疫不全に関連する 基礎疾患又は病歴	あり	6.5 (6/92)	2.0 (2/102)	4.0 (4/100)
	なし	4.5 (26/571)	3.9 (24/617)	6.0 (33/548)

% (例数)

表 52 併用薬別の肺炎の発現状況（安全性解析対象集団、INS1007-201 試験・INS1007-301 試験併合データ）

併用薬			本剤 25 mg 群 (663 例)	本剤 10 mg 群 (663 例)	プラセボ群 (648 例)
NTM 治療	フルオロキノロン系抗 菌薬	あり	7.2 (17/237)	8.2 (19/232)	10.9 (27/248)
		なし	3.5 (15/426)	1.2 (5/431)	2.5 (10/400)
	標準治療 ^{a)}	あり	0 (0/5)	0 (0/8)	16.7 (2/12)
		なし	4.9 (32/658)	3.7 (24/655)	5.5 (35/636)
	標準治療 ^{a)} 又はフルオ ロキノロン系抗菌薬	あり	7.1 (17/241)	8.1 (19/234)	10.8 (27/250)
		なし	3.6 (15/422)	1.2 (5/429)	2.5 (10/398)
マクロライド系抗菌薬		あり	7.6 (17/225)	4.3 (9/207)	8.8 (19/216)
		なし	3.4 (15/438)	3.3 (15/456)	4.2 (18/432)
閉塞性気道疾患に対する薬剤 ^{b)}		あり	5.1 (23/453)	3.6 (16/448)	6.7 (31/463)
		なし	4.3 (9/210)	3.7 (8/215)	3.2 (6/185)
降圧薬 ^{c)}		あり	5.7 (11/192)	2.4 (4/165)	4.6 (8/175)
		なし	4.5 (21/471)	4.0 (20/498)	6.1 (29/473)

% (例数)

a) アミカシン、リファンピシン、エタンブトール及びエタンブトール二塩酸塩

b) 気管支拡張薬等

c) アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬等

表 53 免疫不全に関連する基礎疾患又は病歴ありの集団における免疫抑制に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、INS1007-201 試験・INS1007-301 試験併合データ）

	本剤 25 mg 群 (108 例)	本剤 10 mg 群 (99 例)	プラセボ群 (101 例)
免疫抑制に関連する全有害事象	74 (68.5)	61 (61.6)	57 (56.4)
免疫抑制に関連する重篤な有害事象	14 (13.0)	9 (9.1)	9 (8.9)
免疫抑制に関連する副作用	2 (1.9)	2 (2.0)	2 (2.0)
いずれかの群で 2%以上に認められた免疫抑制に関連する有害事象 (PT)			
COVID-19	23 (21.3)	19 (19.2)	12 (11.9)
尿路感染	11 (10.2)	4 (4.0)	5 (5.0)
上咽頭炎	8 (7.4)	8 (8.1)	13 (12.9)
副鼻腔炎	6 (5.6)	6 (6.1)	9 (8.9)
肺炎	6 (5.6)	2 (2.0)	4 (4.0)
鼻炎	5 (4.6)	1 (1.0)	0
上気道感染	4 (3.7)	7 (7.1)	4 (4.0)
带状疱疹	4 (3.7)	1 (1.0)	0
口腔カンジダ症	3 (2.8)	4 (4.0)	3 (3.0)
インフルエンザ	3 (2.8)	4 (4.0)	2 (2.0)
急性副鼻腔炎	3 (2.8)	1 (1.0)	2 (2.0)
ウイルス感染	3 (2.8)	1 (1.0)	2 (2.0)
胃腸炎	3 (2.8)	1 (1.0)	0
耳感染	2 (1.9)	3 (3.0)	3 (3.0)
シェードモナス感染	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (3.0)
気管支炎	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)
コロナウイルス感染	1 (0.9)	3 (3.0)	1 (1.0)
ブドウ球菌感染	1 (0.9)	3 (3.0)	0
ヘモフィルス感染	1 (0.9)	2 (2.0)	3 (3.0)
感染による気管支拡張症の増悪	1 (0.9)	1 (1.0)	3 (3.0)
季節性アレルギー	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (2.0)
貧血	0	2 (2.0)	1 (1.0)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、本剤による感染症の発現リスクの明らかな増加傾向は認められていないものの、気管支拡張症は気道感染を繰り返す疾患であり、本剤投与時にも重篤な感染症が発現していること、本剤の作用機序から好中球機能に関連する免疫調節作用を介して感染症のリスクが増大する可能性は否定できないことを踏まえると、本剤投与時においても感染症の発現に十分注意する必要がある。

また、肺炎について、臨床試験における発現状況を踏まえると、緑膿菌保菌者においては、本剤投与により肺炎リスクが増大する傾向は認められていない。免疫不全に関連する基礎疾患又は病歴を有する

患者においては、本剤 25 mg 群でプラセボ群を上回る肺炎の発現割合が認められているものの、肺炎を発現した症例数は限られており、また、肺炎以外の免疫関連の有害事象について、一部の有害事象（COVID-19 及び尿路感染）を除き本剤 25 mg 群における発現割合はプラセボ群と概ね同程度又はそれ以下であること及び免疫抑制に関連する副作用の発現割合は各群において同程度であることを踏まえると、当該部分集団において本剤の使用制限を設けることは不要と考える。しかしながら、免疫不全に関連する基礎疾患又は病歴を有する患者において、免疫関連の全有害事象及び重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高いこと及び本剤の作用機序から好中球機能に関連する免疫調節作用を介して肺炎のリスクが増大する可能性を否定することは困難であることを踏まえ、肺炎を医薬品リスク管理計画における重要な潜在的リスクに設定した上で、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、適宜医療現場に情報提供を行う必要があると考える。

以上の 7.R.3.1～7.R.3.4 項における検討を踏まえ、機構は、本剤の NCFBE 患者における安全性について、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、NCFBE 患者における本剤の安全性上の重大な懸念は示されておらず、日本人部分集団の安全性情報からも、日本人 NCFBE 患者で特に留意すべき事象は示唆されていないことから、認められた有害事象は添付文書における注意喚起等を行うことで管理可能であると判断した。しかしながら、DPP1 阻害作用を有する薬剤はこれまでに承認されていないこと、本剤は NCFBE 患者に対して長期投与が想定される薬剤であり、本剤をより長期にわたって投与した際の薬理作用等に起因する副作用の発現リスクは現時点で明確ではないことから、製造販売後も引き続き本剤の安全性情報を収集し、得られた情報を適切に医療現場に情報提供するとともに、追加の安全対策の必要性を検討することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、NCFBE における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦において NCFBE の治療は、痰の咯出を促すための呼吸理学療法である気道クリアランス法を中心に吸入抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、喀痰調整薬等の薬物療法が組み合わされて行われる（1 項参照）。本剤はこれらの標準治療を行っても増悪を繰り返す患者を対象とした INS1007-301 試験において、現在の標準的な治療薬との併用下で増悪抑制効果及び呼吸機能の低下の抑制効果を示し、特段の安全性上の懸念は認められなかった。したがって、本剤は増悪を繰り返す NCFBE 患者に対して、現在の標準治療に上乘せして使用される薬剤であり、増悪を抑制し症状を軽減させる新たな治療選択肢になると考える。INS1007-301 試験においては、過去 12 カ月間の増悪回数が 18 歳以上では 2 回以上、12 歳以上 18 歳未満では 1 回以上の NCFBE 患者を対象としており、当該患者集団において本剤の有効性及び安全性の評価を行ったため、実臨床での本剤の投与対象についても、同様に過去 12 カ月の増悪回数が 18 歳以上では 2 回以上、12 歳以上 18 歳未満では 1 回以上の NCFBE 患者とすることが適切と考える。

なお、本邦における承認申請に当たっては、本邦において気管支拡張症という病名が広く使用されており、NCFBE の日本語表記についてコンセンサスが得られていないこと、本邦では嚢胞性線維症の患者は極めて少ないこと等を考慮し、申請効能・効果を「気管支拡張症」とし、添付文書の効能・効果に関連する注意において、嚢胞性線維症を伴う気管支拡張症患者には本剤を投与しない旨を注意喚起するこ

ととしていた。しかしながら、INS1007-301 試験の対象患者や、国内の専門書(気管支拡張症 Up to Date)、咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2025 等での NCFBE に係る記載等を踏まえ、効能・効果を申請効能・効果から変更し、「非嚢胞性線維症性気管支拡張症」(下線部追加)と設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された資料並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、本剤は増悪を繰り返す NCFBE 患者に対する新たな治療選択肢になると判断した。また、効能・効果について、国内のガイドライン等の NCFBE の日本語表記を踏まえて「非嚢胞性線維症性気管支拡張症」と設定することは可能と判断した。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 カ月間の増悪の発現回数が 1 回以上でも組入れが許容された 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こと等を踏まえると、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、その旨を添付文書の効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について以下のように考える。

NCFBE 患者を対象とした INS1007-301 試験において、本剤 25 mg 群及び本剤 10 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して有意な急性増悪の抑制効果を示し、本剤 25 mg 群と本剤 10 mg 群の PEx の年間発現率及び PEx が認められた患者数は同程度であった(7.R.2 項参照)。一方、肺機能の低下抑制効果及び呼吸器症状の改善効果については、本剤 25 mg 群において本剤 10 mg 群を上回る傾向が認められた。

また、本剤投与時に想定される有害事象である過角化については、本剤の用量依存的に発現率が増加する傾向が認められているものの、認められた事象は非重篤かつ軽度又は中等度であり、外用薬の投与により回復が認められている。その他の有害事象についても、現時点では本剤の安全性上の重大な懸念となるものは認められていない(7.R.3 項参照)。以上を踏まえ、本剤の用法・用量を、申請用法・用量のとおり、「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。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

現時点で得られている臨床試験成績からは、NCFBE 患者における本剤の安全性は許容可能であり、安全性上の重大な懸念は認められていない。したがって、通常的安全性監視活動においてシグナル検出及び副作用報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策を行い、新たな懸念が生じた場合に、製造販売後調査の可否を検討することが適切と考える。

機構は、7.R.3.4 項での検討において、免疫不全に関連する基礎疾患又は病歴を有する患者集団で本剤 25 mg 投与時にプラセボを上回る肺炎の発現が認められていること、本剤は新たな作用機序を有する新規の薬剤であり、日本人 NCFBE 患者における本剤の投与経験は限られていること、製造販売後に本剤は様々な背景疾患を有する NCFBE 患者に投与されることが想定され、背景疾患によって有害事象の発現状況が異なる可能性があること等を踏まえ、本剤の使用実態下の肺炎の発現状況を検討する製造販売後調査等を実施することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の NCFBE に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は NCFBE の治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、本剤の臨床的位置付け及び製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
呼吸器疾患の増悪（PE _x ）	以下の呼吸器感染症の徴候及び症状の3つ以上が48時間以上継続し、医師により抗菌薬の処方が必要と判断された場合（ただし、マクロライド系抗菌薬の長期投与を受けている患者において用量又は投与回数のみが調整された場合は、増悪の定義に該当しない）。 ・ 咳嗽の増加 ・ 喀痰量の増加又は喀痰の粘稠度の変化 ・ 膿性痰の増加 ・ 息切れの増加又は運動耐容能の低下 ・ 疲労又は倦怠感 ・ 喀血
重度の PE _x	抗菌薬の静脈内投与又は入院を要する PE _x
QOL-B 呼吸器症状ドメインスコア	NCFBE 患者の呼吸器症状、身体機能、日常役割の遂行、精神状態、社会的活動、活力、健康認識及び治療負担に関する QOL を評価するための患者報告アウトカム（Thorax 2015; 70: 12-20）のうち、呼吸器症状関連のドメインスコア。 呼吸器症状ドメインは9項目の質問から成り、各質問に1～4の4段階で回答する（質問32については00、0、1～4の6段階で回答し、00には1ポイントを割り当て、0は欠測として取り扱う）。ドメインスコアは以下の式により算出する（最大値100、最小値0、低値ほど症状が重い）。 $\text{ドメインスコア} = (9 \text{ つの質問に対する回答の平均値} - 1) / 3 \times 100$
気管支拡張症重症度指数	年齢（0、2、4又は6点）、BMI（0又は2点）、%FEV₁（0～3点）、過去2年間のPE_xによる入院（0又は5点）、過去1年間のPE_x発現回数（0又は2点）、Medical Research Council 呼吸困難スコア（0、2又は3点）、細菌の定着状況（0、1又は3点）及び画像診断による重症度（0又は1点）の8項目の点数の総和であり、点数が高いほど症状が重い。

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
申請者により定義された過角化	過角化症（HLT）、皮膚病変、剥脱性発疹、脂漏性角化症、湿疹及び掌蹠角皮症（LLT）並びに毛包毛包傍角化症（PT）
申請者により定義された歯肉障害／歯周病	歯肉障害（SMQ）、並びに歯周炎、口腔内痛、歯周破壊、歯周病及び歯周の炎症（PT）
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）
重篤な感染症	感染症のうち重篤な事象
肺炎	感染症のうち Pneumonia を含む PT
免疫抑制に関連する有害事象	感染症および寄生虫症（SOC）、免疫系障害（SOC）、血液およびリンパ系障害（SOC）及び良性、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）（SOC）、並びに重篤な細菌感染、ウイルス感染、真菌感染、日和見感染、悪性腫瘍、血液学的異常等の免疫機能障害に臨床的に関連する申請者により特定された PT（日和見感染、悪性腫瘍及び血液学的異常に関する SMQ で補完）

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 7 月 13 日

申請品目

[販 売 名]	ブリヌスプリ錠 25 mg
[一 般 名]	ブレンソカチブ水和物
[申 請 者]	インスメッド合同会社
[申請年月日]	令和 7 年 9 月 12 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は概ね専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 現時点では、気管支拡張症の概念は一部の専門家を除き十分理解されていない状況である。そのため、医療現場で本剤により恩恵を受けることが予想される患者に対して適切な投与がなされるよう、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、呼吸器疾患の増悪を繰り返すリスクについて臨床試験での定義に基づき明確に示す必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、本剤は、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旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性及び製造販売後の検討事項に対する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- NCFBE 患者では、呼吸機能の低下のみならず、全身状態の悪化により、体重減少等が生じる。特に本邦においては、本剤の臨床試験に組み入れられた患者と比べて BMI 低値の患者に本剤が投与される可能性があることから、有害事象の発現には十分に留意する必要がある。
- NCFBE 患者では肺 NTM 症を合併しやすく、当該患者では NTM 肺感染症のリスクが増大しやすい。また、肺 NTM 症を合併した NCFBE 患者は本剤の臨床試験では除外されていたことから、製造販

売後の調査等において、当該患者における本剤投与時の NTM 肺感染症及び肺炎のリスク並びにそれらの重症化の可能性に関して評価を行うことは重要である。

- 本剤の臨床試験において、日本人小児 NCFBE 患者は組み入れられず、当該患者に対する本剤の投与経験は得られていないことから、製造販売後の調査等において、小児患者を含め、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性に係る情報を収集することには意義がある。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 54 に示す安全性検討事項を設定した上で、表 55 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者に対し、一般使用成績調査の骨子（案）を提示するように求めた。

表 54 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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		

表 55 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 一般使用成績調査	該当なし	市販直後調査による情報提供

申請者は、以下のように説明した。

表 56 のとおり、成人及び 12 歳以上の小児 NCFBE 患者を対象に一般使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤投与時の安全性等について検討する。

表 56 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤投与時の安全性等の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	成人及び 12 歳以上の小児 NCFBE 患者
観察期間	52 週間
予定症例数	244 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	- 安全性検討事項：肺炎 - 患者背景（年齢、体重、性別、罹病期間、背景疾患、既往歴等） - 本剤の投与状況（投与期間、投与中止理由等） - 前治療薬、併用薬 - 有害事象 - 有効性（抗菌薬投与が必要な呼吸器疾患増悪の発現状況等）

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果を以下のよう整備し、以下の用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。

[効能・効果]

非嚢胞性線維症性気管支拡張症

(申請時より下線部追加)

[用法・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。

(申請時より変更なし)

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BAL	Bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BE	Bronchiectasis	気管支拡張症
BMI	Body mass index	体格指数
BSI	Bronchiectasis severity index	気管支拡張症重症度指数
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Caco-2	Human colonic adenocarcinoma	－
Cat	Cathepsin	カテプシン
CCL	C-C motif chemokine ligand	C-C モチーフケモカインリガンド
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CF	Cystic fibrosis	嚢胞性線維症
CFBE	Cystic fibrosis bronchiectasis	嚢胞性線維症性気管支拡張症
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	嚢胞性線維症膜貫通調節因子
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CL/F _{ss}	Apparent clearance at steady state	定常状態における見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CMQ	Custom MedDRA queries	MedDRA 個別対応検索式
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
C _{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CVID	Common variable immunodeficiency	分類不能型免疫不全症
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DPP1	Dipeptidyl peptidase 1	ジペプチジルペプチダーゼ 1
EC ₅₀	Half-maximal effective concentration	50%効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過速度
E _{max}	Maximal effect	最大効果
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
%FEV ₁	Percent predicted FEV ₁	FEV ₁ の予測正常値に対する割合

略語	英語	日本語
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GLDH	Glutamate dehydrogenase	グルタミン酸脱水素酵素
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HEK293	Human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎臓由来 293
hERG	Human ether-a-go-go related gene	—
HLT	High level terms	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ICH Q3A(R2) ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）
IHMA	International Health Management Associates	—
IL	Interleukin	インターロイキン
IR	Infrared spectrophotometry	赤外吸収スペクトル測定法
ITT	Intention to treat	—
k _a	First-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
LABA	Long-acting beta2 agonist	長時間作用性 β ₂ 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LLT	Lowest level terms	下層語
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion	多剤排出輸送体
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎臓
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed effects models for repeated measures	—
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NCFBE	Non-cystic fibrosis bronchiectasis	非嚢胞性線維症性気管支拡張症
NE	Neutrophil elastase	好中球エラスターゼ
NMR	Nuclear magnetic resonance spectroscopy	核磁気共鳴スペクトル測定法
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NSP	Neutrophil serine proteases	好中球セリンプロテアーゼ
NTM	Non-tuberculous mycobacteria	非結核性抗酸菌
NZW	New Zealand White	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app} A→B	Apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数

略語	英語	日本語
$P_{app\ B \rightarrow A}$	Basolateral-to-apical apparent permeability coefficient	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PAR	Proven acceptable range	立証された許容範囲
PBPK	Physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PEx	Pulmonary exacerbation	呼吸器疾患の増悪
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
pKd	—	平衡解離定数の負の対数
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR3	Proteinase 3	プロテイナーゼ 3
PT	Preferred terms	基本語
PTP	Press through packaging	—
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QOL	Quality of life	生活の質
QOL-B	Quality of life-bronchiectasis	気管支拡張症用 QOL 評価尺度
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-activity relationship	(定量的) 構造活性相関
QT	Time between the start of the Q wave and the end of the T wave	Q 波の始まりから T 波の終わりまでの時間
QTcF	QTc according to Fridericia's formula	Fridericia 式を用いた QTc
QTcR	Corrected QT interval	心拍数で補正された Q 波の始まりから T 波の終わりまでの時間間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SABA	Short-acting beta2 agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
SAMA	Short-acting muscarinic antagonist	短時間作用性抗コリン薬
SD	Sprague Dawley	—
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to maximum observed concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UV-A	Ultraviolet A	紫外線 A 波
UV-B	Ultraviolet B	紫外線 B 波
V_c/F	Apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V_p/F	Apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_{ss}/F	Apparent volume of distribution at steady state	定常状態における見かけの分布容積
V_z/F_{ss}	Apparent volume of distribution during the terminal phase at steady state	定常状態における終末相での見かけの分布容積
欧州呼吸器学会 ガイドライン	European Respiratory Society clinical practice guideline for the management of adult bronchiectasis (Eur Respir J 2025; 66: 2501126)	—

略語	英語	日本語
	European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis (Eur Respir J 2017; 50: 1700629)	
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ブリヌスプリ錠 10 mg、同錠 25 mg
本薬	—	ブレンソカチブ水和物