ブリヌスプリ錠 25 ㎎
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はインスメッド合同会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

インスメッド合同会社

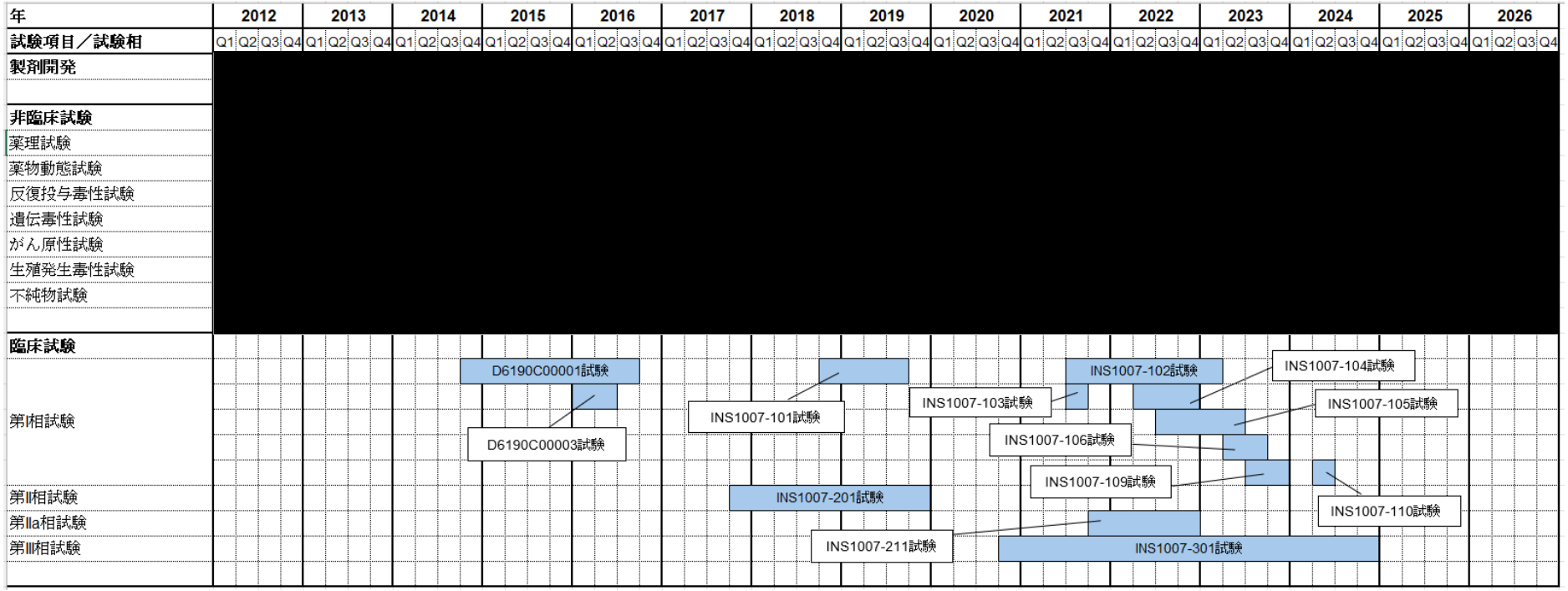
1.5.　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本剤（JAN：ブレンソカチブ水和物）は、低分子の可逆的経口ジペプチジルペプチダーゼ 1（DPP1）阻害剤である。AstraZeneca 社によって健康被験者を対象とした第 I 相試験での開発が行われていたが、Insmed Incorporated（本社：米国）は、2016 年 10 月、AstraZeneca 社と本剤に関する全世界での独占的ライセンス契約を締結した。以後、Insmed は気管支拡張症の治療を対象とした本剤のグローバル開発を主導している。本剤の開発の経緯は、Module 2.5 [1 項] 製品開発の根拠に記載のとおりである。また、製剤開発の経緯については、Module 2.7.1 [1.1 項] ブレンソカチブ製剤開発の概要に記載のとおりである。

開発の経緯図を図 1 に示す。

なお、当該申請は、[redacted]を検討している。

図 1:　　本剤に係る開発の経緯図



1.6. 外国における使用状況等に関する資料

2026 年 5 月現在、本剤は以下の国又は地域で承認されている。

米国：2025 年 8 月 12 日承認

欧州：2025 年 11 月 18 日承認

英国：2026 年 2 月 20 日承認

本項には以下資料を添付した。

米国添付文書の原文

欧州添付文書の原文

企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

Insmed

COMPANY CORE DATA SHEET

BRENSOCATIB

ORAL TABLETS

[redacted]

＊2頁から19頁まで未公開のため削除

The information in this document contains trade secrets and commercial information that are privileged or confidential. This document is not meant to be shared, disclosed, or distributed to external vendors or third parties. This is for internal distribution to relevant functions within the organization.

CONFIDENTIAL – DO NOT FORWARD

Confidential

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BRINSUPRI safely and effectively. See full prescribing information for BRINSUPRI.

BRINSUPRI™ (brensocatib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2025

----------INDICATIONS AND USAGE----------
BRINSUPRI is a dipeptidyl peptidase 1 (DPP1) inhibitor indicated for the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adult and pediatric patients 12 years of age and older. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
Recommended dosage: 10 mg or 25 mg orally once daily with or without food. (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 10 mg and 25 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
Dermatologic Adverse Reactions: Monitor for new rash or skin conditions and refer to dermatology for evaluation. (5.1)

Gingival and Periodontal Adverse Reactions: Gingival and periodontal adverse reactions can occur with BRINSUPRI use. Refer to the dental care services for regular dental checkups and advise patients to perform routine dental hygiene. (5.2)
Live Attenuated Vaccines: It is unknown whether administration of live attenuated vaccines during BRINSUPRI treatment will affect the safety or effectiveness of the vaccines. Avoid use of live attenuated vaccines. (5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (incidence ≥2%): upper respiratory tract infection, headache, rash, dry skin, hyperkeratosis, hypertension. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Insmed Incorporated at 1-844-4-INSMED or FDA at 1-800-FDA-1088 or https://www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 08/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Dermatologic Adverse Reactions
5.2 Gingival and Periodontal Adverse Reactions
5.3 Live Attenuated Vaccines
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

BRINSUPRI is indicated for the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB) in adult and pediatric patients 12 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of BRINSUPRI is as follows:

- 10 mg orally once daily with or without food

or

- 25 mg orally once daily with or without food

Missed Dose(s)

Patients who miss a dose should take the next dose at their regular time the next day. Do not double the dose to make up for the missed dose.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets:

- 10 mg, brown, round, film-coated tablets debossed with “10” on one side and “BRE” on the other
- 25 mg, gray, round, film-coated tablets debossed with “25” on one side and “BRE” on the other

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Dermatologic Adverse Reactions

Treatment with BRINSUPRI is associated with an increase in dermatologic adverse reactions, including rash, dry skin, and hyperkeratosis *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Monitor patients for development of new rashes or skin conditions and refer patients to a dermatologist for evaluation of new dermatologic findings.

5.2 Gingival and Periodontal Adverse Reactions

Treatment with BRINSUPRI is associated with an increase in gingival and periodontal adverse reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Refer patients to dental care services

for regular dental checkups while taking BRINSUPRI. Advise patients to perform routine dental hygiene.

5.3 Live Attenuated Vaccines

The concomitant use of BRINSUPRI and live attenuated vaccines has not been evaluated. It is unknown whether administration of live attenuated vaccines during BRINSUPRI treatment will affect the safety or effectiveness of these vaccines. The use of live attenuated vaccines should be avoided in patients receiving BRINSUPRI.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Dermatologic Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Gingival and Periodontal Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety data below reflect the safety of BRINSUPRI in adult and pediatric patients aged 12 years and older with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB). A total of 1721 patients with NCFB were randomized in a double-blind, placebo-controlled clinical trial of 52 weeks duration (ASPEN) *[see Clinical Studies (14)].* The safety of BRINSUPRI was based on data from 1719 adult and pediatric patients aged 12 years and older who received at least one dose of BRINSUPRI or placebo. A total of 1156 patients received at least one dose of BRINSUPRI 10 mg or 25 mg orally once daily.

Table 1 shows the adverse reactions occurring at an incidence of ≥2% and higher in BRINSUPRI-treated patients compared to placebo in the safety population from ASPEN.

Table 1 Adverse Reactions with BRINSUPRI with an Incidence of ≥2% and More Common than Placebo in ASPEN

Adverse Reaction	Placebo (N=563) n (%)	BRINSUPRI 10 mg QD (N=582) n (%)	BRINSUPRI 25 mg QD (N=574) n (%)
Upper respiratory tract infection[1]	141 (25)	157 (27)	169 (29)
Headache	39 (7)	39 (7)	49 (9)
Rash[2]	22 (4)	25 (4)	35 (6)
Dry skin[3]	8 (1)	17 (3)	25 (4)
Hyperkeratosis[4]	5 (1)	8 (1)	16 (3)
Hypertension	17 (3)	28 (5)	13 (2)

[1] Upper respiratory tract infection includes coronavirus infection, COVID-19, influenza, upper respiratory tract infection, viral infection, and viral upper respiratory tract infection.
[2] Rash includes rash, rash maculo-papular, rash pruritic, rash erythematous, dermatitis, and erythema.
[3] Dry skin includes dry skin, chapped lips, cheilitis, lip dry, skin exfoliation, skin fissures, xeroderma, and xerosis.
[4] Hyperkeratosis includes hyperkeratosis, palmoplantar keratoderma, and skin hypertrophy.

Adverse Reactions in WILLOW

A total of 256 adult patients with NCFB were randomized in the 24-week, double-blind, placebo-controlled clinical trial (WILLOW). Of those randomized, 255 adult patients received BRINSUPRI 10 mg, BRINSUPRI 25 mg, or placebo, which consisted of 170 adults treated with at least one dose of BRINSUPRI 10 mg or 25 mg orally once daily. The safety profile for adult patients with NCFB in WILLOW was generally similar to ASPEN, with the exception of a higher incidence of gingival and periodontal adverse reactions. The incidence of gingival and periodontal adverse reactions in WILLOW among patients treated with BRINSUPRI 10 mg and 25 mg were 9.9% and 10.1%, respectively, compared to 2.4% in placebo-treated patients.

Less Common Adverse Reactions

Liver Function Test Elevations

In ASPEN, there was an increase from baseline in average ALT, AST, and alkaline phosphatase levels at all time points from Week 4 through Week 56 in both BRINSUPRI 10 mg and 25 mg arms compared to placebo. The incidence of ALT >3X upper limit of normal (ULN) was 0%, 1.2%, and 0.9%, in patients treated with placebo and BRINSUPRI 10 mg and 25 mg, respectively. The incidence of AST >3X ULN was 0.2%, 0.3%, and 0.5% in patients treated with placebo and BRINSUPRI 10 mg and 25 mg, respectively. The incidence of alkaline phosphatase >1.5X ULN was 2.5%, 4.1%, and 4.0% in patients treated with placebo and BRINSUPRI 10 mg and 25 mg, respectively.

Skin Cancers

In ASPEN, the incidence of skin cancers among patients treated with BRINSUPRI 10 mg and 25 mg was 0.5% and 1.9%, respectively, compared to 1.1% in placebo-treated patients.

Alopecia

In ASPEN, the incidence of alopecia among patients treated with BRINSUPRI 10 mg and 25 mg was 1.5% and 1.6%, respectively, compared to 0.4% in placebo-treated patients.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on BRINSUPRI use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes.

In animal embryo fetal development (EFD) studies, oral administration of brensocatib to pregnant rats during organogenesis at maternal exposures 128 times the maximum recommended human dose (MRHD) on an AUC basis was associated with malformations. Oral administration of brensocatib to pregnant rabbits during organogenesis demonstrated no adverse developmental effects at doses that produced maternal exposures up to 20 times the MRHD. No adverse development effects were observed after oral administration of brensocatib to pregnant rats from the period of organogenesis through lactation at doses that produced maternal exposures 17 times the MRHD on an AUC basis *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In a rat fertility and EFD study, brensocatib was administered at oral doses of 3, 20, and 100 mg/kg/day to female rats 2 weeks prior to mating, during mating, and through organogenesis until gestation Day 16. The malformation of bent scapula was observed at a maternal dose of 100 mg/kg/day (128 times the MRHD on an AUC basis). There were no adverse findings at maternal oral doses of 20 mg/kg/day (42 times the MRHD on an AUC basis). In a rabbit EFD study, brensocatib was administered at oral doses of 5, 15, or 50 mg/kg/day from gestation Days 7 to 19, a period that covers implantation

and major organogenesis. Brensocatib was not associated with adverse effects on the fetus at maternal exposures up to 20 times the MRHD on an AUC basis. Maternal toxicity as indicated by reductions in body weight gain and food consumption was noted at maternal doses of 15 mg/kg/day and greater (greater than 5 times the MRHD on an AUC basis). In a pre- and postnatal development study, oral administration of brensocatib to pregnant rats at doses of 3, 9, or 20 mg/kg/day from gestation Day 6 through lactation Day 20 resulted in no adverse developmental effects in pups at maternal doses up to 20 mg/kg/day (17 times the MRHD on an AUC basis).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of brensocatib and/or its metabolite(s) in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BRINSUPRI and any potential adverse effects on the breastfed child from BRINSUPRI or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of BRINSUPRI for the treatment of NCFB have been established in pediatric patients aged 12 years and older. Use of BRINSUPRI for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled trial (ASPEN), which enrolled 41 pediatric patients aged 12 years and older, and additional pharmacokinetic data in pediatric patients aged 12 to 17 years *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)]*.

Common adverse reactions in pediatric patients aged 12 years and older enrolled in ASPEN were consistent with those in adults *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The safety and effectiveness of BRINSUPRI have not been established in pediatric patients younger than 12 years of age.

8.5 Geriatric Use

There were 988 patients 65 years of age and older in the clinical studies for non-cystic fibrosis bronchiectasis *[see Clinical Studies (14)]*. Of the total number of BRINSUPRI-treated patients in these studies, 676 (51%) were 65 years of age and older while 201 (15%) were 75 years of age and older. No observed differences in safety and/or effectiveness in geriatric patients compared to younger adult patients *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

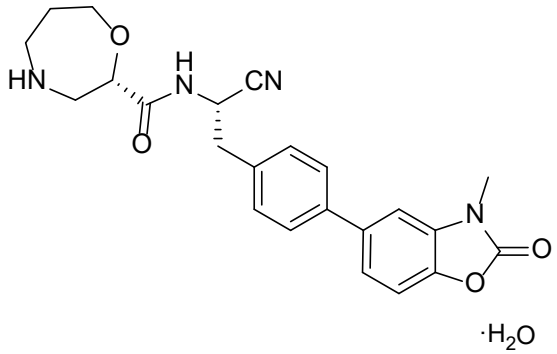
10 OVERDOSAGE

Consider contacting the Poison Help line (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for overdose management recommendations.

11 DESCRIPTION

BRINSUPRI (brensocatib) is a dipeptidyl peptidase 1 (DPP1) inhibitor.

The chemical name for the active ingredient brensocatib monohydrate is (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]ethyl}-1,4-oxazepane-2-carboxamide monohydrate with a chemical formula of $C_{23}H_{24}N_4O_4 \cdot H_2O$ which corresponds to a molecular weight of 438.48 g/mol. Its structural formula is:



Brensocatib monohydrate drug substance is a white to off-white solid powder. It is slightly soluble at pH 1.2, freely soluble at pH 4.5, and very slightly soluble at pH 6.8 of aqueous media. It is also soluble in acetonitrile and sparingly soluble in ethanol.

BRINSUPRI tablets are available for oral administration in strengths of 10 mg and 25 mg brensocatib with the following inactive ingredients: dibasic calcium phosphate dihydrate, glyceryl dibehenate, microcrystalline cellulose, silicon dioxide, and sodium starch glycolate. The film coating contains ferrosoferric oxide/black iron oxide, iron oxide yellow, and iron oxide red (10 mg) or ferrosoferric oxide/black iron oxide (25 mg), macrogol/PEG, polyvinyl alcohol-partially hydrolyzed, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Brensocatib is a competitive, reversible inhibitor of dipeptidyl peptidase 1 (DPP1). DPP1 activates pro-inflammatory neutrophil serine proteases (NSPs) during neutrophil maturation in the bone marrow. Activated NSPs are implicated in the pathogenesis of neutrophil-mediated NCFB inflammation. In cell-based assays, DPP1 inhibition by brensocatib reduces the activity of NSPs including neutrophil elastase, cathepsin G, and proteinase 3.

12.2 Pharmacodynamics

Brensocatib prevents the activation of NSPs via DPP1 inhibition resulting in decreases in NSP activity in patients. In exploratory assays, brensocatib was associated with dose-dependent reductions in NSP activity in patients with NCFB.

Cardiac Electrophysiology

At concentrations approximately 2 times the steady state peak concentration of the maximum recommended daily dose of brensocatib in adult and adolescents with NCFB, clinically significant QTc interval prolongation was not observed.

12.3 Pharmacokinetics

Following once daily administration of brensocatib 10 mg, the estimated geometric mean (CV%) C_{max} is 85.4 ng/mL (33%) and AUC_{tau} is 1360 ng*h/mL (41%). Following once daily administration of brensocatib 25 mg, the estimated geometric mean (CV%) C_{max} is 259 ng/mL (31%) and AUC_{tau} is 4060 ng*h/mL (39%).

Brensocatib C_{max} and AUC_{tau} increase in a greater than dose proportional manner between doses of 10 mg and 1.6 times the highest recommended dose. Between doses of 10 mg and 1.6 times the highest recommended dose brensocatib once daily, brensocatib geometric mean steady state C_{max} increased by 5.1-fold and AUC_{tau} increased by 5.3-fold. In healthy subjects, at steady state, C_{max} increased by about 1.5-fold and AUC_{tau} increased by about 2-fold when compared to those observed following a single dose.

No clinically relevant differences in brensocatib pharmacokinetics were observed between healthy subjects and patients with NCFB.

Absorption

The absolute oral bioavailability of brensocatib has not been studied in humans. Based on data from a mass balance study in healthy subjects, the oral absorption of brensocatib in humans is greater than 80%. Following a single dose of 10 mg or 25 mg brensocatib, the median (min, max) time to maximum plasma concentration (T_{max}) is 1.0-1.4 hours (0.5, 3.0 hours).

Effect of Food

No clinically relevant differences in brensocatib pharmacokinetics were observed following administration of brensocatib with a high-fat meal (990 calories, 52% fat).

Distribution

Following once daily administration of 10 mg or 25 mg brensocatib in patients with NCFB, the estimated volume of distribution at steady state ranged from 126 to 138 L. The protein binding of brensocatib in human plasma was 87.2%.

Elimination

Following a single oral administration of brensocatib at 10 mg or 25 mg in healthy subjects, the elimination half-life ranged from 25 to 39 hours and the apparent oral clearance ranged from 6.4 to 10.7 L/hour.

Metabolism

Brensocatib is primarily metabolized by CYP3A and to a lesser extent by CYP2C8 and CYP2D6. Brensocatib accounted for 16.2% of the total radioactivity in plasma. One major circulating metabolite, thiocyanate, was identified in plasma and accounted for 51% of the total radioactivity AUC following administration of a radio-labeled brensocatib dose. In patients with NCFB at recommended doses of brensocatib, no clinically meaningful changes of plasma thiocyanate from baseline were observed.

Excretion

Following administration of a single oral dose of radiolabeled brensocatib 1.6 times the highest recommended dose to healthy subjects, 54.2% of dose was recovered in urine (22.8% as unchanged brensocatib) and 28.3% of dose was recovered in feces (2.4% as unchanged brensocatib).

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of brensocatib were observed based on age (12 to 85 years), sex, race (72% White, 6% Black, and 12% Asian), or body weight (32 to 155 kg).

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of brensocatib were observed based on mild, moderate, or severe renal impairment (eGFR 15-89 mL/min/1.73 m^2); or mild, moderate, or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B, or C).

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Strong CYP3A4 and P-gp Inhibitors: Brensocatib C_{max} increased by 68% and AUC increased by 55% following concomitant administration with clarithromycin (a strong CYP3A4 and P-gp inhibitor) 500 mg twice daily for 6 days.

Moderate CYP3A4 and P-gp Inhibitors: Brensocatib C_{max} increased by 53% and AUC increased by 32% following concomitant administration with verapamil (a moderate CYP3A4 and P-gp inhibitor) 240 mg once daily for 5 days.

Strong CYP3A4 Inducers: Brensocatib C_{max} decreased by 15% and AUC decreased by 33% following concomitant administration with rifampin (a strong CYP3A4 inducer) 600 mg once daily for 9 days.

Acid-Reducing Agents: Brensocatib C_{max} and AUC were unchanged following concomitant administration with esomeprazole (a proton-pump inhibitor) 40 mg once daily for 4 days.

CYP3A4 Substrates: No clinically significant differences in the pharmacokinetics of midazolam (a sensitive CYP3A4 substrate) are predicted when used concomitantly with brensocatib.

In Vitro Studies

CYP450 Enzymes: Brensocatib is a substrate of CYP3A. Brensocatib does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A. Brensocatib is a weak CYP3A inducer, but not an inducer of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, or CYP2C19.

Transporter Systems: Brensocatib is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP), but is not a substrate of MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, and OCT2. Brensocatib is an inhibitor of BCRP, OATP1B, MATE1, and MATE2-K, but is not an inhibitor of P-gp, OAT1, OCT2, OAT3, or OATP1B3.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

A two-year study in Han Wistar rats and a 6-month study in Tg.rasH2 transgenic mice were conducted to assess the carcinogenic potential of brensocatib. No evidence of tumorigenicity was observed in male or female rats at an exposure approximately 56 times the MRHD on an AUC basis. No evidence of tumorigenicity was observed in male and female Tg.rasH2 mice at oral doses up to 50 mg/kg/day, the highest dose tested. Brensocatib was negative for genotoxicity in the following assays: *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay, *in vitro* mouse lymphoma mutation assay, and *in vivo* micronucleus assay in rats.

Oral administration of brensocatib to male and female rats at up to 50 and 100 mg/kg/day, respectively, had no adverse effects on fertility and reproductive performance indices (150 and 231 times the MRHD on an AUC basis, respectively).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of BRINSUPRI was evaluated in two randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, multinational clinical trials (ASPEN [NCT04594369] and WILLOW [NCT03218917]).

ASPEN was a 52-week trial that included 1721 adult and pediatric patients 12 years of age and older with NCFB (1680 adults and 41 pediatric patients 12 years of age to less than 18 years of age) who were randomized to BRINSUPRI 10 mg (n=583), BRINSUPRI 25 mg (n=575), or placebo (n=563) administered orally once daily.

WILLOW was a 24-week trial that included 256 adult patients with NCFB who were randomized to BRINSUPRI 10 mg (n=82), BRINSUPRI 25 mg (n=87), or placebo (n=87) administered orally once daily.

In both ASPEN and WILLOW, all adult patients had a history of confirmed NCFB by chest computed tomography with at least 2 documented pulmonary exacerbations (PEx) prior to screening in the past 12 months. In ASPEN, pediatric patients 12 years of age and older had at least one PEx in the prior 12 months.

Demographics and baseline characteristics of patients in ASPEN and WILLOW are provided in Table 2.

Table 2 Demographics and Baseline Characteristics of Patients in ASPEN and WILLOW

	ASPEN (N=1721)	WILLOW (N=256)
Age (years), mean (SD)	60 (16)	64 (12)
Female n (%)	1107 (64)	174 (68)
White n (%)	1266 (74)	225 (88)
Black or African American n (%)	10 (1)	4 (2)
Asian n (%)	191 (11)	23 (9)
Hispanic or Latino n (%)	511 (30)	6 (2)
≥3 PEx in prior 12 months n (%)	502 (29)	84 (33)
Former smoker n (%)	510 (30)	86 (34)
ppFEV$_1$ post-bronchodilator, mean (SD)	74 (23)	68 (24)
Sputum positive for *Pseudomonas aeruginosa* n (%)	607 (35)	89 (35)
Chronic macrolide therapy n (%)	329 (19)	40 (16)

Abbreviations: N, number of patients in the intent-to-treat analysis set; n, number of patients; PEx, pulmonary exacerbations; pp, percent predicted; FEV$_1$, forced expiratory volume in 1 second; SD, standard deviation

ASPEN

The primary efficacy endpoint in ASPEN was the annualized rate of PEx over the 52-week treatment period.

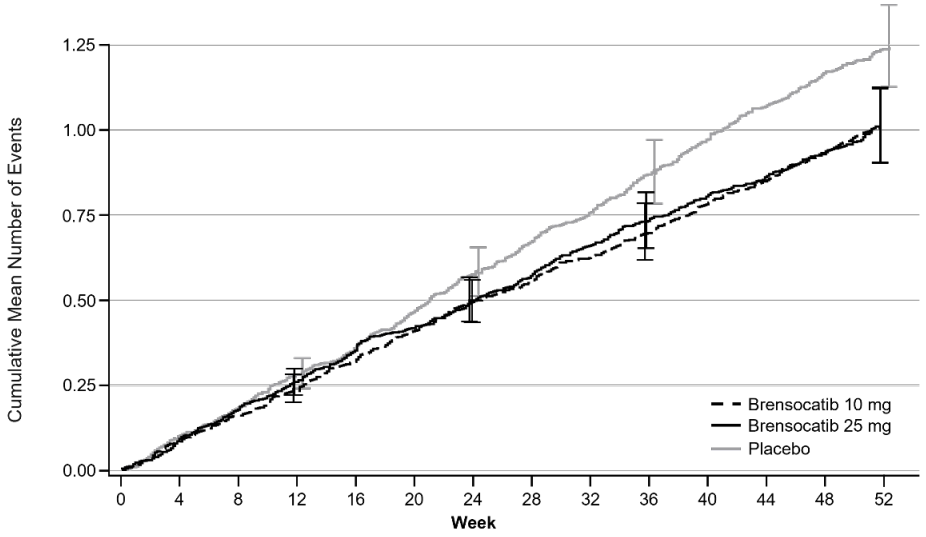
Pulmonary exacerbations were defined as worsening of 3 or more of the following major symptoms over 48 hours: increased cough, increased sputum volume or change in sputum consistency, increased sputum purulence, increased breathlessness, decreased exercise tolerance, fatigue and/or malaise, and hemoptysis, resulting in a healthcare provider's decision to prescribe systemic antibiotics. Pulmonary exacerbations were considered severe if requiring treatment with intravenous antibacterial drugs and/or resulted in hospitalization.

Treatment with BRINSUPRI 10 mg or 25 mg in patients with NCFB demonstrated reductions in the mean rate of PEx over 52 weeks compared with placebo (Figure 1). Table 3 provides the results of the annualized rate of PEx, and the results of the key secondary endpoints in ASPEN of time to first PEx, proportion of patients remaining exacerbation free throughout the 52-week treatment period, annualized rate of severe PEx, and the change from baseline in post-bronchodilator FEV$_1$.

Table 3 Primary and Key Secondary Efficacy Analyses of Pulmonary Exacerbations and FEV_1 Over 52 Weeks in ASPEN

	Placebo (N=563)	BRINSUPRI 10 mg (N=583)	BRINSUPRI 25 mg (N=575)
Annualized Rate of PEx	1.29	1.02	1.04
Rate Ratio (95% CI)	--	0.79 (0.68, 0.92)	0.81 (0.69, 0.94)
Median Time to First PEx (weeks)	36.71	49.00	50.71
Hazard Ratio (95% CI)	--	0.81 (0.70, 0.95)	0.83 (0.70, 0.97)
Proportion of Patients that were PEx Free at Week 52 (%)	40.3	48.5	48.5
Odds Ratio (95% CI)	--	1.41 (1.11, 1.81)	1.40 (1.10, 1.79)
Annualized Rate of Severe PEx	0.19	0.14	0.14
Rate Ratio (95% CI)	--	0.74 (0.51, 1.09)	0.74 (0.52, 1.06)
LS Mean Change from Baseline in Post-Bronchodilator FEV_1 (mL) at Week 52	-62	-50	-24
Difference vs Placebo (95% CI)	--	11 (-14, 37)	38 (11, 65)
Abbreviations: FEV_1, forced expiratory volume in 1 second; LS, least squares; PEx, pulmonary exacerbation			

Figure 1 Cumulative Mean Number of Pulmonary Exacerbations through Week 52



WILLOW

The primary efficacy endpoint in WILLOW was the time to first PEx over the 24-week treatment period. The time to first PEx was longer for patients receiving BRINSUPRI 10 mg and 25 mg compared to placebo (hazard ratio BRINSUPRI 10 mg and 25 mg versus placebo; 0.58 and 0.62, respectively; 95% CI: 0.35 to 0.95 and 0.38 to 0.99, respectively).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BRINSUPRI (brensocatib) tablets are supplied as described in Table 4:

Table 4 BRINSUPRI Tablets and Package Configuration

Strength	Tablet Description	Package Configuration	NDC
10 mg	brown, round, film-coated tablets debossed with “10” on one side and “BRE” on the other	bottles of 30 tablets	71558-001-30
25 mg	gray, round, film-coated tablets debossed with “25” on one side and “BRE” on the other	bottles of 30 tablets	71558-002-30

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Store in original container.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Dermatologic Adverse Reactions

Inform patients that BRINSUPRI is associated with a risk of adverse skin reactions including rash, dry skin, and hyperkeratosis. Advise patients to monitor their skin and report any new rash or skin condition *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Gingival and Periodontal Adverse Reactions

Inform patients that BRINSUPRI is associated with a risk of gingival and periodontal adverse reactions. Advise patients to have regular dental checkups while taking

BRINSUPRI. Advise patients to perform routine dental hygiene *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Live Attenuated Vaccines

Instruct patients to inform the healthcare provider that they are taking BRINSUPRI prior to a potential vaccination *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Manufactured for:
Insmed Incorporated
Bridgewater, NJ 08807

© Insmed Incorporated 2025
BRINSUPRI and Insmed are trademarks of Insmed Incorporated.
For patent information: https://insmed.com/program-patents/
For more information, go to www.BRINSUPRI.com or call 1-844-4-INSMED (1-844-446-7633).

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Brinsupri 25 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 25 mg of brensocatib (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)
Grey, approximately 9 mm diameter round tablet debossed with “25” on one side and “BRE” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Brinsupri is indicated for the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB) in patients 12 years of age and older with two or more exacerbations in the prior 12 months.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose is 25 mg orally once daily with or without food.

Missed dose
Patients who miss a dose should take the next dose at their regular time the next day. Patients should not double the dose to make up for the missed dose.

Special populations

Elderly
No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2).

Renal and hepatic impairment
No dose adjustment is required for patients with renal or hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Brinsupri in children younger than 12 years of age have not yet been established. No data are available.

Method of administration

For oral use.

This medicinal product should be taken once daily with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Fungal infections

In clinical studies, fungal infections, mainly candida-related, indicative of immunosuppression (i.e., oral candidiasis, oesophageal candidiasis, oropharyngeal candidiasis, fungal bronchitis) and isolated cases of Aspergillus infections, were more frequent with brensocatib 25 mg (1.5%) compared to placebo (1.1%).

Immunocompromised patients

The safety of brensocatib has not been established in immunocompromised patients. Caution is advised when using brensocatib in patients with moderate to severe neutropenia (absolute neutrophil count [ANC] < 1,000/mm³).

Vaccinations

The concomitant use of brensocatib and live attenuated vaccines has not been evaluated. The use of live attenuated vaccines should be avoided in patients receiving brensocatib.

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In vitro studies are inconclusive regarding the potential of brensocatib to induce CYP2B6 and CYP3A4 (see section 5.2). *In vivo* induction cannot be excluded. Co-administration with CYP3A4 substrates used in bronchiectasis (e.g. inhaled corticosteroids, macrolide antibiotics or inhaled bronchodilators such as salmeterol or vilanterol) may result in decreased plasma concentrations and reduced therapeutic effect. Adjustment of the concomitant treatment may be considered if efficacy is reduced.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of brensocatib in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Brinsupri is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether brensocatib or its metabolites are excreted in human milk. Available data in animals have suggested excretion of brensocatib in milk (see section 5.3).

A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from brensocatib therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no fertility data in humans. Animal studies indicate no impact on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Brinsupri has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions are headache (9.2%), hyperkeratosis (5.9%), dermatitis (4.2%), rash (4.1%), upper respiratory tract infections (3.9%), and dry skin (3.0%).

Tabulated list of adverse reactions

The safety of brensocatib was evaluated on the pooled safety population from two placebo-controlled clinical trials, ASPEN and WILLOW, which consisted of 1 326 adult and 41 adolescent patients 12 years of age and older with NCFB who received at least one dose of brensocatib for up to 52 weeks.

The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), very rare (< 1/10 000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations	Common	Upper respiratory tract infection Gastroenteritis
Nervous system disorders	Common	Headache
Gastrointestinal disorders	Common	Gingival disorder Periodontal disease
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Hyperkeratosis* Rash Dry skin Dermatitis Skin exfoliation Alopecia

* See ‘Description of selected adverse reactions’ below.

Description of selected adverse reactions

Hyperkeratosis
In the pooled safety population, hyperkeratosis (including skin lesion, keratosis pilaris, exfoliative rash and seborrheic keratosis) was reported more frequently with brensocatib 25 mg than placebo (5.9% vs 3.1%). All events were of mild or moderate severity.

Paediatric population

The safety assessment in adolescents aged 12 to 17 with NCFB is based on 41 subjects exposed to brensocatib in the 52-week Phase 3 ASPEN trial (see section 5.1). The safety profile in these adolescents was similar to that observed in adults.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Doses of up to 120 mg, given as a single dose, did not have evidence of dose-related toxicities.

There is no specific treatment for an overdose with brensocatib. If an overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: not yet assigned, ATC code: not yet assigned

Mechanism of action

Brensocatib is a competitive and reversible inhibitor of dipeptidyl peptidase 1 (DPP1). DPP1 activates pro-inflammatory neutrophil serine proteases (NSPs) during neutrophil maturation in the bone marrow. Brensocatib reduces the activity of NSPs implicated in the pathogenesis of bronchiectasis, including neutrophil elastase, cathepsin G and proteinase 3.

Pharmacodynamic effects

At 5 times the maximum recommended daily dose of brensocatib, there was no effect on QTc prolongation.

Clinical efficacy

The efficacy of brensocatib was assessed in a Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, multinational trial (ASPEN) with a total of 1 721 patients 12 years of age and older with NCFB (1 680 adults and 41 adolescents).

All patients were randomised to one of two doses of brensocatib (25 mg: n = 575; 10 mg: n = 583) or placebo (n = 563), administered once daily for 52 weeks.

All adult patients enrolled had a history of confirmed NCFB by chest computed tomography with at least 2 documented pulmonary exacerbations prior screening in the past 12 months. Adolescent

patients had at least one pulmonary exacerbation in the prior 12 months. A qualifying exacerbation was defined by the need for a physician-prescribed course of systemic antibiotics for signs and symptoms of respiratory infection.

Demographics and baseline characteristics of ASPEN are provided in Table 2.

Table 2: Demographics and baseline characteristics of patients in ASPEN

	ASPEN (N = 1 721)
Age (years), mean (SD)	60 (16)
Female n (%)	1 107 (64)
White n (%)	1 266 (74)
Black or African American n (%)	10 (1)
Asian n (%)	191 (11)
Hispanic or Latino n (%)	511 (30)
≥ 3 PEx in prior 12 months n (%)	502 (29)
Former smoker n (%)	510 (30)
ppFEV_1 post-bronchodilator, mean (SD)	74 (23)
Sputum positive for *Pseudomonas aeruginosa* n (%)	607 (35)
Chronic macrolide therapy n (%)	329 (19)

N = number of patients in the intent-to-treat analysis set; n = number of patients; PEx = pulmonary exacerbations; pp = percent predicted; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; SD = standard deviation

Exacerbations
The primary efficacy endpoint in ASPEN was the annualised rate of pulmonary exacerbations (PEx) over the 52-week treatment period.

Pulmonary exacerbations were defined as worsening of 3 or more major symptoms over 48 hours with increase in cough, sputum volume, sputum purulence or increased breathlessness or decreased exercise tolerance and fatigue and/or malaise and, haemoptysis, resulting in a healthcare provider's decision to prescribe systemic antibiotics. Pulmonary exacerbations were considered as severe if requiring treatment with intravenous antibiotics and/or resulted in hospitalisation.

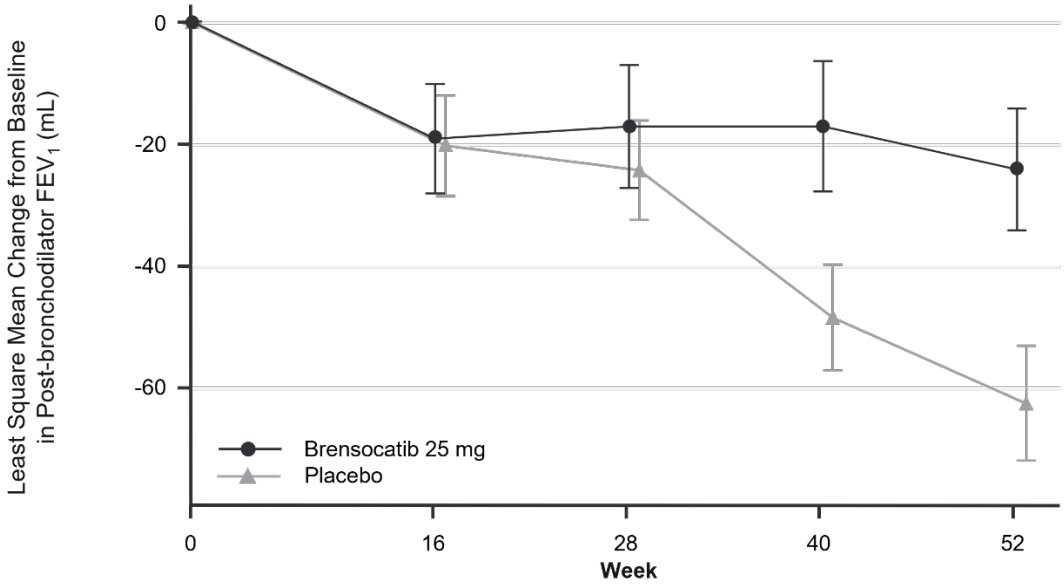
In ASPEN, treatment with 25 mg of brensocatib in patients with NCFB demonstrated significant reductions in the annualised rate of pulmonary exacerbations compared with placebo. Key results are shown in Table 3.

Table 3: Exacerbations endpoints over 52 weeks in ASPEN

	Brensocatib 25 mg (N = 575)	**Placebo (N = 563)**	
Annualised rate of PEx	1.04	1.29	Rate ratio (95% CI): 0.81 (0.69, 0.94)
Median time to first PEx (weeks)	50.71	36.71	Hazard ratio (95% CI): 0.83 (0.70, 0.97)
Proportion of patients that were exacerbation free at week 52 (%)	48.5	40.3	Odds ratio (95% CI): 1.40 (1.10, 1.79)

Lung function
Change from baseline in post-bronchodilator FEV_1 was assessed as a secondary endpoint. A dose of brensocatib 25 mg significantly reduced FEV_1 decline in comparison to placebo at week 52 (Least Squares mean difference 38; 95% CI: 11, 65) (Figure 1).

Figure 1: LS mean change (SE) from baseline in post-bronchodilator FEV_1 (mL) over time



Paediatric population (adolescents)

In the pivotal 52-week study, 41 adolescents (12 to < 18 years) were randomised to brensocatib 25 mg once daily, brensocatib 10 mg once daily or placebo. The adolescent subgroup was small and the study was not powered for efficacy in adolescents; confidence intervals were wide and results are inconclusive. Trends towards fewer pulmonary exacerbations and positive changes in post-bronchodilator FEV_1 were observed with 25 mg brensocatib versus placebo. Safety and pharmacokinetic data in adolescents were generally consistent with adults (see sections 4.8 and 5.2).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Brinsupri in one or more subsets of the paediatric population in NCFB (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The absolute oral bioavailability of brensocatib has not been studied in humans. Brensocatib is rapidly absorbed after oral administration. T_{max} for tablets is approximately 1 hour in patients. Brensocatib oral absorption is not affected by food intake. Co-administration with a high fat meal delayed the time to reach peak concentration by 0.75 hours, however, the extent of brensocatib absorption remained the same.

Distribution

After oral administration, the volume of distribution at steady state was 126-138 L (CV: 22.4-23.3%) in adult patients and 71.3-83.6 L (CV: 19.9-26.3%) in adolescents with NCFB. The protein binding of brensocatib to human plasma was 82.2%-87.2%.

Biotransformation

Brensocatib undergoes metabolism primarily by CYP3A. Brensocatib accounted for 16.2% of the total radioactivity in plasma. Only one major circulating metabolite, thiocyanate, was detected in plasma. Thiocyanate is an endogenous compound, and clinical data showed that thiocyanate plasma concentrations were not affected and remained in the normal range on brensocatib treatment.

Interactions

In vitro studies

CYP450 enzymes
Brensocatib is a substrate of CYP3A.
Brensocatib does not inhibit CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6. *In vitro* studies are inconclusive regarding the potential of brensocatib to induce CYP2B6 and CYP3A4. *In vivo* induction cannot be excluded.

Transporter systems
Brensocatib is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP).
Brensocatib is not a substrate of MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2.
Brensocatib is not an inhibitor of P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, and MATE2-K.

Effect of brensocatib on other medicinal products
In vitro data and population pharmacokinetic analyses indicate that brensocatib is unlikely to inhibit or significantly induce the activity of CYP isozymes or drug transporters at clinically relevant dose levels. However, *in vitro* studies were inconclusive regarding the potential of brensocatib to induce CYP2B6 and CYP3A4, and *in vivo* induction cannot be excluded.

Effect of other medicinal products on brensocatib
Brensocatib AUC and C_{max} increased by 55% and 68% with a strong CYP3A inhibitor (e.g. clarithromycin) and by 32% and 53% with a strong P-gp inhibitor (e.g. verapamil) but decreased by 33% and 15% with a strong CYP3A inducer (e.g. rifampicin). C_{max} and AUC remained unchanged with a potent proton-pump inhibitor (e.g. esomeprazole). The interaction effect on brensocatib systemic exposure is not clinically meaningful.

Elimination

Following a single oral dose of radiolabelled brensocatib, 54.2% of dose was excreted in urine and 28.3% in faeces with most radioactivity excreted within 72 hours. The unchanged brensocatib in urine and faeces were 22.8% and 2.41% of dose, respectively.

Terminal half-life was 32.6-39.6 hours (CV: 26.6-33.0%) in adult patients and 26.9-27.8 hours (CV: 26.8-37.3%) in adolescent patients.

Linearity/non-linearity

Brensocatib exhibits linear and time-independent pharmacokinetics with low to moderate intra- and inter-subject variability over a dose range of 5-120 mg following single administration and a dose range of 10-40 mg following once-daily administration. Population pharmacokinetics analysis using pooled data from 11 clinical studies in healthy subjects (n = 291) and patients with NCFB (n = 783) showed that brensocatib pharmacokinetics can be adequately described by a 2-disposition compartments with first-order oral absorption.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships

Exposure-response relationships were observed between brensocatib exposure (AUC) and clinical efficacy (i.e. decline of lung function measured as FEV_1). At 25 mg, > 99% NCFB patients in the ASPEN trial achieved an AUC threshold that was associated with clinically meaningful improvement in FEV_1. No exposure-response relationships were detected for the occurrence of periodontal disease or pneumonia. A relationship between brensocatib exposure (AUC) and hyperkeratosis (mild and

moderate) was observed. However, the predicted probability of mild or moderate hyperkeratosis was low at brensocatib 25 mg (3.01% in adults and 3.36% in adolescents).

Special populations

Population pharmacokinetic analysis showed no evidence of a clinically significant effect of age (range: 12 to 85 years), sex, race/ethnicity or body weight (range: 32 to 155 kg) on the pharmacokinetics of brensocatib.

Paediatric population
Based on the population pharmacokinetic analysis, there was no clinically meaningful age-related difference in the pharmacokinetics of brensocatib between adults and adolescents aged 12 to 17 years. Brensocatib has not been studied in children under 12 years of age (see section 4.2).

Hepatic impairment
In subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh scores 5 to 12), brensocatib clearance following a single dose was comparable to that in healthy subjects. No dose adjustments are recommended for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (see section 4.2).

Renal impairment
In subjects with mild, moderate or severe renal impairment, (creatinine clearance $\geq$ 15 mL/min/1.73 m^2 and not requiring dialysis), brensocatib clearance following a single dose was comparable to that in healthy subjects. No dose adjustments are recommended for patients with mild, moderate or severe renal impairment (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity and carcinogenic potential. Effects in non-clinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

General toxicity

In a 6-month rat study microscopic changes in the kidney (basophilic tubules in the outer medulla) and the lung (perivascular neutrophil infiltration and vacuolated macrophage accumulation consistent with phospholipids) were observed at 50 mg/kg/day. The no-observed-adverse-effect-level was considered to be 9 mg/kg/day (AUC 20 times the maximum recommended human dose [MRHD]).

In a 9-month dog study no adverse findings were observed at any dose (AUC 5 times the MRHD). In a preceding 6-month dog study, administration of brensocatib at 50 mg/kg/day caused periodontal disease resulting in early termination of the group. At $\geq$ 8 mg/kg/day, dose-dependent microscopic findings were noted in the testis (seminiferous tubule degeneration and atrophy), in the epididymis (decreased number of spermatozoa and cellular debris), and in the lung (accumulations of vacuolated macrophages consistent with phospholipids). At 50 mg/kg/day, additional microscopic findings were noted in the kidney (tubular regeneration) and in the lymphoid tissues (axillary, mandibular and mesenteric lymph nodes, gut associated lymphoid tissue and spleen) as indicated by the accumulations of vacuolated macrophages.

Reproductive and developmental toxicity

In a rat fertility and embryo-foetal development study, following treatment with brensocatib from 2 weeks prior to mating, during mating and up to the end of major embryonic organogenesis, recoverable minor malformations of bent scapula and wavy ribs were noted at plasma exposure (AUC) 128-times the human exposure at the MRHD. There was an increased incidence of skeletal variations (malpositioned pelvic girdle and vestigial supernumerary full and/or short ribs in both cervical and thoracolumbar regions) and differences in ossification at AUC $\geq$ 42-times the human exposure at the

MRHD. The no effect dose for developmental toxicity was at AUC of 3-times the human exposure at the MRHD. In a rabbit embryo-foetal development study, treatment with brensocatib during implantation and major organogenesis induced maternal toxicity (reductions in body weight gain and food consumption) at AUC ≥ 5-times the human exposure at the MRHD. There were no adverse developmental effects at AUC 20-times the human exposure at the MRHD.

In a pre- and post-natal development study in rats treated from gestation day 6 through lactation day 20, no adverse findings were observed at any dose (up to AUC 17-times the human exposure at the MRHD). Brensocatib was detected in pups, suggesting that male and female pups were likely exposed via maternal milk during lactation.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Cellulose, microcrystalline
Calcium hydrogen phosphate dihydrate
Sodium starch glycolate
Silica, colloidal hydrated
Glycerol dibehenate

Film-coating

Poly(vinyl alcohol)
Titanium dioxide (E 171)
Macrogol 4000 (MW 3350)
Talc
Black iron oxide (E 172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

18 months

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PCTFE aluminium foil blister card containing 14 film-coated tablets.
Pack size of 28 tablets (2 blister cards of 14 tablets each) in a carton.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Insmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1995/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

1.7. 同種同効品一覧表

非嚢胞性線維症性気管支拡張症の適応症に対する同種同効品はない。

最新の添付文書を参照すること

作成日：202X 年 X 月
（初版）

処方箋医薬品[注)]

貯法：室温保存
有効期間：2 年

選択的可逆的 DPP1 阻害薬
好中球性炎症抑制薬
ブレンソカチブ水和物錠
ブリヌスプリ®錠 25mg
Brinsupri Tablets 25 mg

日本標準商品分類番号
87229

承認番号	
販売開始	

[注)] 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

識別コード	BRE/25

4. 効能又は効果

非嚢胞性線維症性気管支拡張症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

8.2 本剤投与中に歯肉障害・歯周病があらわれることがある。本剤投与中は口腔内を清潔に保つことなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、歯科を受診するように指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人及び白人健康成人に本剤 10 mg、25 mg 及び 40 mg を絶食下で単回経口投与したときのブレンソカチブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[注),1)]。

注）本剤の承認された用量は 1 回 25 mg である。

	日本人			白人		
	10 mg	**25 mg**	**40 mg**	**10 mg**	**25 mg**	**40 mg**
例数	8	9	8	8	8	8
C_{max} (ng/mL)	64.5 (16.8)	209 (31.0)	245 (30.1)	55.9 (26.5)	161 (38.3)	328 (38.6)
T_{max} (h)	1.0 (0.75, 2.0)	1.5 (0.75, 8.0)	1.5 (0.8, 3.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.4 (0.5, 3.0)	1.3 (0.5, 7.8)
AUC_{∞} (ng・h/mL)	1030 (46.8)	3390 (35.5)	4590 (45.0)	1140 (19.6)	3210 (17.6)	5930 (12.9)
$t_{½}$ (h)	18.8 (20.6)	21.7 (19.7)	23.2 (26.7)	25.7 (34.3)	24.5 (16)	22.1 (26.3)

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

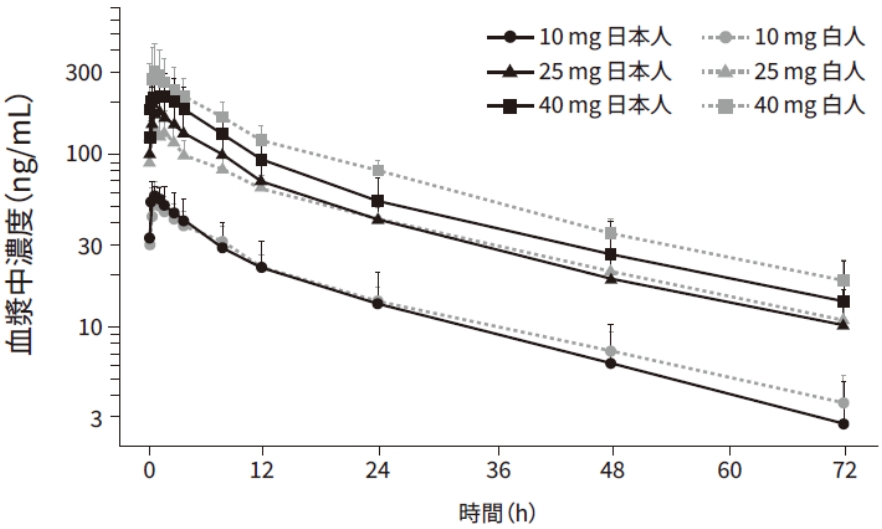


図１　日本人及び白人健康成人に本剤 10 mg、25 mg 及び 40 mg を単回投与した際のブレンソカチブの血漿中濃度推移

16.1.2 反復投与

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

注）本剤の承認された用量は 1 回 25 mg である。

	日本人			白人		
	10 mg	**25 mg**	**40 mg**	**10 mg**	**25 mg**	**40 mg**
例数	8	8	7	8	8	8
C_{max} (ng/mL)	80.5 (22.8)	301 (34.1)	334 (30.9)	89.5 (17.8)	265 (30.2)	467 (29.5)
T_{max} (h)	1.3 (0.5, 2.0)	1.8 (0.8, 3.0)	1.0 (0.8, 4.0)	1.0 (0.8, 3.0)	1.0 (0.8, 1.5)	1.5 (0.8, 3.0)
AUC_{∞} (ng・h/mL)	1990 (49.6)	7890 (49.3)	7110 (48.9)	2540 (25.5)	8160 (45.5)	12200 (35.9)
$t_{½}$ (h)	22.5 (21.7)	23.3 (12.1)	21.9 (14.3)	28.1 (21.7)	28.7 (36.1)	23.6 (27)

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

16.2　吸収

16.2.1 食事の影響

日本人（9 例）及び白人（10 例）の健康成人を対象に、高脂肪食摂取後に本剤 40 mg を単回経口投与したとき、空腹時と比較して C_{max} は日本人で 17.6%低下及び白人で 1%増加し、AUC_{∞}の低下はいずれも 1%未満であった[1)]。

16.3　分布

本剤を経口投与したときの定常状態の分布容積は非嚢胞性線維症性気管支拡張症の成人患者で約 126～138 L、12 歳以上の小児患者で約 71.3～83.6 L であった。本剤 25 mg を健康成人に単回投与したときの本剤の血漿蛋白結合率は 82.2%であった。*In vitro* 試験

において、ブレンソカチブのヒト血漿蛋白結合率は 87.2%であった（外国人データ）[2)]。

16.4　代謝

ブレンソカチブは主に CYP3A4/5 により代謝される[3)]。健康成人に ^{14}C 標識ブレンソカチブ 40 mg を単回経口投与したとき、血漿中に認められた放射能の 16.2%は未変化体であり、血漿中の主要な代謝物はチオシアン酸塩であった。なお、本剤の投与時の血漿中チオシアン酸塩濃度は、正常範囲内（3～15 μg/mL）[4)] であった（外国人データ）[5)]。

16.5　排泄

健康成人に ^{14}C 標識ブレンソカチブ 40 mg を単回経口投与したとき、投与放射能のうち尿中に 54.2%、糞中に 28.3%が排泄された。また、未変化体は、尿中に 22.8%、糞中に 2.41%排泄された（外国人データ）[5)]。

16.6　特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者に対する軽度の腎機能障害患者（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上 90 mL/分/1.73 m^2 未満）のブレンソカチブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.033 及び 0.999 であった。腎機能正常被験者に対する中等度の腎機能障害患者（eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 以上 60 mL/分/1.73 m^2 未満）のブレンソカチブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.096 及び 1.273 であった。腎機能正常被験者に対する重度の腎機能障害患者（eGFR が 15 mL/分/1.73 m^2 以上 30 mL/分/1.73 m^2 未満）のブレンソカチブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 0.831 及び 0.724 であった（外国人データ）[6)]。

16.6.2 肝機能障害患者

ブレンソカチブ 25 mg を単回経口投与したとき、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア：5～6）のブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ 8%及び 16%増加した。中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア：7～9）のブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ 7%及び 14%増加した。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア：10～12）のブレンソカチブの C_{max} 及び AUC は、肝機能正常被験者と比較して、それぞれ 8%及び 18%増加した（外国人データ）[7)]。

16.7　薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

（1）トランスポーター
ブレンソカチブは P-gp 及び BCRP の基質である。また、ブレンソカチブは BCRP（IC_{50}＝39.2 μmol/L）、OATP1B1（IC_{50}＝49 μmol/L）、MATE1（IC_{50}＝11.5 μmol/L）及び MATE2-K（IC_{50}＝15.3 μmol/L）に対して阻害作用を示した[8)]。
（2）CYP 誘導作用
ブレンソカチブは CYP3A4 に対して誘導作用を示した[8)]。

16.7.2 薬物相互作用試験

薬物相互作用試験の結果は以下のとおりであった（外国人データ）[9]。

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	検討例数	最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］（本剤との併用時／非併用時）		
				C_{max}	AUC_{last}	AUC_{∞}
ベラパミル（CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）	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（CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）	200 mg 1 日 1 回 [a]	25 mg 単回	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（CYP3A 及び P-gp 阻害薬）	500 mg 1 日 2 回	25 mg 単回	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（CYP3A4 及び P-gp 誘導薬）	600 mg 1 日 1 回	25 mg 単回	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（プロトンポンプ阻害薬）	40 mg 1 日 1 回	25 mg 単回	16	0.959 [0.868, 1.06]	1.05 [1.01, 1.08]	1.05 [1.01, 1.09]

a: 投与初日のみ 1 日 2 回投与、 b: 併用 14 例

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験（INS1007-301 試験）[10]（jRCT2031210048）

12 歳以上の非嚢胞性線維症性気管支拡張症患者 1721 例（成人 1680 例、日本人 87 例を含む、及び 12 歳以上の小児 41 例）を対象に、本剤を 1 日 1 回 52 週間投与した際の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、国際共同試験を実施した。被験者は、本剤の 2 つの用量（10 mg：583 例、25 mg：575 例）又はプラセボ（563 例）のいずれかに無作為に割り付けられた。組み入れられた全ての成人被験者は胸部 CT により非嚢胞性線維症性気管支拡張症の確定診断を受けており、スクリーニング前 12 カ月の間に少なくとも 2 回呼吸器疾患増悪を経験していた。12 歳以上の小児被験者はスクリーニング前 12 カ月の間に少なくとも 1 回呼吸器疾患増悪を経験していた。主要評価項目は 52 週間の治療期間にわたる呼吸器疾患増悪の年間発生率であった。呼吸器疾患増悪は①咳嗽の増加、②喀痰量の増加又は喀痰の粘稠度の変化、③膿性痰の増加、④息切れの増加及び／又は運動耐容能低下、⑤疲労及び／又は倦怠感、並びに⑥喀血の①～⑥のうち 3 つ以上の症状が 48 時間以上続き、医師により全身性の抗菌薬が処方された場合と定義された。

主要評価項目である呼吸器疾患増悪の年間発生率［95%信頼区間］[a]は、本剤 25 mg 群で 1.04［0.93, 1.16］、プラセボ群で 1.29［1.16, 1.43］であった。プラセボ群と比較した本剤 25 mg 群の発生率の比［95%信頼区間］[a]は 0.806［0.694, 0.936］であり、プラセボ群と比較して本剤 25 mg 群で有意に減少した（調整 p 値：0.0048）。

[a] 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 カ月間の呼吸器疾患増悪の発現回数（3 回未満／以上）、地域（北米／欧州／日本／その他の地域）及び年齢（18 歳未満／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。

副作用発現頻度は本剤 25 mg 投与群で 14.8%（85/574 例）であった。主な副作用は、本剤 25 mg 群で過角化 2.3%（13/574 例）、頭痛 1.7%（10/574 例）、及び皮膚乾燥 1.2%（7/574 例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブレンソカチブは DPP1 の競合的かつ可逆的な選択的阻害薬（IC_{50}：17.1 nmol/L）であり、好中球エラスターゼ、カテプシン G、プロテイナーゼ 3 を含む好中球セリンプロテアーゼの活性を低下させる。DPP1 は、骨髄における好中球の成熟中に炎症促進性の好中球セリンプロテアーゼを活性化する。活性化された好中球セリンプロテアーゼは、非嚢胞性線維症性気管支拡張症の病態に関与している。

18.2 喀痰中及び血中の好中球セリンプロテアーゼに対する作用

18 歳から 85 歳までの非嚢胞性線維症性気管支拡張症患者を対象とした海外第 II 相臨床試験 [11)]、及び 12 歳から 85 歳までの非嚢胞性線維症性気管支拡張症患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 [12)] において、ブレンソカチブを 1 日 1 回投与したところ、活性型の好中球セリンプロテアーゼ濃度（好中球エラスターゼ、カテプシン G、プロテイナーゼ 3 を含む）が時間及び曝露量依存的に減少した。当該効果はブレンソカチブ投与開始約 4 週間後に最大となり、投与終了 2～4 週間後に活性型の好中球セリンプロテアーゼ濃度はブレンソカチブ投与開始前の値まで戻った。

18.2.1 喀痰中の好中球セリンプロテアーゼに対する作用

12 歳から 85 歳までの非嚢胞性線維症性気管支拡張症患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 [12)] において、ブレンソカチブを 1 日 1 回投与したところ、喀痰中の活性型の好中球エラスターゼ、カテプシン G、及びプロテイナーゼ 3 の濃度はそれぞれ平均で 35.9%、58.0%、及び 46.9%減少した（ブレンソカチブ投与開始 4 週間後から 52 週間後までの減少率の中央値の平均値）。

18.2.2 血中の好中球セリンプロテアーゼに対する作用

12 歳から 85 歳までの非嚢胞性線維症性気管支拡張症患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 [12)] において、ブレンソカチブを 1 日 1 回投与したところ、血中の活性型の好中球エラスターゼ、カテプシン G、及びプロテイナーゼ 3 の濃度はそれぞれ平均で 42.1%、81.7%、及び 18.0%減少した（ブレンソカチブ投与開始 4 週間後から 52 週間後までの減少率の中央値の平均値）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

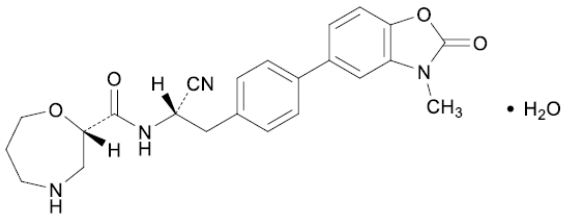
化　学　名：(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-Cyano-2-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]ethyl}-1,4-oxazepane-2-carboxamide monohydrate

分　子　式：$C_{23}H_{24}N_4O_4 \cdot H_2O$

分　子　量：438.48

性　　状：白色～オフホワイトの固体

構　造　式：



21.　承認条件

22.　包装

30 錠［10 錠（PTP）×3］

23.　主要文献

1）社内資料: 臨床薬理試験（INS1007-101 試験）（2026 年○月×日承認、CTD 2.7.2）／ Usansky H, et al.:Clin Pharmacol Drug Dev.2022;11(7):832–842

2）社内資料: *in vitro* 試験、臨床薬理試験（INS1007-105 試験）、臨床試験（INS1007-201 試験、INS1007-301 試験）（2026 年○月×日承認、CTD 2.6.4、CTD 2.7.2）

3）社内資料: *in vitro* 試験（2026 年○月×日承認、CTD 2.6.4）

4）US Prescribing Information for Sodium Nitroprusside; GRAS Notification Sodium Thiocyanate, 2017

5）社内資料: 臨床薬理試験（INS1007-103 試験）（2026 年○月×日承認、CTD 2.7.2）

6）Yeung SA, et al.:Br J Clin Pharmacol.2025;91:1191–1197.

7）社内資料: 臨床薬理試験（INS1007-105 試験）（2026 年○月×日承認、CTD 2.7.2）

8）社内資料: *in vitro* 試験（2026 年○月×日承認、CTD 2.6.4）

9）社内資料: 臨床薬理試験（D6190C00003 試験、INS1007-106 試験、INS1007-109 試験）（2026 年○月×日承認、CTD 2.7.2）

10）Chalmers JD, et al.:N Engl J Med.2025 Apr 24;392(16):1569-1581.

11）Cipolla D, et al.:Respir Res.2023 May 17;24:133

12）社内資料: 臨床試験（INS1007-301 試験）（2026 年○月 × 日承認、CTD2.7.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

インスメッド合同会社

メディカルインフォメーションセンター

東京都千代田区永田町二丁目 10 番 3 号

東急キャピトルタワー13 階

電話：0120-118808

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

インスメッド合同会社

東京都千代田区永田町二丁目 10 番 3 号

東急キャピトルタワー13 階

https://insmed.jp/

1.8.2. 効能又は効果（案）とその設定根拠

1.8.2.1. 効能又は効果（案）

非嚢胞性線維症性気管支拡張症

1.8.2.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

ブレンソカチブは、選択的競合的可逆的経口ジペプチジルペプチダーゼ 1（DPP1）阻害薬である。DPP1 は骨髄における好中球の成熟中に炎症性好中球エラスターゼ（NSP）を活性化する。活性化された NSP は、気管支拡張症を含む多くの好中球性の炎症性疾患の病態に関与している。ブレンソカチブは NE、CatG 及び PR3 などの NSP の活性を低下させる。

ブレンソカチブは、成人及び青少年（12 歳以上）の非嚢胞性線維症性気管支拡張症（NCFBE）患者に対する治療薬として開発された。NCFBE に対するブレンソカチブの有効性のエビデンスは、第 III 相 INS1007-301 試験と第 II 相 INS1007-201 試験に基づいている。NCFBE に対するブレンソカチブの承認申請の根拠となるこれら 2 つの試験から得られた有効性データの概要を以下に示す。

呼吸器疾患増悪（PEx）の年間発生率

両試験の ITT 解析対象集団全体では、プラセボ群と比較してブレンソカチブ 10 mg 群と 25 mg 群で PEx の年間発生率に臨床的に意味のある低下がみられた。INS1007-301 試験では、いずれの用量群でもプラセボ群と比べて PEx の年間発生率に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下がみられた。投与期間を通じて、両用量群において、PEx の累積数はプラセボ群より少なかった（Module 2.7.3 [3.2.1 項]）。INS1007-201 試験では、ブレンソカチブ 10 mg 群の治療効果は統計学的に有意であり、PEx の年間発生率はプラセボ群に比べて低かった。INS1007-301 試験の 25 mg 群で観察された効果と一致して、25 mg 群では PEx の年間発生率はプラセボ群より数値的に低かった（Module 2.7.3 [3.2.1 項]）。

最初の呼吸器疾患増悪（PEx）までの時間

両試験において、プラセボ群と比較してブレンソカチブ 10 mg 群及び 25 mg 群で投与期間中の最初の PEx までの時間を有意に延長した（Module 2.7.3 [3.2.2 項]）。

気管支拡張薬投与後 FEV_1 の変化

いずれの試験においても、ブレンソカチブ（特に 25 mg）の投与により、気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量で評価した肺機能低下の抑制が一貫して示された。INS1007-301 試験では、プラセボに対するブレンソカチブ 25 mg の効果は統計学的に有意であった（Module 2.7.3 [3.2.3 項]）。

重度の呼吸器疾患増悪（PEx）の年間発生率

INS1007-301 試験では、プラセボと比較していずれのブレンソカチブ群でも重度の PEx の年間発生率は低下した。効果の大きさは 10 mg 群と 25 mg 群で同程度であり、全体の PEx の年間発生率でみられた効果と同様であった。INS1007-201 試験では、重篤な PEx の年間発生率はプラセボ群と比較してブレンソカチブ群で数値的に低かった（Module 2.7.3 [3.2.4 項]）。

QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアの変化

全体として、両試験においてブレンソカチブ 25 mg はプラセボと比較して QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアが改善し、明確な用量-反応関係が認められ、25 mg では名目上有意な改善に達し、10 mg では数値的な改善を示した。用量反応性は、FEV_1 などの他の連続変数の評価項目で示されているものと一致する（Module 2.7.3 [3.2.5 項]）。

青少年被験者

INS1007-301 試験では、12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者 41 例が組み入れられた。データカットオフ時点で 19 例（46.3%）が治験薬投与を完了し、16 例（39.0%）が試験を完了していた［20 例（48.8%）は投与継続中、23 例（56.1%）は試験参加の継続中であった］。

全般に、青少年被験者でも全体集団と同様に、プラセボ群と比較してブレンソカチブの両用量群で PEx の年間発生率が低下するという良好な傾向を示した。同様に、青少年被験者における最初の PEx までの時間、無増悪が維持された被験者の割合、Week 52 時点での気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量といったブレンソカチブの効果についてもこの傾向は一貫していた。

青少年サブグループでは、主要評価項目である PEx の年間発生率についてベイズ解析を行った。青少年被験者は数が少ないため信頼区間が広かったが、ベイズ解析の結果、主要評価項目の結果は成人集団での結果と一致していることが示された。

青少年被験者における PEx の年間発現率の最終解析の結果は、主要解析の結果と一貫していた。ベイズ解析の最終結果も主要解析と同様であった。また、全体として、青少年被験者における有効性の副次評価項目データの最終解析結果は主要解析と一致していた。

日本人サブグループ

INS1007-301 試験では、無作為化を地理的な地域で層別化して行った。日本は単独で層別化する地域の一つとされ、87 例が無作為化された（Module 2.7.3 [3.3.3 項]）。

ブレンソカチブの両用量群で、主要評価項目である PEx の年間発生率が低下し、臨床的に重要な効果がみられ、この効果は全体集団と一貫していた。さらに、ブレンソカチブの両用量群で、最初の PEx までの時間の延長、投与期間中の無増悪のオッズの増加、肺機能低下を抑制、重度の PEx の年間発生率の低下、及び QOL-B 呼吸器症状ドメインスコアで測定した呼吸器症状の改善がみられた。これらの結果は全体集団で見られた結果と一貫していた。さらに、10 mg 群と比較

して 25 mg 群では肺機能低下の抑制及び呼吸器症状の改善についてより大きな効果がみられ、この点についても全体集団と一貫していた。

以上より、NCFBE の患者に対し、ブレンソカチブ 10 mg 及び 25 mg 1 日 1 回投与の有効性が示された。また、ブレンソカチブの臨床開発プログラムでは、NCFBE におけるブレンソカチブの安全性プロファイルの特性を十分に評価した結果、12 ～ 85 歳の NCFBE の被験者において、ブレンソカチブの両用量の忍容性は良好であり、良好な安全性プロファイルが得られたことが裏付けられた。さらに、INS1007-301 試験の日本人サブグループの有効性・安全性の結果は全体集団と一貫しており、効能又は効果（案）として「非嚢胞性線維症性気管支拡張症」を設定した。

1.8.2.3. 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

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 回以上でも組み入れが許容された 12 歳以上の小児患者においても有効性が示唆され、安全性は許容可能であった事等を踏まえると、本剤は添付文書の臨床成績の項の内容を十分に理解した上で呼吸器疾患の増悪を繰り返すリスクのある患者に対して投与することが重要であることから、その旨を注意喚起するため、添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」の項に以下の内容を記載する。

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

1.8.3. 用法及び用量（案）とその設定根拠

1.8.3.1. 用法及び用量（案）

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 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

1.8.3.2. 用法及び用量（案）の設定根拠

第 II 相試験の開始前に、健康被験者を対象とした第 I 相、単回漸増投与（SAD）及び反復漸増投与（MAD）試験を実施し、ブレンソカチブ 5 ～ 65 mg を単回投与、10 ～ 40 mg を QD で反復投与した。第 I 相 MAD 試験の結果から、血漿中 NE 活性は用量の増加に伴って漸近的に低下し、ブレンソカチブによる NE 活性の低下効果は、25 mg を超えても緩やかに増加した（Module 2.7.2 [3.4.3 項]）。血漿中の NE 活性及び安全性プロファイルに基づき、第 II 相 INS1007-201 試験では 10 mg 及び 25 mg の QD 投与を選択した。

INS1007-201 試験の結果から、いずれの用量でも最初の呼吸器疾患増悪（PEx）までの時間が有意に延長し、効果の大きさも同程度であったことから、24 週間の投与による有効性が裏付けられた（Module 2.7.3 [2.2 項]）。また、ほとんどの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は両投与群で軽度から中等度であり、両用量において許容可能な安全性プロファイルが示された（INS1007-201 試験の CSR [Section 12]）。

曝露-反応（E-R）関係は、INS1007-301 試験の用量選択を裏付けるための臨床開発プログラムの一環として検討され、最終的には製造販売承認のための用量選択にも利用された。INS1007-201 試験の終了時（報告書 ICPD 00566-1）に、AUCτ の四分位別の PEx の発生率をカプラン・マイヤー曲線で検討した。PEx の発生率は、プラセボ群と比較してブレンソカチブ群で低かった（Module 2.7.2 [2.8.1 項]）。次に決定木（CART）アルゴリズムを適用し、AUCτ の閾値が 1150 ng*h/mL であることを特定した。すなわち、この閾値以上の曝露量となるブレンソカチブの投与を受けた被験者では、経時的に PEx の可能性がさらに低くなることが示唆された。最後に、この曝露量を PD マーカーである喀痰中の NE に適用したところ、作用機序を反映して、曝露量が高いほど喀痰中の NE が低下する可能性が高くなることがさらに裏付けられた。このことから、さらに大規模な臨床試験では臨床イベントの減少につながる可能性があることが示唆された。AUC（AUCτ）の分布から、10 mg では幾何平均［変動係数（CV）］は 1760 ng*h/mL（34.0）、25 mg では 4540 ng*h/mL（42.3）であり（報告書 ICPD 00566-1 [Table 8]）、いずれの用量も AUCτ の閾値以上となり、主に 25 mg の投与によってこの閾値を超える曝露量が得られることが示唆された。この解析からは、曝露量の増加に伴い AESI のリスクが増加することを示すエビデンスは得られなかった。したがって、両用量の使用が E-R 関係によって裏付けられ、INS1007-301 試験の用量として選択された。

INS1007-301 試験では、ブレンソカチブ 10 mg 群と 25 mg 群のいずれの群においても、PEx の年間発生率が有意に低下し、最初の PEx までの時間が有意に延長し、無増悪のオッズが有意に高まるとの結果が得られた。これらの所見の結果は両用量間で同程度であった。しかし、25 mg ではプラセボと比較して、Week 52 時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量

で評価した肺機能低下の統計学的に有意な抑制が認められた。対照的に、10 mg では、肺機能への効果について統計学的な有意性は示されなかった。さらに、25 mg では、生活の質に関する質問票－気管支拡張症（QOL-B）の呼吸器症状ドメインスコアのベースラインからの変化量で評価した呼吸器症状について名目上有意に改善した。肺機能と同様に、呼吸器症状の改善においてもブレンソカチブ 10 mg による効果は 25 mg よりも低かった。

INS1007-301 試験の終了時に、INS1007-301 試験から得られた有効性データを用いて E-R 関係を評価した（Module 2.7.2 [2.8.2 項]）。10 mg 及び 25 mg 投与時の AUCτ［幾何平均値（CV%）］は、成人で 1360 ng*h/mL（40.9）及び 4060 ng*h/mL（38.9）、青少年で 1620 ng*h/mL（39.6）及び 5650 ng*h/mL（50.9）であった。ブレンソカチブ 10 mg の投与を受けた多くの被験者（69.3%）と、ブレンソカチブ 25 mg の投与を受けたすべての被験者（100%）で AUCτ 値は 1100 ng*h/mL を超えた。AUCτ は、1100 ng*h/mL 未満の場合と比較して、1100 ng*h/mL を超えると PEx の年間発生率の低下及び最初の PEx までの時間の有意な改善が認められ、p 値はそれぞれ 0.050 及び 0.011 であった（Module 2.7.2 [2.8.2 項]及び [3.4.1 項]）。INS1007-301 試験において、ブレンソカチブ 25 mg では Week 52 時点で FEV_1 の低下の抑制について統計的に有意な結果が認められたのに対し、10 mg では認められなかったことから、再帰分割法を用いてさらに解析を実施し、PEx に関連した評価項目で得られた曝露量の閾値とは異なると考えられる、FEV_1 の低下に関連した潜在的な AUCτ の閾値を評価した。このプロセスにより、FEV_1 と関連する AUCτ の閾値は 1531 ng*h/mL であることが確認された。FEV_1 に関する E-R 解析では、AUCτ 値が 1531 ng*h/mL 超であった被験者の割合は、ブレンソカチブ 10 mg の投与を受けた被験者では 44.5%であったのに対し、25 mg の投与を受けた被験者では 99.4%であった。ブレンソカチブの投与を受けた被験者のうち、AUCτ が 1531 ng*h/mL 超であった被験者と AUC が 1531 ng*h/mL 未満であった被験者の Week 52 時点での FEV_1 のベースラインからの変化量に統計学的に有意な差が認められた（p 値：0.01）。AUCτ が 1531 ng*h/mL 未満であった被験者の FEV1 のプロファイルはプラセボ群と類似していた。ブレンソカチブ曝露量の増加と過角化の発現率の増加は関連することが示されたが、INS1007-301 試験のデータを用いてシミュレーションした本事象のリスクは低く、25 mg では 3.01% ～ 3.36%、10 mg では 1.55% ～ 1.73%であった。

E-R 解析から、ブレンソカチブの曝露量が高いほど PEx に関連する転帰は良好である可能性が高く、過角化のリスクはわずかに増大することが示された。さらに、これらの解析から、FEV_1 の低下の抑制に関連する曝露量が得られたのはブレンソカチブ 25 mg を投与された被験者では 99.4%であったのに対し、10 mg を投与された被験者では 44.5%であったことが示された。

これらの結果から、PEx に関連する事象に対する効果の可能性を高め、FEV_1 の低下を抑制し、過角化のリスクを最小限に抑えるためには、ブレンソカチブ 25 mg の QD 投与が適切な用量と判断された。

日本人集団と非日本人集団の全身曝露量の差は臨床的に意味のあるものではなかった。第 III 相試験における日本人集団と全体集団のブレンソカチブの有効性及び安全性プロファイルが同様であることを考慮すると、日本人 NCFBE 患者における治療に対してブレンソカチブ 25 mg QD 投与が推奨され、用量調節は不要である。

また、ブレンソカチブの投与対象には 12 歳以上の小児も含まれるが、青少年被験者におけるブレンソカチブの有効性及び安全性プロファイルは、成人被験者と一致しており、PPK 解析及び E-R 解析で示されたように、年齢は PK 又は E-R 関係のいずれにも臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。したがって、臨床的有効性、安全性、PK 及び PD の全体的なデータから、12 歳以上の NCFBE 患者の治療に対するブレンソカチブの推奨される用法用量として、25 mg の QD 投与が至適用量として選択された。

要約すると、NCFBE の臨床開発プログラムでは、プラセボと比較して 10 mg 及び 25 mg の両用量のブレンソカチブは、全ての PEx に関連した評価項目の改善において有意な効果を示し、かつ両用量は同等の効果を有することが示された。ブレンソカチブ 25 mg では、肺機能低下の抑制において有意な効果を示し、10 mg では達成されなかった呼吸器症状の改善において名目上有意な効果を示した。さらにこれらの所見は、喀痰中の NSP に対する用量依存的な効果や、上述した E-R 解析の結果によっても裏付けられた。申請者は、有効性、安全性プロファイル、曝露量と有効性及び安全性との関係、並びに薬力学的所見について得られたデータを考慮し、12 歳以上の NCFBE 患者に対するブレンソカチブの用法及び用量として、25mg を 1 日 1 回投与することを推奨する。

1.8.3.3. 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

申請者の提案する用法及び用量（案）の範囲であって、特定の条件下での用法及び用量並びに用法及び用量を調節する上で特に必要な注意事項は無いため、「用法及び用量に関連する注意」の項に該当する事項の記載予定は無い。

1.8.4.　使用上の注意（案）とその設定根拠

本剤の臨床試験成績をもとにその設定根拠を示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	安全性に関する一般的配慮により設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意	1.8.2 項に記載
7. 用法及び用量に関連する注意	1.8.3 項に記載
8. 重要な基本的注意 **8.1** 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること 。 **8.2** 本剤投与中に歯肉障害・歯周病があらわれることがある。本剤投与中は口腔内を清潔に保つことなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、歯科を受診するように指導すること。	8.1 本剤投与中の生ワクチン接種の安全性が確認されていないことから設定した。 8.2 口腔環境の悪化は気管支拡張症等の呼吸器疾患の増悪や感染リスクの上昇に繋がる可能性が指摘されていること、歯肉障害・歯周病の悪化は歯の喪失に繋がる可能性があることを踏まえ、歯肉障害／歯周病に関して注意喚起を記載した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギ胎仔において、臨床曝露量（ヒトの最大推奨臨床用量[25 mg/日]を投与した場合の AUC）の 20 倍及び 8 倍以上で骨格変異（骨盤帯の移動及び過剰肋骨）の発現率増加が認められ、ラット胎仔において臨床曝露量の 61 倍で一過性の骨格奇形（肩甲骨の屈曲及び波状の肋骨）が認められた。さらに、動物実験（ラット）において胎盤を通過することが示唆されている。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、乳汁中移行が示唆されている。 **9.7 小児等** 新生児、乳児、幼児、12 歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。	9.5 及び 9.6 本剤の非臨床試験成績を踏まえ設定した。 9.7 本適応症の臨床試験において 12 歳未満の小児に対する使用経験は得られていないことから設定した。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	11. 副作用 本剤の副作用の項目の設定においては、INS1007-301 試験（無作為化プラセボ対照比較試験、NCFBE 患者を対象として実施）をもとに設定した。なお、日本人被験者は 25mg 実

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11.2 その他の副作用

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

</td><td>

薬群として 28 例が本試験に組み入れされている。

11.2 その他の副作用

発現率がスクリーニング基準（発現率が 2%以上の PT、かつプラセボ群と比較していずれかのブレンソカチブ群で発現率が 1%以上高い）を満たし、本剤の副作用と考えられる非重篤な副作用を記載した。

上記の基準を満たしていないが、CCDS (Ver.2.0)に記載がある副作用については、頻度不明の列に記載した。

過角化に含まれるものについては、以下の CMQ（Customised MedDRA Query）用語*にて設定された PT を発現した副作用名を記載した。

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

</td></tr>
<tr><td>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

</td><td>

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

</td></tr>
</table>

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. 国内の一般的名称（JAN）

令和 5 年 12 月 13 日付医薬薬審発 1213 第 1 号により通知された。

JAN（日本名）：ブレンソカチブ水和物

JAN（英名）：Brensocatib Hydrate

1.9.2. 国際一般的名称（INN）

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol.34, No.1(2020) r-INN List83 に以下の名称で掲載された。

INN：brensocatib

医薬薬審発 1213 第１号
令和５年 12 月 13 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

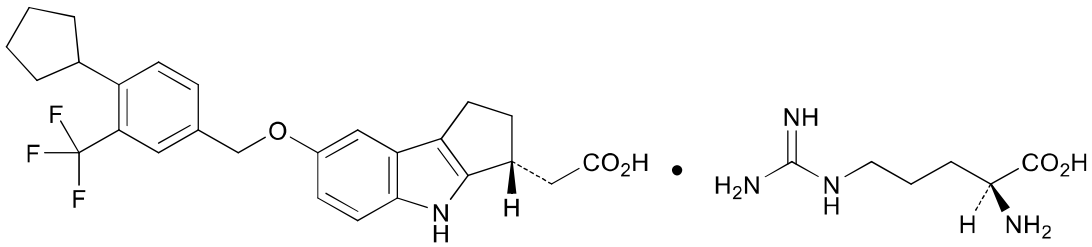
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号 304-8-B13

JAN（日本名）：エトラシモド L-アルギニン

JAN（英　名）：Etrasimod L-Arginine



$C_{26}H_{26}F_3NO_3$・$C_6H_{14}N_4O_2$

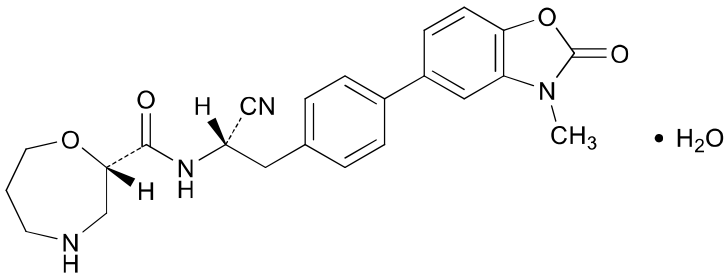
[(3*R*)-7-{[4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ}-
1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[*b*]インドール-3-イル]酢酸 L-アルギニウム

L-Argininium [(3*R*)-7-{[4-cyclopentyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy}-
1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[*b*]indol-3-yl]acetate

登録番号 304-9-B2

JAN（日本名）：ブレンソカチブ水和物

JAN（英　名）：Brensocatib Hydrate



$C_{23}H_{24}N_4O_4 \cdot H_2O$

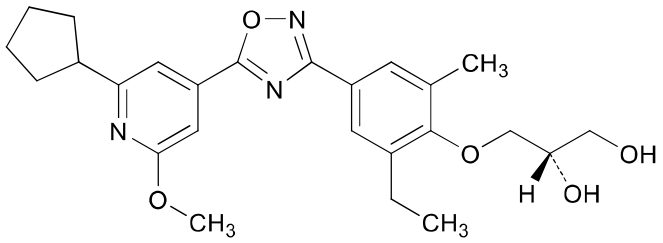
(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサアゼパン-2-カルボキシアミド　一水和物

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

登録番号 304-9-B5

JAN（日本名）：セネリモド

JAN（英　名）：Cenerimod



$C_{25}H_{31}N_3O_5$

(2*S*)-3-{4-[5-(2-シクロペンチル-6-メトキシピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチルフェノキシ}プロパン-1,2-ジオール

(2*S*)-3-{4-[5-(2-Cyclopentyl-6-methoxypyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-ethyl-6-methylphenoxy}propane-1,2-diol

登録番号 305-1-B2

JAN（日本名）：クレスロビマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Clesrovimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVQLVESGGG LVRPGRSLRL SCTVSGFSFD DSAMSWVRQA PGKGLEWISF      50
IKSKTYGGTK EYAASVKGRF TISRDDSKNI AYLQMNSLKT EDTAVYYCTR     100
GAPYGGNSDY YYGLDVWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA     150
ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS     200
SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV     250
FLFPPKPKDT LYITREPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK     300
PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK     350
GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN     400
YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS     450
LSLSPGK                                                    457
```

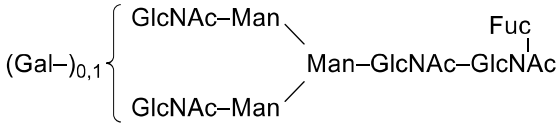
L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRTSQDVR GALAWYQQKP GKAPKLLIFD      50
ASSLETGVPS RFSGSGSGTV FTLTISSLQP EDFAAYYCQQ FLDFPFTFGQ     100
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV     150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG     200
LSSPVTKSFN RGEC                                            214
```

H 鎖 N307：糖鎖結合；H 鎖 K457：部分的プロセシング

H 鎖 C230 – L 鎖 C214，H 鎖 C236 – H 鎖 C236，H 鎖 C239 – H 鎖 C239：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6526}H_{10092}N_{1732}O_{2042}S_{40}$（タンパク質部分，4 本鎖）
H 鎖 $C_{2231}H_{3448}N_{590}O_{689}S_{14}$
L 鎖 $C_{1032}H_{1602}N_{276}O_{332}S_{6}$

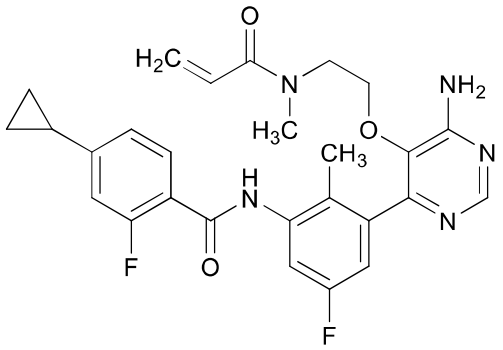
クレスロビマブは，遺伝子組換え抗 respiratory syncytial ウイルス（RSV）F タンパク質モノクローナル抗体であり，ヒト IgG1 に由来し，H 鎖の 3 個のアミノ酸残基が置換（M262Y，S264T，T266E）されている．クレスロビマブは，CHO 細胞により産生される．クレスロビマブは，457 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Clesrovimab is a recombinant anti-respiratory syncytial virus (RSV) F protein monoclonal antibody derived from human IgG1, whose amino acid residues in the H-chain are substituted at 3 positions (M262Y, S264T, T266E). Clesrovimab is produced in CHO cells. Clesrovimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 457 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 305-1-B3

JAN（日本名）：レミブルチニブ

JAN（英　名）：Remibrutinib



$C_{27}H_{27}F_2N_5O_3$

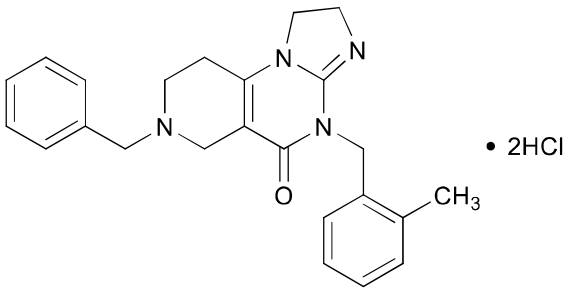
N-(3-{6-アミノ-5-[2-(*N*-メチルプロパ-2-エンアミド)エトキシ]ピリミジン-4-イル}-5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミド

N-(3-{6-Amino-5-[2-(*N*-methylprop-2-enamido)ethoxy]pyrimidin-4-yl}-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamide

登録番号 305-1-B4

JAN（日本名）：ドルダビプロン塩酸塩

JAN（英　名）：Dordaviprone Hydrochloride



$C_{24}H_{26}N_4O$・2HCl

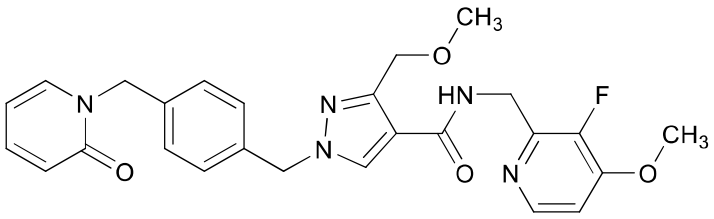
7-ベンジル-4-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロイミダゾ[1,2-*a*]ピリド[3,4-*e*]ピリミジン-5(1*H*)-オン　二塩酸塩

7-Benzyl-4-[(2-methylphenyl)methyl]-2,4,6,7,8,9-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyrido[3,4-*e*]pyrimidin-5(1*H*)-one dihydrochloride

登録番号 305-1-B7

JAN（日本名）：セベトラルスタット

JAN（英　名）：Sebetralstat



$C_{26}H_{26}FN_5O_4$

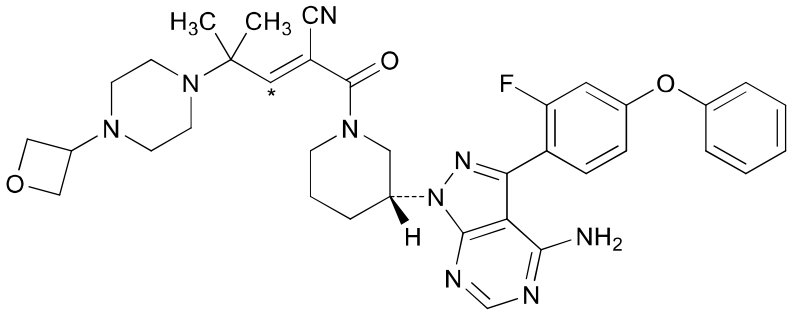
N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-({4-[(2-オキソピリジン-1(2*H*)-イル)メチル]フェニル}メチル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシアミド

N-[(3-Fluoro-4-methoxypyridin-2-yl)methyl]-3-(methoxymethyl)-1-({4-[(2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)methyl]phenyl}methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

登録番号 305-1-B8

JAN（日本名）：リルザブルチニブ

JAN（英　名）：Rilzabrutinib



及びC*位幾何異性体

$C_{36}H_{40}FN_9O_3$

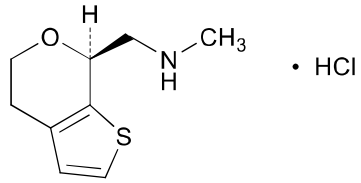
(2*EZ*)-2-({(3*R*)-3-[4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-4-メチル-4-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ペンタ-2-エンニトリル

(2*EZ*)-2-({(3*R*)-3-[4-Amino-3-(2-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}carbonyl)-4-methyl-4-[4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl]pent-2-enenitrile

登録番号 305-1-B9

JAN（日本名）：ウロタロント塩酸塩

JAN（英　名）：Ulotaront Hydrochloride



・HCl

$C_9H_{13}NOS$・HCl

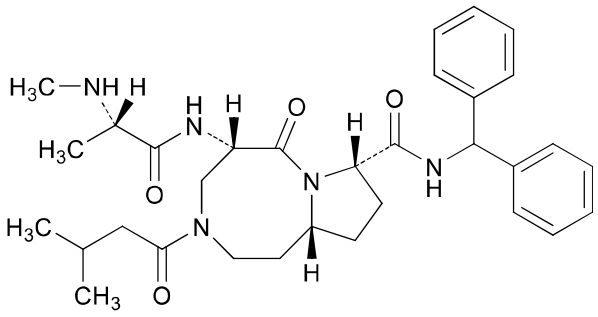
1-{(7*S*)-4,7-ジヒドロ-5*H*-チエノ[2,3-*c*]ピラン-7-イル}-*N*-メチルメタンアミン　一塩酸塩

1-{(7*S*)-4,7-Dihydro-5*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-7-yl}-*N*-methylmethanamine monohydrochloride

登録番号 305-1-B10

JAN（日本名）：キセビナパント

JAN（英　名）：Xevinapant



$C_{32}H_{43}N_5O_4$

(5*S*,8*S*,10a*R*)-*N*-(ジフェニルメチル)-5-[(2*S*)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド]-3-(3-メチルブタノイル)-6-オキソデカヒドロピロロ[1,2-*a*][1,5]ジアゾシン-8-カルボキシアミド

(5*S*,8*S*,10a*R*)-*N*-(Diphenylmethyl)-5-[(2*S*)-2-(methylamino)propanamido]-3-(3-methylbutanoyl)-6-oxodecahydropyrrolo[1,2-*a*][1,5]diazocine-8-carboxamide

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

医薬薬審発 1213 第３号
令和５年 12 月 13 日

各地方厚生局長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記について別添写しのとおり、各都道府県衛生主管部（局）長宛に通知しましたので、その写しを送付いたします。

写

医薬薬審発 1213 第 1 号
令 和 5 年 12 月 13 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 83

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–1117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 83

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

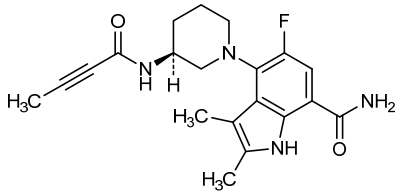
Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 83

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

branebrutinib

4-[(3*S*)-3-(but-2-inamido)piperidin-1-il]-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida

$C_{20}H_{23}FN_4O_2$



brensocatibum

brensocatib

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

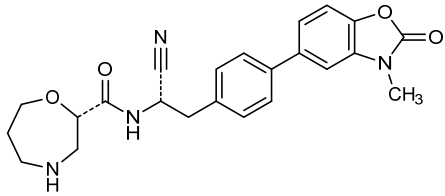
brensocatib

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-(3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)phényl]éthyl}-1,4-oxazépane-2-carboxamide

brensocatib

(2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)fenil]etil}-1,4-oxazepano-2-carboxamida

$C_{23}H_{24}N_4O_4$



brepocitinibum

brepocitinib

[(1*S*)-2,2-difluorocyclopropyl](3-{2-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)methanone

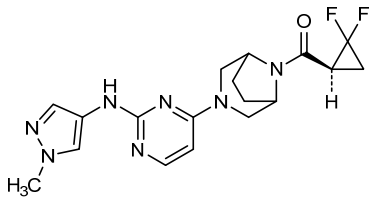
brépocitinib

[(1*S*)-2,2-difluorocyclopropyl](3-{2-[(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)méthanone

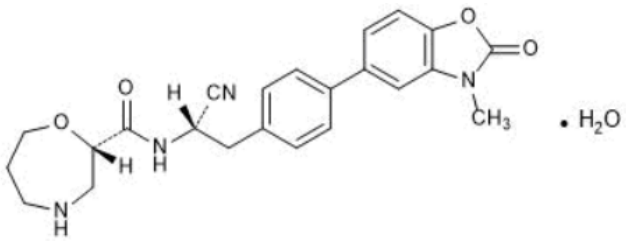
brepocitinib

[(1*S*)-2,2-difluorociclopropil](3-{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metanona

$C_{18}H_{21}F_2N_7O$



1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名
・別名</td><td>一般名：ブレンソカチブ水和物（Brensocatib Hydrate）
化学名：(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</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>（予定）非嚢胞性線維症性気管支拡張症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>（予定）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 25mg を 1 日 1 回経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ブレンソカチブ水和物
製剤：ブリヌスプリ錠 25mg（予定）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性（概略の致死量）
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口投与</td><td>＞1000 mg/kg
（最大投与量 1000 mg/kg で死亡なし）</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>経口投与</td><td>＞1000 mg/kg
（最大投与量 1000 mg/kg で死亡なし）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	1箇月間	経口投与	3, 15, 100	15	100 mg/kg: 腎臓、肺及び肝臓の臓器重量の増加、雄のヒラメ筋で軽微から軽度の筋線維変性／再生、雄と雌の肺で軽微から中等度の肺胞マクロファージの集簇、及び雄の腸間膜リンパ節で軽微から軽度のマクロファージ集簇増加
ラット	6箇月間	経口投与	3, 9, 50	9	50 mg/kg: 雄の腎臓で髄質の外層における好塩基性尿細管、雌の肺で血管周囲の好中球浸潤の発現率上昇、及び雌雄の肺で肺胞の空胞化マクロファージ集簇（TEM でリソソーム活性／リソソーム物質の蓄積の増加と確認）
イヌ	1箇月間	経口投与	3, 15, 75	15	75 mg/kg: 腎臓で尿中タンパク質及び NAG の増加と関連する好塩基性尿細管及び尿細管変性、肝臓で顕著な小葉構造、肝細胞の退色及び空胞化、骨髄で脂肪組織の増加、胸腺の退行／萎縮及び重量低下、精巣で精母細胞の腫大、精巣上体で細胞残屑の重症度の増加、肺及び種々のリンパ造血網状系組織で空胞化マクロファージ

	イヌ	6箇月間	経口投与	2, 8, 50	2	8 mg/kg/day: 精巣で軽微から中等度の精細管の変性／萎縮、精巣上体で軽微から軽度の細胞残屑の増加及び肺で空胞化マクロファージ集簇 50 mg/kg/day: 早期終了（予定外の安楽死）、歯周病の徴候、精巣で重度の精細管の変性／萎縮、精巣上体で重度の精子数減少及び軽微な細胞残屑の増加、肺及びリンパ組織（腋窩リンパ節、下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節、GALT及び脾臓）で空胞化マクロファージ集簇、腎臓の皮髄境界部で血漿中尿素とクレアチニン濃度の上昇、及び尿中NAGとNAG／クレアチニン比の上昇に関連する尿細管再生
	イヌ	9箇月間	経口投与	1, 2, 4, 8	8	特に無し
副作用	国際共同第III相試験（ASPEN試験、INS1007-301試験）において、副作用発現頻度は本剤25mg投与群で14.8%（85/574例）であった。主な副作用は、本剤25mg群で過角化2.3%（13/574例）、頭痛1.7%（10/574例）、及び皮膚乾燥1.2%（7/574例）であった。					
会社	インスメッド合同会社　　製剤：輸入					

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.1　第3部（モジュール3）目次

該当せず

3.2.S　原薬

CTD番号／資料番号	表題	実施期間	実施場所	評価／参考
3.2.S.1　一般情報				
3.2.S.1.1	Nomenclature	—	海外	評価
3.2.S.1.2	Structure	—	海外	評価
3.2.S.1.3	General Properties	—	海外	評価
3.2.S.2　製造				
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	—	海外	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	海外	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	—	海外	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	海外	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and or Evaluation	—	海外	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	—	海外	評価
3.2.S.3　特性				
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	—	海外	評価
3.2.S.3.2	Impurities	—	海外	評価
3.2.S.4　原薬の管理				
3.2.S.4.1	Specification	—	海外	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	—	海外	評価
3.2.S.4.2.1	Analytical Procedure -Determination of Assay	—	海外	評価
3.2.S.4.2.2	Analytical Procedure -Determination of Impurity	—	海外	評価
3.2.S.4.2.3	Analytical Procedure -Determination of Chiral Impurity ([redacted])	—	海外	評価
3.2.S.4.2.4	Analytical Procedure -Determination of Chiral Impurity ([redacted])	—	海外	評価
3.2.S.4.2.5	Analytical Procedure -Determination of Residual Solvents	—	海外	評価
3.2.S.4.2.6	Analytical Procedure - Determination of [redacted]	—	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	—	海外	評価

3.2.S.4.3.1	Validation of Analytical Procedure – Determination of Assay	—	海外	評価
3.2.S.4.3.2	Validation of Analytical Procedure – Determination of Impurity	—	海外	評価
3.2.S.4.3.3	Validation of Analytical Procedure - Chiral Impurity ([redacted])	—	海外	評価
3.2.S.4.3.4	Validation of Analytical Procedure- Chiral Impurity [redacted]	—	海外	評価
3.2.S.4.3.5	Validation of Analytical Procedure – Determination of Residual Solvents	—	海外	評価
3.2.S.4.3.6	Validation of Analytical Procedure – Determination of [redacted]	—	海外	評価
3.2.S.4.3.7	Validation of Analytical Procedure – Identification by IR	—	海外	評価
3.2.S.4.3.8	Validation of Analytical Procedure – Determination of Water Content	—	海外	評価
3.2.S.4.4	Batch Analysis	—	海外	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specifications	—	海外	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質				
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	—	海外	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系				
3.2.S.6	Container Closure System	—	海外	評価
3.2.S.7　安定性				
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	—	海外	評価
3.2.S.7.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	海外	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	—	海外	評価

3.2.P　製剤

CTD番号／資料番号	表題	実施期間	実施場所	評価／参考
3.2.P.1　製剤及び処方				
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	—	海外	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯				
3.2.P.2.1	Components of Drug Product	—	海外	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	—	海外	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	—	海外	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	—	海外	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	—	海外	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	—	海外	評価

3.2.P.3　製造				
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	—	海外	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	—	海外	評価
3.2.P.3.3	Manufacturing Process and Process Controls	—	海外	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	海外	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and Evaluation	—	海外	評価
3.2.P.4　添加剤の管理				
3.2.P.4.1	Specifications	—	海外	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	—	海外	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	—	海外	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	—	海外	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	—	海外	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	—	海外	評価
3.2.P.5　製剤の管理				
3.2.P.5.1	Specifications	—	海外	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	—	海外	評価
3.2.P.5.2.1	Analytical Procedure - Appearance	—	海外	評価
3.2.P.5.2.2	Analytical Procedure – Determination of Assay, Identification and Content Uniformity	—	海外	評価
3.2.P.5.2.3	Analytical Procedure – Determination of Degradation Products	—	海外	評価
3.2.P.5.2.4	Analytical Procedure – Determination of Dissolution	—	海外	評価
3.2.P.5.2.5	Analytical Procedure – Determination of [redacted]	—	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	—	海外	評価
3.2.P.5.3.1	Validation of Determination of Assay, Identification and Content Uniformity	—	海外	評価
3.2.P.5.3.2	Validation of Determination of Degradation Products	—	海外	評価
3.2.P.5.3.3	Validation of Determination of Dissolution	—	海外	評価
3.2.P.5.3.4	Validation of Determination of [redacted]	—	海外	評価
3.2.P.5.3.5	Validation of Analytical Procedure – Water Content	—	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	—	海外	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	—	海外	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	—	海外	評価

3.2.P.6　標準品及び標準物質				
3.2.P.6	Reference standards or Materials	—	海外	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系				
3.2.P.7	Container Closure System	—	海外	評価
3.2.P.8　安定性				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	—	海外	評価
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Commitment	—	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	—	海外	評価

3.2.A　その他

CTD番号／資料番号	表題	実施期間	実施場所	評価／参考
3.2.A.1　製造施設及び設備				
3.2.A.1	Facilities and Equipment	—	海外	評価
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価				
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	—	海外	評価
3.2.A.3　添加剤				
3.2.A.3	Excipients	—	海外	評価

3.2.R　各極の要求資料

該当資料なし

3.3　参考文献

資料番号	著者　表題　掲載誌など
1	Alexander Amberg, et all. Do Carboxylic/Sulfonic Acid Halides Really Present a Mutagenic and Carcinogenic Risk as Impurities in Final Drug Products? Org. Process Res. Dev. 2015, 19, 1495-1506.
2	Andrew Teasdale,et all. Risk Assessment of Genotoxic Impurities in New Chemical Entities: Strategies To Demonstrate Control. Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 221-230.
3	Chris Barber, et all. A consortium-driven framework to guide the implementation of ICH M7 Option 4 control strategies. Regulatory Toxicology and Pharmacology 90 (2017) 22-28.
4	Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Volume 14(2013)
5	Marvin M. Hansen, et all. Boronic Acids and Derivatives Probing the Structure Activity Relationships for Mutagenicity. Org. Process Res. Dev. 2015, 19, 1507-1516.
6	ICSC 1163-METHANESULFONYL CHLORIDE May 2018
7	Ahmed Kamal, et all. Base-free monosulfonylation of amines using tosyl or mesyl chloride in water. Tetrahedron Letters 49(2008) 348–353.
8	Smith, Michael B., and Jerry March. March's Advanced Organic Chemistry_Section 16-101 and 16 -102
9	Mark McLaughlin, et all. Evaluation and Control of Mutagenic Impurities in a Development Compound: Purge Factor Estimates vs Measured Amounts. Org. Process Res. Dev. 2015, 19, 1531-1535.

10	Methanesulfonyl Chloride Cameo Chemicals
11	David Snodin, et all. Mutagenic Alkyl-Sulfonate Impurities in Sulfonic Acid Salts: Reviewing the Evidence and Challenging Regulatory Perceptions. Org. Process Res. Dev. 2015, 19, 1465-1485.
12	WO 2015/129926 Page 89

第4部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.1.1-1	BS000003-27	AZD7986: Assessment of Mode of Action In Vitro	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] Sweden	海外	評価
4.2.1.1-2	BS000449-19	AZD7986: Assessment of DPP1 Enzymatic Inhibition Using Isolated Enzyme and Intact Cells In Vitro	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] Sweden	海外	評価
4.2.1.1-3	BS001015-29	AZD7986: Assessment of Dog and Rat Cross-Species DPP1 Enzymatic Inhibition Using Isolated Enzyme In Vitro	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] Sweden	海外	参考
4.2.1.1-4	RES-0296	The Inhibitory Potencies of Brensocatib Against Mouse, Rat, Dog and Human DPP1 Enzymes in Cell-free Systems	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Insmed, NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1-5	BS000610-06	AZD7986: Assessment of Neutrophil Elastase, Proteinase 3 and Cathepsin K Activity of AZD7986 Using Isolated Enzymes In Vitro	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] Sweden	海外	評価
4.2.1.1-6	BS000831-13	AZD7986: Potency and Effect of DPP1 Inhibition on Activation of Neutrophil Serine Proteases in Differentiating Human Neutrophils In Vitro	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] Sweden	海外	評価
4.2.1.1-7	BS000449-18	AZD7986: Effect of DPP1 Inhibition on the Ability of Differentiated Human Neutrophil Lysates to Cleave Elastin In Vitro	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] Sweden	海外	評価
4.2.1.1-8	VV-NC-000485	INS1007 reduces surface proteinase 3 expression in cultured human neutrophils	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Insmed, NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1-9	RES-0177	Pharmacodynamic Onset Evaluation of Brensocatib in Female C57 Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] USA	海外	評価
4.2.1.1-10	RES-0221	Pharmacodynamic Onset Evaluation of Brensocatib in Female C57 Mice Dosed QD	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] USA	海外	評価

4.2.1.1-11	RES-0133	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Single Doses of 20, 60 and 100 mg/kg INS1007 in C57BL/6 Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] USA	海外	参考
4.2.1.1-12	RES-0134	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Single Doses of 100, 200 and 400 mg/kg INS1007 in BALB/c Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] USA	海外	参考
4.2.1.1-13	RES-0135	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 7-Day Q.D. Repeated Doses of 20 and 60 mg/kg/day INS1007 in C57BL/6 Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] USA	海外	参考
4.2.1.1-14	RES-0136	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 7-Day Q.D. Repeated Doses of 60 to 200 mg/kg/day INS1007 in BALB/c Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] SA	海外	参考
4.2.1.1-15	RES-0165	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 7-Day Repeated Doses of INS1007 in CFTR Knockout Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] SA	海外	参考
4.2.1.1-16	RES-0175	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 7-Day B.I.D vs. Q.D. (at 1.5X the B.I.D.) Dosing of Brensocatib in C57 Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] SA	海外	参考
4.2.1.1-17	RES-0176	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 7-Day B.I.D vs. Q.D. (at 1.5X the B.I.D.) Dosing of Brensocatib in BALB/c Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] SA	海外	参考
4.2.1.1-18	RES-0196	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 7-Day B.I.D vs. Q.D. Dosing of Brensocatib in C57 Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] SA	海外	参考
4.2.1.1-19	RES-0209	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 7-Day Q.D Dosing of Brensocatib in BALB/c Mice with Tartaric Acid as the Solvent	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] SA	海外	参考
4.2.1.1-20	RES-0265	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 7-Day B.I.D. Dosing of Brensocatib in NZBWF1/J mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] SA	海外	参考
4.2.1.1-21	RES-0266	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 14-Day B.I.D. Dosing of Brensocatib in NZBWF1/J mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] SA	海外	参考
4.2.1.1-22	RES-0270	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 8-Day B.I.D vs Q.D. (at 1.5x the B.I.D.) Dosing of Brensocatib in Db/Db Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] SA	海外	参考
4.2.1.1-23	BS000040-05	AZD7986: Effect of a DPP1 Inhibitor on the Neutrophil Serine Protease Activities in Blood and Bone Marrow in Naive Rats In Vivo	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] Sweden	海外	評価
4.2.1.1-24	RES-0205	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 9-Day B.I.D vs. Q.D. (at 1.5X the B.I.D.) Dosing of Brensocatib in Sprague Dawley Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] SA	海外	参考

4.2.1.1-25	RES-0208	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 7-Day B.I.D vs. Q.D. (at 1.5X the B.I.D.) Dosing of Brensocatib in Wistar Rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] USA	海外	参考
4.2.1.1-26	RES-0230	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 8-Day B.I.D Dosing of Brensocatib in Sprague Dawley Rats at Higher Doses (HPMC)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] USA	海外	参考
4.2.1.1-27	RES-0231	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of 8-Day B.I.D Dosing of Brensocatib in Sprague Dawley Rats at Higher Doses Formulated with Tartaric Acid Vehicle	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] USA	海外	参考
4.2.1.1-28	RES-0207	Pharmacodynamic Recovery Evaluation of Brensocatib in Female C57 Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] USA	海外	評価
4.2.1.1-29	RES-0220	Pharmacodynamic 10 Day Recovery Evaluation of Brensocatib in Female C57 Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] USA	海外	評価
4.2.1.1-30	RES-0143	Evaluation of the effects of brensocatib in an LPS-induced acute lung injury mouse model	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] USA	海外	評価
4.2.1.1-31	BS000040-06-07	AZD7986: Neutrophil Serine Protease Activity in Blood, BAL Fluid and Bone Marrow in the LPS Rat Model In Vivo	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] Sweden	海外	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.1.2-1	3118SV	AZ13661057: Selectivity Screening in Radioligand Binding, Enzyme Activity and Functional Assays in vitro	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] France	海外	評価
4.2.1.2-2	3188KV	AZ13661057: Selectivity Screening in Cardiac Ion Channel Electrophysiological Assays in vitro	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] U.K.	海外	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.1.3-1	612483	AZD7986: Effects in the Irwin Screen after Single Oral Gavage Administration in the Han Wistar Rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] UK	海外	評価

4.2.1.3-2	795027	AZD7986: Effects on Human Ether-a-go-go-related Gene (hERG) Encoded Potassium Channel In Vitro	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]日	[redacted] UK	海外	評価
4.2.1.3-3	795027	AZD7986: Effects on Human Ether-a-go-go-related Gene (hERG) Encoded Potassium Channel In Vitro - Amendment No. 1			海外	評価
4.2.1.3-4	0339SG	AZ13661057: Cardiovascular Effects in Anaesthetised Guinea-Pigs following Intravenous Infusion	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] England	海外	参考
4.2.1.3-5	VKS0880	AZ13661057: Telemetric Evaluation of Cardiovascular Effects In The Conscious Beagle Dog (Single Oral (Gavage) Administration)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] UK.	海外	評価
4.2.1.3-6	612499	AZD7986: Respiratory Effects in the Han Wistar Rat following Single Oral Gavage Administration	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] UK	海外	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.2.1-1	308248	Validation of a Micro-Sampling Analytical Procedure for the Determination of INS1007 in Mouse Plasma by LC-MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] UK	海外	評価
4.2.2.1-2	D7986 KPV001	AZD7986: Validation of Method D7986 KPF002 for the Determination of AZD7986 (formerly AZ13661057) in Rat Plasma using Ultra High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (UHPLC-LC-MS/MS)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] UK	海外	評価
4.2.2.1-3	321010	AZD7986: Partial Validation of a Microsampling Analytical Method for the Determination of AZD7986 in Rat Plasma Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] UK	海外	評価
4.2.2.1-4	322763	AZD7986: Validation of a Micro-sampling Analytical Method for the Determination of AZD7986 in Rabbit Plasma Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] K	海外	評価
4.2.2.1-5	317659	AZ13661057: Qualification of a Method for the Determination of AZ13661057 in Dog Plasma Using LC-MS/MS	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] UK	海外	評価

4.2.2.1-6	319588	AZD7986: Validation of an Analytical Method for the Determination of AZD7986 in Dog Plasma Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	評価

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.2.2-1	ER20191540	BCS Classification Assessment of INS1007	試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]USA	海外	評価
4.2.2.2-2	BJAA-0002-DV-PB	INS1007: Permeability in Human Caco-2 Cells	試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]SA	海外	評価
4.2.2.2-3	RITA.000-497-676	In Vivo Pharmacokinetics of AZ13661057 (AZD7986) in Male Han-Wistar Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]UK	海外	評価
4.2.2.2-4	RITA.000-497-675	In Vivo Pharmacokinetics of AZ13661057 (AZD7986) in Male Beagle Dogs	20[redacted]年[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]UK	海外	評価
4.2.2.2-5	RTG-22-060	INS1007: A 7-Day Repeat Dose PK Study in Wild Type rasH2 Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]USA	海外	参考

4.2.2.3 分布

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.2.3-1	ADME-AZS-Wave4-130621	The Determination of the In Vitro Binding of AZ13661057 to Plasma Proteins in the Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Human	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～2013年8月12日	[redacted]China	海外	評価
4.2.2.3-2	BE000901_12	AZD7986: In Vitro Covalent Binding of [^{14}C]-Labeled AZD7986 ([^{14}C]-AZ13661057) to Human Hepatic Proteins in Human Hepatocyte Incubations	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]Sweden	海外	参考
4.2.2.3-3	197400	[^{14}C]AZD7986: Investigative Quantitative Whole-Body Autoradiography Study on Distribution of Radioactivity in Rats After Single Oral Administration	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	評価

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.2.4-1	BE000083-57	AZD7986: In Vitro Metabolism of [^{14}C]AZD7986 in Hepatocytes from Human, Rat and Dog	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]Sweden	海外	評価
4.2.2.4-2	BJAA-0003-DV-HB	Determination of Stability of INS1007 in CD-1 Mouse, Sprague-Dawley Rat, Beagle Dog, and Human Intestine Microsomes	試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]SA	海外	参考
4.2.2.4-3	ADME-AZS-Wave3-140531	Determination of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of AZ13661057(AZD7986)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]China	海外	評価
4.2.2.4-4	8486699	Pharmacokinetics and Metabolism of ^{14}C-Brensocatib After an Oral Dose to Mice	試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]USA	海外	評価
4.2.2.4-5	8463139	Profiling and Identification of Metabolites of [^{14}C]AZD7986 ([^{14}C]INS1007) in Selected Rat Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples Obtained after a Single Oral or Intravenous Dose of [^{14}C]AZD7986 in Charles River Laboratories Study 185423 (5262KV)	試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]USA	海外	評価
4.2.2.4-6	8474627	Pharmacokinetics, Absorption, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Brensocatib After an Oral Dose to Dogs	試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]USA	海外	評価

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.2.5-1	RITA.000-497-940	AZ13661057 (AZD7986) Bile Duct Cannulation Study in Male Han-Wistar Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]UK	海外	参考
4.2.2.5-2	RITA.000-498-190	Renal Clearance of AZ13661057 (AZD7986) in Male Han-Wistar Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]UK	海外	参考
4.2.2.5-3	185423 (5262KV)	The Disposition and Metabolism of [^{14}C]AZD7986 Following Oral and Intravenous Administration in the Male and Female Han Wistar Rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	評価
4.2.2.5-4	PREDEV KMD277	AZ13661057: Pharmacokinetics of AZ13661057 in Bile Duct Cannulated Beagle Dog	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]UK	海外	参考

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.2.6-1	ADME-AZS-Wave3-140529	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13661057 (AZD7986) in Human Liver Microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] China	海外	評価
4.2.2.6-2	ADME-AZS-Wave3-140613	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13661057 (AZD7986) in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] China	海外	評価
4.2.2.6-3	ADME-AZS-Wave3-140530	Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZ13661057 (AZD7986) in Human Liver Microsomes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] China	海外	評価
4.2.2.6-4	PR13028/PR13074/PR13101	Evaluation of induction properties of AZ13661057 (AZD7986) on cytochromes P450 mRNA Level: in vitro experiments using HepaRG cells	試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] FRANCE	海外	参考
4.2.2.6-5	8492164	Evaluation of Cytochrome P450 Induction Following Exposure of Primary Cultures of Human Hepatocytes to Brensocatib (INS1007)	試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] USA	海外	評価
4.2.2.6-6	BE000458-17_AZ13661057	Assessment of the Human BCRP (Breast cancer resistance protein, ABCG2) Inhibition Potential of AZ13661057 (AZD7986) in Caco-2 Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] UK	海外	評価
4.2.2.6-7	Pgp inhib_12Sep13_AZ13661057	Assessment of the Human P-gp (P-glycoprotein, ABCB1) Inhibition Potential of AZ13661057 (AZD7986) in MDCKII-MDR1 Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] UK	海外	評価
4.2.2.6-8	Insmed-01	In vitro Interaction Studies of Brensocatib with human BCRP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters, and with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Insmed, NJ, USA	海外	評価
4.2.2.6-9	16AZTrP1S1	Assessment of AZD7986 as an inhibitor of the human transporter proteins OATP1B3, OATl, OAT3, MATEl, MATE2K and OCT2	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] USA	海外	評価
4.2.2.6-10	BE000685-13_AZ13661057	Assessment of the OATP1B1 (SLCO1B1) Inhibition Potential of AZ13661057 (AZD7986) in HEK293-OATP1B1 Cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] UK	海外	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.2-1	525710	AZ13661057A: Maximum Tolerated Dose Study followed by a 28 Day Toxicity Study by Oral Gavage in Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	参考
4.2.3.2-2	527409	AZD7986: One Month Oral (Gavage) Toxicity Study with Assessment of Recovery in the Rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	評価
4.2.3.2-3	528313	AZD7986: Six Month Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat with Assessment of Recovery and Male Fertility	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	評価
4.2.3.2-4	525726	AZ13661057: Maximum Tolerated Dose and 14 Day Oral Toxicity Study in the Dog	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	参考
4.2.3.2-5	527414	Amendment No. 1: AZD7986: One Month Oral (Gavage) Toxicity Study with Assessment of Recovery in the Dog - Final Report Amendment 1	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	評価
4.2.3.2-6	528329	AZD7986: Six Month Oral (Gavage) Toxicity Study with Assessment of Recovery in the Dog	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	評価
4.2.3.2-7	505523	Amendment No. 1: A 39-Week Study of INS1007 by Oral Gavage in Dogs with a 26-Week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	評価
4.2.3.2-8	527414	AZD7986: One Month Oral (Gavage) Toxicity Study with Assessment of Recovery in the Dog - Final Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	評価
4.2.3.2-9	505523	A 39-Week Study of INS1007 by Oral Gavage in Dogs with a 26-Week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 in vitro

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.3.1-1	8304016	AZD7986: Genetic Toxicity Evaluation Using the Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium TA1535, TA100, TA1537 and TA98 and Escherichia coli WP2 uvrA (pKM101)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]England	海外	評価
4.2.3.3.1-2	8304015	AZD7986: Genetic Toxicity Evaluation Using the Mouse Lymphoma Cell Thymidine Kinase Locus Assay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]England	海外	評価

4.2.3.3.2 in vivo

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.3.2-1	8304017	AZD7986: Genetic Toxicity Evaluation Using the Rat Micronucleus Test After Two Oral Doses	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]England	海外	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期試験

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.4.1-1	20354490	A 26-week Carcinogenicity Study of INS1007 by Oral Gavage in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]SA	海外	評価
4.2.3.4.1-2	8002910	A 2-Year Carcinogenicity Study of INS1007 by Oral Gavage in Wistar Han Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]Canada	海外	評価
4.2.3.4.1-3	VV-NC-001337	ADDENDUM TO THE REPORT OF STUDY 8002910: A 2-YEAR CARCINOGENICITY STUDY OF INS1007 BY ORAL GAVAGE IN WISTAR HAN RATS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Insmed, NJ, USA	海外	参考
4.2.3.4.1-4	8002910	A 2-Year Carcinogenicity Study of INS1007 by Oral Gavage in Wistar Han Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]Canada	海外	評価

4.2.3.4.2 短期又は中期試験

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.4.2-1	8003479	A GLP 28-Day Toxicity and Toxicokinetic Study of INS1007 by Oral Gavage in Wild Type rasH2 Mice	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]Canada	海外	評価

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.5.2-1	497631	AZD7986: Oral Dose Range Finding Embryofetal Development Study in the Rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	参考
4.2.3.5.2-2	497825	AZD7986: Oral (Gavage) Fertility and Embryofetal Development Study in the Female Rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	評価
4.2.3.5.2-3	497610	AZD7986: Oral Dose Range Finding Toxicity Study in the Non-Pregnant Rabbit	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	参考
4.2.3.5.2-4	497626	AZD7986: Oral Dose Range Finding Embryofetal Development Study in the Rabbit	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	評価
4.2.3.5.2-5	497830	AZD7986: Oral Embryofetal Development Study in the Rabbit	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]K	海外	評価

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.5.3-1	00335001	An Oral (Gavage) Study of the Effects of INS1007 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]SA	海外	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.7.6-1	EQR-6850-142-01	INS1007 (6850): Toxicological Assessment of N-Nitroso-Brensocatib	試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]Spain	海外	参考
4.2.3.7.6-2	STURS24AA0598-1	Reverse Mutation Assay using Bacteria	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]Germany	海外	評価
4.2.3.7.6-3	STURS24AA0598-1_Amendment1	Reverse Mutation Assay using Bacteria (Salmonella typhimurium and Escherichia coli) - Enhanced Ames Test - with (2S)-N-[(1S)-1-cyano-2-[4-(3-methyl-2-oxo-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]ethyl]-4-nitroso-1,4-oxazepane-2-carboxamide	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]Germany	海外	参考
4.2.3.7.6-4	STUGC24AA2299-2	In vitro Mammalian Cell Gene Mutation Assay (Thymidine Kinase Locus/$tk^{+/-}$) in L5178Y Mouse Lymphoma Cells with (2S)-N-[(1S)-1-cyano-2-[4-(3-methyl-2-oxo-1,3-benzoxazol-5-yl)phenyl]ethyl]-4-nitroso-1,4-oxazepane-2-carboxamide	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]Germany	海外	評価
4.2.3.7.6-5	8547044	Metabolism of N-Nitroso-brensocatib in Human Hepatic Microsomes and Rat Liver S9	試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]USA	海外	参考
4.2.3.7.6-6	VV-NC-001334	Quantum Mechanical (QM) Evaluation for Carcinogenicity Potency and P450 Binding of N-Nitroso-Brensocatib	試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]Israel	海外	参考

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	Report No./Study No.	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.7.7-1	BRE-AB-IM-001	Nonclinical and Clinical Evaluation of Brensocatib Regarding Potential for Abuse Liability and Immunotoxicity	試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Insmed, NJ, USA	海外	参考
4.2.3.7.7-2	20059176	AZD7986: Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]USA	海外	評価
4.2.3.7.7-3	EM-14.352	Ultrastructural Evaluation of Lungs and Kidney Taken from the AZD7986 1-Month Rat Study	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]USA	海外	参考
4.2.3.7.7-4	EM-14.353	Ultrastructural Evaluation of Lungs Taken from the AZD7986 1-Month Dog Study	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]USA	海外	参考
4.2.3.7.7-5	[redacted]-20[redacted]	[redacted]	試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	参考

4.3 参考文献 （著者アルファベット順）

資料番号	Report No./Study No.	著者　表題　掲載誌など
4.3-1	-	Adkison AM, Raptis SZ, Kelley DG, Pham CT. Dipeptidyl peptidase I activates neutrophil derived serine proteases and regulates the development of acute experimental arthritis. J Clin Invest. 2002 Feb;109(3):363-71. doi: 10.1172/JCI13462. PMID: 11827996; PMCID: PMC150852.
4.3-2	-	Asaoka Y, Togashi Y, Imura N, Sai T, Miyoshi T, Miyamoto Y. Immunohistochemistry of LAMP-2 and adipophilin for phospholipidosis in liver and kidney in ketoconazole-treated mice. Exp Toxicol Pathol. 2013 Sep;65(6):817-23. doi: 10.1016/j.etp.2012.11.008. Epub 2012 Dec 28.
4.3-3	-	Basso J, Chen K-J, Zhou Y, Lilly M, LaSala D, Dorfman A, et al.. The pharmacokinetic profile of brensocatib and its effect on pharmacodynamic biomarkers including NE, PR3, and CatG in various rodent species. Front. Pharmacol. 2023 Jul 19;14:1208780. doi:10.3389/fphar.2023.1208780.
4.3-4	-	Biraggari SK, Reddy KK, Sudhakar J, Bugude SS, Nichenametla R, Hakeem MA, et al. Papillion-Lefevre Syndrome: Periodontists' Perspective. Case Rep Dent. 2015;2015:137381. doi: 10.1155/2015/137381. Epub 2015 Oct 8.
4.3-5	-	Campbell EJ, Silverman EK, Campbell MA. Elastase and cathepsin G of human monocytes. Quantification of cellular content, release in response to stimuli, and heterogeneity in elastase-mediated proteolytic activity. J Immunol. 1989 Nov 1;143(9):2961-8.
4.3-6	-	Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, et al. Neutrophil Elastase Activity Is Associated with Exacerbations and Lung Function Decline in Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2017 May 15;195:1384-93. doi: 10.1164/rccm.201605-1027OC.
4.3-7	-	Chalmers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. Lancet Respir Med. 2018 Sep;6(9):715-726. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30053-5.
4.3-8	-	[redacted]
4.3-9	-	Chatman LA, Morton D, Johnson TO, Anway SD. A strategy for risk management of drug-induced phospholipidosis. Toxicol Pathol. 2009 Dec;37(7):997-1005. doi: 10.1177/0192623309352496.
4.3-10	-	Chen KJ, Zhang J, LaSala D, Basso J, Chun D, Zhou Y, et al. Brensocatib, an Oral, Reversible Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase 1, Mitigates Interferon-α- Accelerated Lupus Nephritis in Mice. Front. Immunol. 2023 Jun 27;14:1185727. doi: 10.3389/fimmu.2023.1185727.
4.3-11	-	Cipolla D, Zhang J, Korkmaz B, Chalmers JD, Basso J, Lasala D, et al. Dipeptidyl peptidase-1 inhibition with brensocatib reduces the activity of all major neutrophil serine proteases in patients with bronchiectasis: results from the WILLOW trial. Respir Res. 2023 May 17;24:133. doi: 10.1186/s12931-023-02444-z.
4.3-12	-	[redacted]
4.3-13	-	Dalgic B, Bukulmez A, Sari S. Eponym: Papillon-Lefevre syndrome. Eur J Pediatr. 2011 Jun;170(6):689-91. doi: 10.1007/s00431-010-1367-4. Epub 2010 Dec 17.

4.3-14	-	De Schaepdrijver L, Delille P, Geys H, Boehringer-Shahidi C, Vanhove C. In vivo longitudinal micro-CT study of bent long limb bones in rat offspring. Reprod Toxicol. 2014 Jul; 46:91-7. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.03.004. Epub 2014 Mar 13.
4.3-15	-	Doyle K, Lönn H, Käck H, Van de Poël A, Swallow S, Gardiner P, et al. Discovery of Second Generation Reversible Covalent DPP1 Inhibitors Leading to an Oxazepane Amidoacetonitrile Based Clinical Candidate (AZD7986). J Med Chem. 2016 Oct 27;59(20):9457-72. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01127. Epub 2016 Oct 11.
4.3-16	-	Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. N Engl J Med. 2010 Dec 2;363(23):2233-47. doi: 10.1056/NEJMra0910061.
4.3-17	-	Forbes B, O'Lone R, Allen PP, Cahn A, Clarke C, Collinge M, et al. Challenges for inhaled drug discovery and development: Induced alveolar macrophage responses. Adv Drug Deliv Rev. 2014 May;71:15-33. doi: 10.1016/j.addr.2014.02.001. Epub 2014 Feb 13.
4.3-18	-	Guarino C, Hamon Y, Croix C, Lamort AS, Dallet-Choisy S, Marchand-Adam S, et al. Prolonged pharmacological inhibition of cathepsin C results in elimination of neutrophil serine proteases. Biochem Pharmacol. 2017 May 1;131:52-67. doi: 10.1016/j.bcp.2017.02.009. Epub 2017 Feb 11.
4.3-19	-	Halliwell WH. Cationic amphiphilic drug-induced phospholipidosis. Toxicol Pathol. l997 Jan-Feb;25(1):5360. doi: 10.1177/019262339702500111.
4.3-20	-	Hirche TO, Benabid R, Deslee G, Gangloff S, Achilefu S, Guenounou M, et al. Neutrophil elastase mediates innate host protection against Pseudomonas aeruginosa. J Immunol. 2008 Oct 1;181(7):4945-54. doi: 10.4049/jimmunol.181.7.4945.
4.3-21	-	Hruban Z. Pulmonary and generalized lysosomal storage induced by amphiphilic drugs. Environ Health Perspect. 1984 Apr;55:53-76. doi: 10.1289/ehp.845553.
4.3-22	-	Hu Y, Pham CT. Dipeptidyl Peptidase I Regulates the Development of Collagen-Induced Arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2005 Aug;52(8): 2553-8. doi: 10.1002/art.21192.
4.3-23	-	Kimmel, CA, Garry, MR and DeSesso, JM. Relationship between Bent Long Bones, Bent Scapulae, and Wavy Ribs: Malformations or Variations? Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2014 Oct;101(5):379-92. doi: 10.1002/bdrb.21122. Epub 2014 Sep 23.
4.3-24	-	Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. Pharmacol Rev. 2010 Dec;62(4):726-59. doi: 10.1124/pr.110.002733.
4.3-25	-	Korkmaz B, Caughey GH, Chapple I, Gauthier F, Hirschfeld J, Jenne DE, et al. Therapeutic targeting of cathepsin C: from pathophysiology to treatment. Pharmacol Ther. 2018 Oct;190:202-236. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.011.
4.3-26	-	Leblanc B, Jezequel S, Davies T, Hanton G, and Taradach T. Binding of Drugs to Eye Melanin Is Not Predictive of Ocular Toxicity. Regul Toxicol Pharmacol. 1998 Oct;28(2):124-32. doi: 10.1006/rtph.1998.1243.
4.3-27		Le Gars, Descamps, Roussel, et al. Neutrophil Elastase Degrades Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator via Calpains and Disables Channel Function In Vitro and In Vivo. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Jan 15;187(2):170-9. doi: 10.1164/rccm.201205-0875OC. Epub 2012 Dec 6.

4.3-28	-	Lewis DJ, Williams TC, Beck SL. Foamy macrophage responses in the rat lung following exposure to inhaled pharmaceuticals: a simple, pragmatic approach for inhaled drug development. J Appl Toxicol. 2014 Apr;34(4):319-31. doi: 10.1002/jat.2950. Epub 2013 Nov 6.
4.3-29	-	Mall MA, Hartl D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. Eur Respir J. 2014 Oct;44(4):1042-54. doi: 10.1183/09031936.00228013.
4.3-30	-	McDonald PP, Leifer FG, Basso J, Lasala D, Li D-D, Chen K-J, et al. Brensocatib (an oral, reversible inhibitor of dipeptidyl peptidase-1) attenuates disease progression in two animal models of rheumatoid arthritis. Front. Immunol. 2023 Aug 11;14:1231047. doi: 10.3389/fimmu.2023.1231047.
4.3-31	-	Meneghini M, et al. Immunosuppressive drugs modes of action. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2021 Oct-Dec:54-55:101757.
4.3-32	-	Palmér R, Mäenpää J, Jauhiainen A, Larsson B, Mo J, Russell M, et al. Dipeptidyl Peptidase 1 Inhibitor AZD7986 Induces a Sustained, Exposure-Dependent Reduction in Neutrophil Elastase Activity in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Ther. 2018 Dec;104(6):1155-1164. doi: 10.1002/cpt.1053.
4.3-33	-	Pham CT, Ley TJ. Dipeptidyl peptidase I is required for the processing and activation of granzymes A and B in vivo. Proc Natl Acad Sci USA. 1999 Jul 20;96(15):8627-32. doi: 10.1073/pnas.96.15.8627.
4.3-34	-	Reasor MJ. Drug-induced lipidosis and the alveolar macrophage. Toxicology. 1981;20(1):1-33. doi: 10.1016/0300-483x(81)90102-5.
4.3-35	-	Reasor MJ, Kacew S. Drug-induced phospholipidosis: Are there functional consequences? Exp Biol Med (Maywood). 2001 Oct;226(9):825-30. doi: 10.1177/153537020122600903.
4.3-36	-	Reasor MJ, Hastings KL, Ulrich RG. Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions. Expert Opin Drug Saf. 2006 Jul;5(4):567-83. doi: 10.1517/14740338.5.4.567.
4.3-37	-	Reasor MJ, Walker ER. Recovery from chlorphentermine-induced phospholipidosis in rat alveolar macrophages: Morphological features. Exp Mol Pathol. 1981 Dec;35(3):370-9. doi: 10.1016/0014-4800(81)90020-4.
4.3-38	-	Sørensen OE, Clemmensen SN, Dahl SL, Østergaard O, Heegaard NH, Glenthøj A, et al. Papillon-Lefèvre syndrome patient reveals species-dependent requirements for neutrophil defenses. J Clin Invest. 2014 Oct;124(10):4539-48. doi: 10.1172/JCI76009. Epub 2014 Sep 17.
4.3-39	-	Taggart CC, Greene CM, Carroll TP, O'Neill SJ, McElvaney NG. Elastolytic proteases: inflammation resolution and dysregulation in chronic infective lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005 May 15;171(10):1070-6. doi: 10.1164/rccm.200407-881PP. Epub 2005 Feb 1.
4.3-40	-	Toomes C, James J, Wood AJ, Wu CL, McCormick D, Lench N, et al. Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. Nat Genet. 1999 Dec;23(4):421-4. doi: 10.1038/70525.
4.3-41	-	Voynow JA, Fischer BM, Malarkey DE, Burch LH, Wong T, Longphre M, et al. Neutrophil elastase induces mucus cell metaplasia in mouse lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004 Dec;287(6):L1293-302. doi: 10.1152/ajplung.00140.2004. Epub 2004 Jul 23.

4.3-42	-	Weldon S, McNally P, McElvaney NG, Elborn JS, McAuley DF, Wartelle J, et al. Decreased levels of secretory leucoprotease inhibitor in the Pseudomonas-infected cystic fibrosis lung are due to neutrophil elastase degradation. J Immunol. 2009 Dec 15;183(12):8148-56. doi: 10.4049/jimmunol.0901716.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.2-1	—	Tabular Listing of All Clinical Studies	—	—	—	—	社内資料	—	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.1.2-1	ICPD 00750-1	ICPD 00750-1: Population Pharmacokinetic Analyses to Estimate Relative Bioavailability/Bioequivalence of Phase 2 and Phase 3 Tablet Formulations of Brensocatib	Institure for Clinical Pahrmacodynamics, Inc.	報告日： 20[redacted]年[redacted]日	米国	海外	社内資料	評価	有
5.3.1.2-2	INS1007-110	INS1007-110: A Phase 1, Open-Label, Randomized, Two-Period Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of Brensocatib Pediatric Oral Solution to Oral Tablets Following Single Oral Doses in Healthy Subjects	Insmed Incorporated	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.2-3	ICPD 00664-1	ICPD 00664-1: Population Pharmacokinetic Comparison of Brensocatib Pharmacokinetics after Administration of Tablet and Oral Solution Formulations in Healthy Volunteers	Institure for Clinical Pahrmacodynamics, Inc.	報告日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	評価	有

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.1.4-1	QISMN1701P3/U3	QISMN1701P3/U3: Quantification of Desmosine in Human K2EDTA Plasma and Urine by a Colorimetric Ligand Binding Assay	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-2	8338312	8338312: The Determination of AZD7986, Verapamil, Itraconazole and Hydroxy-itraconazole in PK Samples from D6190C00003	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-3	8327583	8327583: Validation for the Determination of Verapamil in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-4	8303343	8303343: Partial Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Itraconazole and Hydroxy-Itraconazole in Human Plasma using Solid Phase Extraction followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-5	8236518	8236518: An Investigation into the Long term Storage Stability of Itraconazole and Hydroxy-Itraconazole in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-6	2303055	2303055: Validation of a Fluorescence Based Cathepsin G (CatG) Activity Quantification Method in Human Sputum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-7	2303015 Version 2	2303015 Version 2: Validation of a Fluorescence Based Proteinase 3 (PR3) Activity Quantification Method in Human Sputum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-8	2211009	2211009: Validation of a Fluorescence Based Neutrophil Elastase (NE) Activity Quantification Method in Human Sputum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-9	0000/495	0000/495: Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Itraconazole and its Metabolite Hydroxy-itraconazole in Human Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-10	8518307 Amendment 1	8518307 Amendment 1: Determination of Brensocatib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Protocol Reference Number INS1007-109	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-11	8534774	8534774: Determination of Brensocatib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number INS1007-110	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
		8534774: Supplementary Chromatogram Report: Determination of Brensocatib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number INS1007-110				海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-12	2207055	2207055: Non-GLP Quantitative Bioanalysis of Thiocyanate in Human Plasma Samples Using LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無

5.3.1.4-13	8462135	8462135: Method Transfer Validation for the Determination of Brensocatib in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-14	8462135 Amended Addendum 1	8462135 Amended Addendum 1: Method Transfer Validation for the Determination of Brensocatib in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-15	8496473	8496473: Qualification of a Method for the Determination of Brensocatib in Human Plasma by High-Throughput Equilibrium Dialysis with LC-MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-16	8496473 Amended Addendum 1	8496473 Amended Addendum 1: Qualification of a Method for the Determination of Brensocatib in Human Plasma by High-Throughput Equilibrium Dialysis with LC-MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-17	8496476 Amendment 1	8496476 Amendment 1: Determination of Brensocatib in Human Plasma and Urine by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number INS1007-105	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-18	8512028 Amendment 1	8512028 Amendment 1: Determination of Brensocatib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number INS1007-106	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-19	8309775	8309775: AZD7986: Validation of a Method for the Determination of AZD7986 in Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-20	8309775 Addendum 1	8309775 Addendum 1: AZD7986: Validation of a Method for the Determination of AZD7986 in Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-21	8309776	8309776: AZD7986: Validation of a Method for the Determination of AZD7986 in Human Urine	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-22	8309776 Addendum 1	8309776 Addendum 1: AZD7986: Validation of a Method for the Determination of AZD7986 in Human Urine	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-23	VISMN1700P1	VISMN1700P1: The Determination of INS1007 in Human Plasma, with K_2EDTA as Anticoagulant, by LC-MS/MS	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-24	VISMN1700P1 Amendment 1	VISMN1700P1 Amendment 1: The Determination of INS1007 in Human Plasma, with K_2EDTA as Anticoagulant, by LC-MS/MS	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-25	VISMN1700P1 Amendment 2	VISMN1700P1 Amendment 2: The Determination of INS1007 in Human Plasma, with K_2EDTA as Anticoagulant, by LC-MS/MS	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-26	2402011	2402011: Quantification of Sodium Thiocyanate in Human K2EDTA Plasma for Clinical Study INS1007-301	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-27	SBM0129VAL	SBM0129VAL: AZD7986: Commissioning of a Semi-quantitative Assay for the Determination of Neutrophil Elastase Activity in Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-28	QISMN1701X1/S1	QISMN1701X1/S1: Quantification of Neutrophil Elastase in Human WBC Pellet and Sputum by a Colorimetric Ligand Binding Assay	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-29	QISMN1701X1/S1 Amendment 01	QISMN1701X1/S1 Amendment 01: Quantification of Neutrophil Elastase in Human WBC Pellet and Sputum by a Colorimetric Ligand Binding Assay	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無

5.3.1.4-30	QISMN1701X2/S2	QISMN1701X2/S2: Quantification of Proteinase 3 in Human WBC Pellet and Sputum by a Colorimetric Ligand Binding Assay	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-31	QISMN1701X4	QISMN1701X4: Quantification of Cathepsin G in Human WBC Pellet and Sputum by a Colorimetric Ligand Binding Assay	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-32	SBM0151CLD	SBM0151CLD: AZD7986: Determination of Neutrophil Elastase Activity in Human Plasma Samples from Clinical Study Number D6190C00001	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-33	8314531	8314531: AZD7986: The Determination of AZD7986 in PK Samples from D6190C00001	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-34	B2031801P1	B2031801P1: The Determination of INS1007 in Human Plasma, With K_2EDTA as Anticoagulant, by LC-MS/MS	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-35	BISMN1700P1 Amendment 1	BISMN1700P1 Amendment 1: The Determination of INS1007 in Human Plasma, with K_2EDTA as Anticoagulant, by LC-MS/MS	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-36	BISMN1701X1-X10	BISMN1701X1-X10: The Quantification of Biomarkers in Human Sputum, WBC Pellet, Plasma, and Urine by ECL and ELISA	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-37	RES-00478	RES-00478: 1007-RES-2025-07 WILLOW NSP Sample Analysis Report	Insmed Incorporated	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-38	8462134	8462134: Determination of Brensocatib in Human Plasma and Urine by HPLC with MS/MS Detection for Protocol Reference Number INS1007-103	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-39	2206017	2206017: Method Qualification of a LC-MS/MS Method for the Quantitative Bioanalysis of Sodium Thiocyanate (Thiocyanate) in K_2 EDTA Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-40	2206018	2206018: Non-Regulated Quantitative Bioanalysis of Sodium Thiocyanate in K_2 EDTA Human Plasma Using LC-MS/MS for Sponsor Clinical Study #BISMN1700P1 (INS1007-201 Willow)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-41	2207053_V3	2207053_V3: Non-Regulated Quantitative Bioanalysis of Sodium Thiocyanate in K_2 EDTA Human Plasma Using LC-MS/MS for Sponsor Clinical Study No. INS1007-102	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-42	2207054	2207054: Non-Regulated Quantitative Bioanalysis of Sodium Thiocyanate in K_2 EDTA Human Plasma Using LC-MS/MS for Sponsor Clinical Study No. #INS1007-104	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-43	B2032104P1	B2032104P1: The Determination of INS1007 in Human Plasma, with K_2EDTA as Anticoagulant, by LC-MS/MS	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-44	B2032101P1	B2032101P1: The Determination of INS1007 in Human Plasma, with K_2EDTA as Anticoagulant, by LC-MS/MS	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-45	INS1007-211 NSP Amendment 1	INS1007-211 NSP Amendment 1: Sample Analysis Report of Neutrophil Serine Protease Tests on Specimens from Insmed Corporation Study No. INS1007-211	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無

5.3.1.4-46	A2301056	A2301056: Quantification of Active Neutrophil Elastase (NE) in Human Sputum Samples from the Study INS1007-211 Using a Fluorescence-Based Method	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-47	A2301057	A2301057: Quantification of Active Proteinase 3 (PR3) in Human Sputum Samples from the Study INS1007-211 Using a Fluorescence-Based Method	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-48	A2301058	A2301058: Quantification of Active Cathepsin G (CatG) in Human Sputum Samples from the Study INS1007-211 Using a Chromogenic-Based Method	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-49	Q2301056	Q2301056: Quantification of Active Neutrophil Elastase (NE) Using a Fluorescence-Based Method in Human Sputum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-50	Q2301057	Q2301057: Quantification of Active Proteinase 3 (PR3) Using a Fluorescence-Based Method in Human Sputum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-51	Q2301058	Q2301058: Quantification of Active Cathepsin G (CatG) Using a Chromogenic-Based Method in Human Sputum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-52	CL-VAR-029.004	CL-VAR-029.004: CatG Activity Kinetic Assay	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-53	CL-VAR-029.002 Addendum 1	CL-VAR-029.002 Addendum 1: CatG Activity Kinetic Assay	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-54	CL-VAR-030.003	CL-VAR-030.003: NE Activity Kinetic Assay	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-55	CL-VAR-030.002 Addendum 1	CL-VAR-030.002 Addendum 1: NE Activity Kinetic Assay	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-56	CL-VAR-031.003	CL-VAR-031.003: PR3 Activity Kinetic Assay	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-57	CL-VAR-031.002 Addendum 1	CL-VAR-031.002 Addendum 1: PR3 Activity Kinetic Assay	[redacted]	発行日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-58	2100-574	2100-574: Validation of a Method for the Determination of Moxifloxacin in Human Plasma by LC/MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-59	2100-788	2100-788: Validation of a Method for the Determination of Moxifloxacin in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無

5.3.1.4-60	8225508	8225508: Partial Validation of a Method for the Determination of Moxifloxacin in Human Plasma using Moxifloxacin-d_4 as the Internal Standard by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-61	8462136	8462136: Method Transfer and Cross-Validation for the Determination of Brensocatib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
		8462136: Supplementary Chromatogram Report: Method Transfer and Cross-Validation for the Determination of Brensocatib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection				海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-62	8462136 Addendum 1	8462136 Addendum 1: Method Transfer and Cross-Validation for the Determination of Brensocatib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-63	8462136 Addendum 2	8462136 Addendum 2: Method Transfer and Cross-Validation for the Determination of Brensocatib in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-64	8481231	8481231: Determination of Brensocatib and Moxifloxacin in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection for Sponsor Reference Number INS1007-104	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-65	2304024	2304024: Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantification of Sodium Thiocyanate in Human K2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-66	B2032002P1 Interim 1	B2032002P1 Interim 1: Bioanalytical Study Report for The Determination of INS1007 in Human Plasma, with K_2EDTA as Anticoagulant, by LC-MS/MS in clinical study INS1007-301	[redacted]	発行日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-67	A1541	A1541: Sample Analysis Report of Neutrophil Serine Protease Tests on Specimens from Insmed Corporation Study No. INS1007-301	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-68	2305012 Interim	2305012 Interim: Quantification of Proteinase 3 (PR3) in Human Sputum Using a Validated Fluorescence-Based Method in Support of Sponsor Clinical Study INS1007-301	[redacted]	発行日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-69	2305013 Interim	2305013 Interim: Quantification of Cathepsin G (CatG) in Human Sputum Using a Validated Fluorescence-Based Method in Support of Sponsor Clinical Study INS1007-301	[redacted]	発行日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-70	2303054 Interim	2303054 Interim: Quantification of Neutrophil Elastase Activity in Human Sputum Using a Validated Fluorescence-Based Method in Support of Sponsor Clinical Study INS1007-301	[redacted]	発行日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.2.1-1	8496474	8496474: Determination of Plasma Protein Binding of Brensocatib in Human Plasma from Subjects Enrolled in a Clinical Study (Insmed Protocol INS1007-105)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.1-2	8496475 Amendment 1	8496475 Amendment 1: Determination of Brensocatib in Human Plasma by High-Throughput Equilibrium Dialysis with LC-MS/MS Detection for Sponsor Reference Number INS1007-105	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.3.1-1	D6190C00001	D6190C00001: A phase I, Randomised, Single-Blind, Placebo-Controlled, 2-Part Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Food Effect of Single and Multiple Oral Doses of AZD7986 in Healthy Volunteers	AstraZeneca AB	2014年12月3日～2016年8月3日	英国	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.1-2	INS1007-101	INS1007-101: A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single and Multiple Doses and the Open-Label Food Effect of a Single Dose of INS1007 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	Insmed Incorporated	2018年12月26日～2019年8月1日	米国	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.1-3	INS1007-103	INS1007-103: A Phase 1, Open-label Study of the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-Brensocatib Following a Single Oral Administration in Healthy Male Subjects	Insmed Incorporated	2021年8月13日～2021年9月14日	米国	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.1-4	INS1007-104	INS1007-104: A Two-part, Phase I, Double-blind, Placebo- and Positive-controlled Crossover Study to Investigate the Effects of Brensocatib on QT Interval in Healthy Subjects	Insmed Incorporated	2022年4月1日～2022年10月7日	米国	海外	社内資料	評価	有

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.3.3-1	INS1007-102	INS1007-102: A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Parallel-Group Study of Brensocatib Following a Single Oral Administration in Subjects with or without Renal Impairment	Insmed Incorporated	2021年7月1日～2023年2月14日	米国	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.3-2	INS1007-105	INS1007-105: An Open-label, Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of a Single Dose of Brensocatib in Subjects with Normal Hepatic Function and Subjects with Hepatic Impairment	Insmed Incorporated	2022年9月26日～2023年6月1日	米国	海外	社内資料	参考	有

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.3.4-1	D6190C00003	D6190C00003: An Open-Label, Non-Randomised, Fixed Sequence Study Assessing the Pharmacokinetics of AZD7986 when Administered Alone and with Multiple Doses of Verapamil and Itraconazole or Diltiazem in Healthy Subjects	AstraZeneca AB	2016年1月22日～2016年4月13日	英国	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4-2	INS1007-106	INS1007-106: A Phase 1, Open label, Fixed Sequence Study to Assess the Pharmacokinetics of Brensocatib when Administered Alone and with Multiple Doses of Rifampin (CYP3A Inducer) or Esomeprazole (Proton Pump Inhibitor) in Healthy Subjects	Insmed Incorporated	2023年4月14日～2023年7月16日	米国	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.4-3	INS1007-109	INS1007-109: A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of Clarithromycin, a Strong CYP3A4 Inhibitor, on Brensocatib Pharmacokinetics in Healthy Subjects	Insmed Incorporated	2023年7月28日～2023年10月9日	米国	海外	社内資料	評価	有

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.3.5-1	ICPD 00566-1 Amendment 2	ICPD 00566-1 Amendment 2: Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analyses for INS1007 in the Treatment of Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis	Institure for Clinical Pahrmacodynamics, Inc.	報告日：2021年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5-2	ICPD 00664-1	ICPD 00664-1: Population Pharmacokinetic Comparison of Brensocatib Pharmacokinetics after Administration of Tablet and Oral Solution Formulations in Healthy Volunteers	Institure for Clinical Pahrmacodynamics, Inc.	報告日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5-3	ICPD 00694-1	ICPD 00694-1: Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses for Brensocatib in the Treatment of Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis (and Errata)	Institure for Clinical Pahrmacodynamics, Inc.	報告日：2024年[redacted]月[redacted]日/2024年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5-4	ICPD 00750-1	ICPD 00750-1: Population Pharmacokinetic Analyses to Estimate Relative Bioavailability/Bioequivalence of Phase 2 and Phase 3 Tablet Formulations of Brensocatib	Institure for Clinical Pahrmacodynamics, Inc.	報告日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5-5	IMD/1/B	IMD/1/B: Development of a PBPK Model for Brensocatib with the Simcyp Population-Based Simulator and Subsequent Evaluation of Liability as a Perpetrator and Victim of CYP- and Transporter-Mediated DDIs	[redacted]	報告日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	英国	海外	社内資料	評価	有

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.4.2-1	INS1007-211	INS1007-211: A Phase 2a, Single-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Brensocatib Tablets in Adults with Cystic Fibrosis	Insmed Incorporated	2021年11月3日～2022年11月1日	米国	海外	社内資料	参考	無

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.5.1-1	INS1007-201	INS1007-201: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of INS1007 Administered Once Daily for 24 Weeks in Subjects with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis – The Willow Study	Insmed Incorporated	2017年10月31日～2019年12月12日	オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、ドイツ、デンマーク、スペイン、英国、イタリア、韓国、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、シンガポール、米国	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	INS1007-301	INS1007-301: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brensocatib Administered Once Daily for 52 Weeks in Subjects with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis – The ASPEN Study	Insmed Incorporated	2020年11月10日～2024年3月28日	5地域（南米、東欧、欧米諸国、日本を含むアジア諸国、オセアニア）の36箇国	国内／海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-3	INS1007-301 addendum	INS1007-301 Addendum: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brensocatib Administered Once Daily for 52 Weeks in Subjects with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis – The ASPEN Study	Insmed Incorporated	2020年11月10日～2024年10月28日	5地域（南米、東欧、欧米諸国、日本を含むアジア諸国、オセアニア）の36箇国	国内／海外	社内資料	評価	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.5.3-1	ISS	Integrated Summary of Safety (ISS)	Insmed Incorporated	—	—	—	社内資料	評価	有

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載紙	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.5.4-1	J-CTD SAP	Statistical Analysis Plan: Brenscocatib Submission for Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis - J-CTD Specific Requirements	Insmed Incorporated	—	—	—	社内資料	評価	無
5.3.5.4-2	0307201	0307201: Meaningful Within-Patient Change Assessment of the Respiratory Symptoms Domain of the Quality of Life Questionnaire–Bronchiectasis (ASPEN data) (RTI Psychometric Report Memo)	RTI Health Solutions	報告日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-3	J-CTD Primary Analysis	J-CTD Primary Analysis: Figures	Insmed Incorporated	—	—	—	社内資料	評価	有
		J-CTD Primary Analysis: Tables							
		J-CTD Primary Analysis: Figure 16.2.7.1-2c							
		J-CTD Primary Analysis: Figure 16.2.7.2-3d							
		J-CTD Primary Analysis: Figure 16.2.7.2-5e							
		J-CTD Primary Analysis: Figure c135.16.2.7.3-1a							
5.3.5.4-4	EAP	EAP: Brensocatib Interim Report of Safety Information From the Expanded Access Program	Insmed Incorporated	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国、オーストラリア、ニュージーランド、欧州、英国、中南米	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-5	INS1007-221	INS1007-221: Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Events from Clinical Trials	[redacted]	作成日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	—	社内資料	参考	無
5.3.5.4-6	VV-NC-000801	VV-NC-000801: Pharmacokinetic Evaluation for the Plasma Concentrations of Thiocyanate in Subjects with Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis Following Once-daily Administration of Brensocatib	Insmed Incorporated	報告日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-7	VV-NC-000802	VV-NC-000802 Amendment 1: Pharmacokinetic Evaluation for the Plasma Concentrations of Thiocyanate in Subjects with Renal Impairment Following a Single Oral Administration of 25 mg Brensocatib	Insmed Incorporated	報告日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-8	VV-NC-000803	VV-NC-000803: Pharmacokinetic Evaluation for the Plasma Concentrations of Thiocyanate in Healthy Subjects Following a Single Oral Administration of 120 mg Brensocatib	Insmed Incorporated	報告日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-9	VV-NC-000892	VV-NC-000892: Pharmacokinetic Evaluation for the Plasma Concentrations of Thiocyanate in Subjects with Hepatic Impairment Following a Single Oral Administration of 25 mg Brensocatib	Insmed Incorporated	報告日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-10	8462137	8462137: Metabolite Profiling and Identification in Support of Labcorp Study 8462027	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-11	8462138	8462138: Radioanalysis in Support of Clinical Protocol INS1007-103	Labcorp Early Development Laboratories Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	表題	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.7-1	Participant Listings	評価	無
5.3.7-2	AE Listings	評価	無
5.3.7-3	SAE Listings	評価	無
5.3.7-4	Lab abnormal Value Listings	評価	無
5.3.7-5	Figures of the Changes in Laboratory Value	評価	無

5.4 参考文献 （著者アルファベット順）

添付資料番号	表題
1	Adkison AM, Raptis SZ, Kelley DG, Pham CT. Dipeptidyl peptidase I activates neutrophil-derived serine proteases and regulates the development of acute experimental arthritis. J Clin Invest. 2002 Feb;109(3):363-71.
2	Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, et al. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. Chest. 2017;151:982-92.
3	Aksamit T, De Soyza A, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 2018;51(1): 1702053.
4	Aksamit TR, Locantore N, Addrizzo-Harris D, Ali J, Barker A, Basavaraj A, et al. Five-Year Outcomes among U.S. Bronchiectasis and NTM Research Registry Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2024 ;210(1):108-18.
5	Ali HA, Fouda EM, Salem MA, Abdelwahad MA, Radwan HH. Sputum neutrophil elastase and its relation to pediatric bronchiectasis severity: A cross-sectional study. Health Sci Rep. 2022 Apr 20;5(3).
6	Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EHJ, Koppers RJH, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. JAMA. 2013;309:1251-9.
7	Anzueto A, Sethi S and Martinez F. 2007. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 4: 554–564.
8	Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S, Goeminne PC, Hill AT, Fardon TC, et al. The independent contribution of Pseudomonas aeruginosa infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. Eur Respir J. 2018;51(2): 1701953.

9	Barker AF, Mohanty M, Lucci M, Fucile S, Lauterio M, Feliciano J. Treatment Patterns and Adverse Events (AEs) Among Patients With Bronchiectasis (BE) Chronically Receiving Macrolides Over a 1-year Follow-up Period. 2023. B103. HOT TOPICS IN CYSTIC FIBROSIS, BRONCHIECTASIS, AND BREATHLESSNESS.
10	Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. N Engl J Med. 2024;390(24): 2274–2283.
11	Biraggari SK, Reddy KK, Sudhakar J, Bugude SS, Nichenametla R, Hakeem MA, et al. Papillion-Lefèvre Syndrome: Periodontists' Perspective. Case Rep Dent. 2015;2015:137381.
12	Brill SE, Patel AR, Singh R, Mackay AJ, Brown JS, Hurst JR. Lung function, symptoms and inflammation during exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. Respir Res. 2015;16(1):16.
13	Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects. BMC Pediatr 2014:14:299.
14	Calverley P, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet, 2009;374(9691), 685–694.
15	Celenligil H, Kansu E, Ruacan S, Eratalay K. Papillon–Lefèvre syndrome. Characterization of peripheral blood and gingival lymphocytes with monoclonal antibodies. J Clin Periodontol. 1992;19:392–7.
16	Chalmers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. Lancet Respir Med. 2018;6(9):715-26.
17	Chalmers JD, Finch S. Sputum colour in non-CF bronchiectasis: the original neutrophil biomarker. Respirology. 2014a;19(2):153-4.
18	Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. Am J Respir Crit Care Med. 2014b;189(5):576-85.
19	Chalmers JD, McDonnell MJ, Rutherford R, Davidson J, Finch S, Crichton M, et al. The generalizability of bronchiectasis randomized controlled trials: A multicentre cohort study. Respir Med. 2016;112:51-8.
20	Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(10):1384-93.
21	Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al. Characterization of the “frequent exacerbator phenotype” in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(11):1410-20.
22	Chalmers JD, Haworth CS, Meter sky ML, Loebinger MR, Blasi F, Sibila O, et al. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. N Engl J Med. 2020;383(22):2127-37.
23	Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, De Soyza A, Vendrell M, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). Lancet Respir Med. 2023;11(7):637-49.
24	Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. Eur Respir J. 2021;58(2):2002990.
25	Choi H, Kim SY, Lee H, Jhun BW, Park HY, Jeon K, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Macrolide-Resistant Mycobacterium massiliense Lung Disease. Antimicrob Agents Chemother. 2017a;61:e02189-16.
26	Choi H, Kim SY, Kim DH, Huh HJ, Ki C-S, Lee NY, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Acquired Macrolide-Resistant Mycobacterium abscessus Lung Disease. Antimicrob Agents Chemother. 2017b;61:e01146-17.
27	Choi H, Ryu S, Keir HR, Giam YH, Dicker AJ, Perea L, et al. Inflammatory Molecular Endotypes in Bronchiectasis: A European Multicenter Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2023a;208(11):1166-76.
28	Choi H, Chalmers JD. Bronchiectasis exacerbation: a narrative review of causes, risk factors, management and prevention. Ann Transl Med. 2023b;Jan 15;11(1):25.
29	Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1997

30	Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM. World Health Organization Reference Values for Human Semen Characteristics, Human Reproduction Update, 2010; 15: 231-245.
31	Curkendall SM1, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, She. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol. 2006 Jan;16(1):63-70.
32	Dalgic B, Bukulmez A, Sari S. Eponym PapilJon-Lefevre syndrome. Eur J Pcdintr, 2011;170: 689-691.
33	De Soyza A, Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 2018;51(1).
34	Diel R, Ewig S, Blaas S, Jacob C, Juelich F, Korfmann G, et al. Incidence of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis in Germany - A healthcare insurance claims data analysis. Respir Med. 2019;151:121-7.
35	Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002;57:847–852.
36	Durk MR, Jones NS, Liu J, Nagapudi K, Mao C, Plise EG, et al. Understanding the Effect of Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin on Fenebrutinib Absorption in an Itraconazole-Fenebrutinib Drug-Drug Interaction Study. Clin Pharmacol Ther. 2020;Dec;108(6):1224-32.
37	Finch S, Shoemark A, Dicker AJ, Keir HR, Smith A, Ong S, et al. Pregnancy Zone Protein Is Associated with Airway Infection, Neutrophil Extracellular Trap Formation, and Disease Severity in Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(8):992-1001.
38	Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. Lancet. 2018;392(10150):880-90.
39	Forbes B, O'Lone R, Allen PP, Cahn A, Clarke C, Collinge M,et al. Challenges for inhaled drug discovery and development: Induced alveolar macrophage responses. Adv Drug Deliv Rev. 2014;May;71:15-33.
40	Gao Y, Richardson H, Dicker AJ, Barton A, Kuzmanova E, Shteinberg M, et al. Endotypes of Exacerbation in Bronchiectasis: An Observational Cohort Study. Am J Resp Crit Care Med. 2024;210(1):77-86.
41	Goeminne PC, Vandooren J, Moelants EA, Decraene A, Rabaey E, Pauwels A, et al. The Sputum Colour Chart as a predictor of lung inflammation, proteolysis and damage in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a case-control analysis. Respirology. 2014;19(2):203-10.
42	Góngora R, Corell A, Regueriro JR, Carasol M, Rodriguez-Gallego C, Paz-Artal E, et al. Peripheral blood reduction of memory (CD29+, CD45RO+, and “Bright” CD2+ and LFA-1+) T lymphocytes in Papillon–Lefè vre syndrome. Hum Immunol. 1994;41:185–92.
43	Goyal V, Grimwood K, Marchant J, Masters IB, Chang AB. Pediatric bronchiectasis: no longer an orphan disease. Pediatr Pulmonol 2016;51:450–469.
44	Guarino C, Hamon Y, Croix C, Lamort A-S, Dallet-Choisy S, Marchand-Adam S, et al. Prolonged pharmacological inhibition of cathepsin C results in elimination of neutrophil serine proteases. Biochem Pharmacol. 2017;131:52-67.
45	Hart TC, Hart PS, Bowden DW, Michalec MD, Callison SA, Walker SJ, et al. Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefèvre syndrome. J Med Genet. 1999;36(12):881-7.
46	Hart TC, Shapira L. Papillon-Lefèvre syndrome. Periodontol 2000. 1994;Oct;6:88-100.
47	Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with Pseudomonas aeruginosa (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2019;7(3):213-26.
48	Henkle E, Curtis JR, Chen L, Chan B, Aksamit TR, Daley CL, et al. Comparative risks of chronic inhaled corticosteroids and macrolides for bronchiectasis. Eur Respir J. 2019;54(1):1801896.
49	Hiemstra PS, van Wetering S, Stolk J. Neutrophil serine proteinases and defensins in chronic obstructive pulmonary disease: effects on pulmonary epithelium. Eur Respir J. 1998;12(5):1200-8.

50	Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, Barker A, Blasi F, Boersma W, et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. Eur Respir J. 2017;49(6): 1700051.
51	Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn JS, Floto RA, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. Thorax. 2019;74:1-69.
52	Hoyert DL, Arias E, Smith BL. 2001. Deaths: Final data for 1999. Natl Vital Stat Rep, 49, 1-113.
53	Kadowaki T, Yano S, Wakabayashi K, Kobayashi K, Ishikawa S, Kimura M, et al. An analysis of etiology, causal pathogens, imaging patterns, and treatment of Japanese patients with bronchiectasis. Respir Investig. 2015;53(1):37-44. Epub 2014/12/30. doi: 10.1016/j.resinv.2014.09.004.
54	Kapur N, Masters IB, Chang AB. Exacerbations in noncystic fibrosis bronchiectasis: Clinical features and investigations. Respir Med. 2009;103(11):1681-7.
55	Kapur N, Petsky HL, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5:CD000996.
56	Keir HR, Chalmers JD. Pathophysiology of Bronchiectasis. Semin Respir Crit Care Med. 2021;42(4):499-512.
57	Koh YY, Lee MH, Sun YH, Sung KW, Chae JH. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a doubleblind, placebo-controlled study. Eur Respir J. 1997;10:994–999.
58	Korkmaz B, Attucci S, Moreau T, Godat E, Juliano L, Gauthier F. 2004. Design and use of highly specific substrates of neutrophil elastase and proteinase 3. Am J Respir Cell Mol Biol 30:801–807.
59	Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. Pharmacol Rev. 2010;62(4):726-59.
60	Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, Van Vyve T, Simony-Lafontaine J, Lequeu N, Vic P, Enander I, Godard P, Michel FB. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 1993;92(4):537-48.
61	Lapinel NC, Choate R, Aksamit TR, Feliciano J, Winthrop KL, Schmid A, et al. Characteristics of exacerbators in the US Bronchiectasis and NTM Research Registry: a cross-sectional study. ERJ Open Res. 2024;Nov 11;10(6):00185-2024.
62	Lemma GL, Wang Z, Hamman MA, Zaheer NA, Gorski JC, Hall SD. The effect of short- and long-term administration of verapamil on the disposition of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein substrates. Clin Pharmacol Ther. 2006;79(3):218-30.
63	Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018;May 3;378(18):1671-1680.
64	Lyberg T. Immunological and metabolic studies in two siblings with Papillon-Lefèvre syndrome. J Periodontal Res. 1982;17:563–8.
65	Martin P, Oliver S, Robertson J, Kennedy SJ, Read J, Duvauchelle T. Pharmacokinetic drug interactions with vandetanib during co-administration with rifampicin or itraconazole. Drugs in R&D. 2011;11(1):37-51.
66	Mateus SP, Ribeiro-Alves M, Salles REB, Costa W, Costa CHD, Lopes AJ, et al. Mortality and comorbidities in patients with bronchiectasis over a 3-year follow-up. Medicine (Baltimore). 2022;101(52):e32537.
67	McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Sep 15;188(6):647-56.
68	McShane PJ, Choate R, Johnson M, Maselli DJ, Winthrop KL, Metersky ML; Bronchiectasis and NTM Research Registry Investigators. Racial and ethnic differences in patients enrolled in the national bronchiectasis and nontuberculous mycobacteria research registry. Respir Med. 2023;Apr;209:107167.
69	Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-38.
70	Motamedi M, Ferrara G, Yacyshyn E, Osman M, Abril A, Rahman S, et al. Skin disorders and interstitial lung disease: Part I-Screening, diagnosis, and therapeutic principles. J Am Acad Dermatol. 2023;Apr;88(4):751-764.

71	Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. European Respiratory Journal. 2009;34(2):361-4.
72	Nikolic A, Milosevic K, Boskovic S, Nestrovic B. Neutrophil Elastase Gene Polymorphisms: Modulators of Response to Therapy in Childhood Bronchiectasis? Lung. 2014;192:595–599.
73	O'Donnell AE. Bronchiectasis—a clinical review. New England Journal of Medicine. 2022;387(6):533-45.
74	Olveira C, Olveira G, Gaspar I, Dorado A, Cruz I, Soriguer F, et al. Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life. Qual Life Res. 2013;22(3):597-605.
75	Oriano M, Amati F, Gramegna A, De Soyza A, Mantero M, Sibila O, et al. Protease-Antiprotease Imbalance in Bronchiectasis. Int J Mol Sci. 2021;22(11):5996.
76	Ouchene L, Muntyanu A, Assayag D, Veilleux È, Abril A, Ferrara G, et al. Skin disorders and interstitial lung disease: Part II-The spectrum of cutaneous diseases with lung disease association. J Am Acad Dermatol. 2023;Apr;88(4):767-782.
77	Palmer R, Maenpaa J, Jauhiainen A, Larsson B, Mo J, Russell M, et al. Dipeptidyl Peptidase 1 Inhibitor AZD7986 Induces a Sustained, Exposure-Dependent Reduction in Neutrophil Elastase Activity in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Ther. 2018;104(6):1155-64.
78	Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018;45 Suppl 20:S162-70.
79	Papi A, Luppi F, Franco F, Fabbri LM. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2006;3(3):245-51.
80	Park JA, He F, Martin LD, Li Y, Chorley BN, Adler KB. Human neutrophil elastase induces hypersecretion of mucin from well-differentiated human bronchial epithelial cells in vitro via a protein kinase C{delta}-mediated mechanism. Am J Pathol. 2005;167(3):651-61.
81	Pham CT, Ivanovich JL, Raptis SZ, Zehnbauer B, Ley TJ. Papillon-Lefevre syndrome: correlating the molecular, cellular, and clinical consequences of cathepsin C/dipeptidyl peptidase I deficiency in humans. J Immunol. 2004;173(12):7277-81.
82	Pham CT. Neutrophil serine proteases: specific regulators of inflammation. Nat Rev Immunol. 2006;6(7):541-50.
83	Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J. 2017;50(3).
84	Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia MA, Miravitlles M, Paggiaro P, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. Eur Respir J. 2018;52(3):1800328.
85	Quittner AL, Marciel KK, Salathe MA, O'Donnell AE, Gotfried MH, Ilowite JS, et al. A preliminary quality of life questionnaire-bronchiectasis: a patient-reported outcome measure for bronchiectasis. Chest. 2014;146(2):437-48.
86	Quittner AL, O'Donnell AE, Salathe MA, Lewis SA, Li X, Montgomery AB, et al. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores. Thorax. 2015;70(1):12-20.
87	Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al.; ETHOS Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020;Jul 2;383(1):35-48.
88	Roberts H, White P, Dias I, McKaig S, Veeramachaneni R, Thakker N, et al. Characterization of neutrophil function in Papillon-Lefèvre syndrome. J Leukoc Biol. 2016;100(2):433-44.
89	Rodriquez-Roisin R. Towards a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000;117:398-401.
90	Sakugawa T, Miura M, Hokama N, Suzuki T, Tateishi T, Uno T. Enantioselective disposition of fexofenadine with the P-glycoprotein inhibitor verapamil. Br J Clin Pharmacol. 2009;67:535-40.
91	Sandhaus RA, Turino G. Neutrophil elastase-mediated lung disease. COPD. 2013;10(1):60-3.

92	Schembri S, Williamson PA, Short PM, Singanayagam A, Akram A, Taylor J, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. BMJ. 2013;346 :f1235.
93	Schroeder HE, Seger RA, Keller HU, Rateitschak-Plüss EM. Behavior of neutrophilic granulocytes in a case of Papillon-Lefèvre syndrome. J Clin Periodontol. 1983;10:618–35.
94	Sciurba FC, Criner GJ, Christenson SA, Martinez FJ, Papi A, Roche N, et al.; MATINEE Study Investigators. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. N Engl J Med. 2025;May 1;392(17):1710-1720.
95	Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. JAMA. 2013;309:1260-7.
96	Sibila O, Perea L, Canto E, Shoemark A, Cassidy D, Smith AH, et al. Antimicrobial peptides, disease severity and exacerbations in bronchiectasis. Thorax. 2019;74(9):835-42.
97	Sinden NJ, Stockley RA. Proteinase 3 activity in sputum from subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. Eur Respir J. 2013;41(5):1042-50.
98	Singh D, Edwards L, Tal-Singer R, Rennard S. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. Respir Res. 2010;11:77.
99	Soares JM, Avelar GF, França LR. The seminiferous epithelium cycle and its duration in different breeds of dog (Canis familiaris). J Anat. 2009; 215: 462-71;
100	Sørensen OE, Clemmensen SN, Dahl SL, Østergaard O, Heegaard NH, Glenthøj A, et al. Papillon-Lefèvre syndrome patient reveals species-dependent requirements for neutrophil defenses. J Clin Invest. 2014 Oct;124(10):4539-48.
101	Statland BE, Winkel P, Harris SC, Burdsall MJ, Saunders AM. American Journal of Clinical Pathology. Evaluation of Biologic Sources of Variation of Leukocyte Counts and Other Hematologic Quantities Using Very Precise Automated Analyzers. 1978; 69:48-54.
102	Stockley RA. The role of proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:S109-13.
103	Stockley RA. Alpha1-antitrypsin review. Clin Chest Med. 2014;35(1):39-50.
104	Suissa S. Inhaled corticosteroids preventing pneumonia mortality: paradox or selection bias?. Eur Respir J. 2019;53(2):1802112.
105	Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. Trends Immunol. 2010; 31: 318-24.
106	Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, Leadbetter J, Laight A, McKillop D, et al. Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin, itraconazole and metoprolol. Clin Pharmacokinet. 2005;44(10):1067-81.
107	Swaisland HC, Oliver SD, Morris T, Jones HK, Bakhtyari A, Mackey A, et al. In vitro metabolism of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 and clinical drug interactions between ZD4045 and rifampicin or itraconazole in healthy male volunteers. Xenobiotica. 2009; 39:444-56.
108	Tetley TD. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. 6. Proteinase imbalance: its role in lung disease. Thorax. 1993;48(5):560-5.
109	Thomas ET, Guppy M, Straus SE, Bell KJL, Glasziou P. Rate of normal lung function decline in ageing adults: a systematic review of prospective cohort studies. BMJ Open. 2019;9(6):e028150.
110	Toomes C, James J, Wood AJ, Wu CL, McCormick D, Lench N, et al. Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. Nat Genet. 1999;23(4):421-4.
111	Umeki S, Niki Y, Soejima R. Elastase/antielastase systems in pulmonary diseases. Am J Med Sci. 1988;296(2):103-6.
112	Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, et al. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicenter, double-blind, randomized controlled trial. Lancet Respir Med. 2013;1:610–620.

113	Vlahos R, Wark PA, Anderson GP, Bozinovski S. Glucocorticosteroids differentially regulate MMP-9 and neutrophil elastase in COPD. PLoS One. 2012;7(3):e33277.
114	Voynow JA, Young LR, Wang Y, Horger T, Rose MC, Fischer BM. Neutrophil elastase increases MUC5AC mRNA and protein expression in respiratory epithelial cells. Am J Physiol. 1999;276(5):L835-43.
115	Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. Chron Respir Dis. 2017 Nov;14(4):377-384.
116	Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;380:660-7.
117	Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PA, Vieira AM, Stojanovic J, Sanuade C, et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. The Lancet Respiratory Medicine. 2023;11(5):439-52.
118	Yalcin E, Kiper N, Özcelik U, et al. Effects of clarithromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. J Clin Pharm Ther. 2006;31:49–55.
119	Zhang Q, Illing R, Hui CK, Downey K, Carr D, Stearn M, et al. Bacteria in sputum of stable severe asthma and increased airway wall thickness. Respir Res. 2012;13:1-8.
120	小児慢性特定疾病情報センターホームページ. 気管支拡張症. 2014; Accessed: 18Jul2025
121	日本呼吸器学会. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2025
122	長谷川直樹, 森本耕三. 気管支拡張症 Up to Date. 南江堂. 2022
123	丸毛聡. 気管支拡張症に対する抗菌薬吸入療法の可能性. 呼吸器ジャーナル. 2024; 72(2): 243-249.