目次

2.4 非臨床に関する概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 薬理試験 5
2.4.1.2 薬物動態試験 6
2.4.1.3 毒性試験 6
2.4.2 薬理試験 9
2.4.2.1 *In vitro* 薬理試験 9
2.4.2.2 *Ex vivo* 薬理試験 10
2.4.2.3 *In vivo* 薬理試験 10
2.4.2.4 副次的薬理試験 11
2.4.2.5 安全性薬理試験 12
2.4.3 薬物動態試験 12
2.4.3.1 吸収と血中動態 12
2.4.3.2 分布 13
2.4.3.3 代謝 14
2.4.3.4 排泄 14
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 14
2.4.3.6 要約 15
2.4.4 毒性試験 15
2.4.4.1 動物種選択及び投与量設定 15
2.4.4.2 一般毒性試験 16
2.4.4.3 遺伝毒性試験 17
2.4.4.4 がん原性試験 17
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 17
2.4.4.6 その他の毒性試験 18
2.4.5 総括及び結論 19
2.4.5.1 薬理試験 19
2.4.5.1.1 効力を裏付ける試験 19
2.4.5.1.2 副次的薬理試験 20
2.4.5.1.3 安全性薬理試験 21
2.4.5.2 薬物動態試験 21
2.4.5.3 毒性試験 21
2.4.6 参考文献 24
2.4.7 参考ガイドライン 24

略号一覧

略号	略していない表現	内容
11ß-HSD1	11ß-hydroxysteroid dehydrogenase type 1	11ß-水酸化ステロイド脱水素酵素 1 型
11ß-HSD2	11ß-hydroxysteroid dehydrogenase type 2	11ß-水酸化ステロイド脱水素酵素 2 型
^{125}I	Iodine 125 labeled	ヨウ素 125 標識
^{14}C	Carbon 14 labeled	炭素 14 標識
3T3	3-day transfer, inoculum 3×10^5 cells (in mouse fibroblast assay)	3 日間譲渡、接種 3×10^5 細胞（マウス線維芽細胞アッセイ）
AAG	α_1-acid glycoprotein	α_1-酸性糖タンパク質
ALT	Alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody	抗好中球細胞質抗体
ANCA-associated vasculitis	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis	ANCA 関連血管炎
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12hr}$	Area under the curve from time of dosing to 12 hours post dose	0-12 時間の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	Area under the curve from time of dosing to 24 hours post dose	0-24 時間の濃度-時間曲線下面積
A_2	The concentration of antagonist required to produce a 2-fold shift in the agonist dose response curve	アゴニスト単独作用時の濃度-反応曲線を 2 倍高濃度側にシフトさせるのに必要なアンタゴニストの濃度
A_{10}	The concentration of antagonist required to produce a 10-fold shift in the agonist dose response curve	アゴニスト単独作用時の濃度-反応曲線を 10 倍高濃度側にシフトさせるのに必要なアンタゴニストの濃度
C3aR	Complement C3a receptor	補体成分 3a 受容体
C5a	Complement 5a	補体成分 5a
C5b	Complement C5b	補体成分 5b
C5aR	Complement 5a receptor, also called CD88	補体成分 5a 受容体、CD88 とも呼ばれる
C5b-9	Complement 5b, 6, 7, 8, and 9 complex	補体複合体
Caco-2	Human colorectal carcinoma cell line designation; used to assess membrane permeability *in vitro*	膜透過性試験に用いられるヒト結腸癌由来の細胞株
CB1	Cannabinoid receptor type 1	カンナビノイド受容体 1
C_{max}	Maximum drug concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum drug concentration	最低血漿中濃度
CD11b	Cluster of differentiation molecule 11B (cluster designation 11b)	好中球の細胞接着分子、MAC-1α、インテグリン α、CR3)
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
eCAC	Executive Carcinogenicity Assessment Committee	FDA の発がん性評価委員会
GABA	Gamma aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hC5a	Human complement 5a	ヒト補体成分 5a
hC5aR	Human complement C5a receptor	ヒト補体成分 5a 受容体
hC5aR KI	Human C5aR knock-in	ヒト C5aR ノックイン
HEK	Human embryonic kidney cells	ヒト胎児腎細胞
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPMC	Hydroxypropyl-methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC_{50}	Concentration associated with 50% inhibition	50%阻害濃度
IC_{90}	Concentration associated with 90% inhibition	90%阻害濃度
ICH	The International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン

略号	略していない表現	内容
LOQ	Limit of quantification	定量下限
MPO	Myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
NOAEL	No-observed-adverse-effect-level	無毒性量
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PEG-400	Polyethylene glycol-400	ポリエチレングリコール 400
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QT	Interval between the Q and T wave in the electrocardiogram	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
S9	9000×g supernatant fraction isolated from Arochlor™-induced (dosed rats) rat livers	ラット肝 S9 画分
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
TTC	Threshold of toxicological concern	毒性学的毒性の懸念のが生じる閾値
U937	Human monocyte cell line	ヒト単球系細胞株

2.4 非臨床に関する概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

CCX168 は強力かつ選択的なヒト C5a 受容体拮抗薬として創製された化合物である[1)]。ANCA 関連血管炎の病態悪化の機序として補体系の活性化の最終段階で産生されるアナフィラトキシン C5a の重要性が示唆されている。ANCA 関連血管炎において C5a は C5a 受容体（C5aR）を介して血中の好中球をプライムし、血管内皮細胞への接着を促す。このプライムされた好中球は抗好中球細胞質抗体（ANCA）との相互作用により活性化し、炎症を惹起することで、血管炎を引き起こすと考えられている[2), 3), 4)]。よって C5aR 拮抗薬は ANCA 関連血管炎治療における新たな作用機序として期待されている[2), 3)]。

ANCA 関連血管炎の治療薬として CCX168 の研究開発を進めるため、各種薬理試験、薬物動態及び毒性試験を実施した。

安全性薬理試験、一般毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験の動物数、群構成、投与量、評価項目及び統計手法に関して、規制ガイダンス及び標準的な医薬品の非臨床試験法に従って計画した（表 2.4.1-1）。経口投与による一般毒性試験としては、ラット単回投与毒性試験、ラット、ハムスター及びカニクイザル用量設定試験、並びにラット 4、13 及び 26 週間、ハムスター13 週間、カニクイザル 4、20 及び 44 週間反復投与毒性試験を実施した。非臨床試験には PEG-400 及び Kolliphor HS-15 の割合が [redacted] の媒体を使用した被験液を用いた。各動物種において被験液の忍容性とともに曝露の最適化のために広範な処方検討及び薬物動態検討を行った。非臨床安全性試験に用いた動物種であるラット、ウサギ、ハムスター及びサルについては、安全性評価に頻用され、CCX168 の代謝的、薬物動態的及び薬理学的な特性に基づいて、これらの動物種を選択した。2 年間がん原性試験はラット及びハムスターを用いて実施した。受胎能及び出生前後の発生に関する試験はハムスターを用いて、胚胎児発生に関する試験はウサギ及びハムスターを用いて実施した。

表 2.4.1-1　　CCX168 及び代謝物 CCX168-M1 の安全性薬理試験及び毒性試験の概要

Type of Study/Dose Duration	Route	Species/Strain	GLP Status
Safety Pharmacology			
Neurobehavioral (CNS)/single	Oral (gavage)	Rat / Sprague-Dawley	Yes
Respiratory/single	Oral (gavage)	Rat / Sprague-Dawley	Yes
Renal/single	Oral (gavage)	Rat / Sprague-Dawley	Yes
Cardiovascular/single	Oral (gavage)	Cynomolgus Monkey / *Macaca fascicularis*	Yes
Cardiovascular/hERG	*In vitro*	hERG in HEK cells	Yes
Cardiovascular/hERG with Metabolite CCX168-M1	*In vitro*	hERG in HEK cells	No
Single-Dose			
An acute oral dose toxicity study	Oral (gavage)	Rat / Sprague-Dawley	Yes
Repeat-Dose			
7-day Dose Range-Finding	Oral (gavage)	Rat / Sprague-Dawley	No
4-Week Repeat-Dose	Oral (gavage)	Rat / Sprague-Dawley	Yes
13-Week Repeat-Dose	Oral (gavage)	Rat / Sprague-Dawley	Yes
26-Week Repeat-Dose	Oral (gavage)	Rat / Sprague-Dawley	Yes
7-Day Dose Range-Finding	Oral (gavage)	Hamster / Golden Syrian	No
13-Week Repeat-Dose	Oral (gavage)	Hamster / Golden Syrian	Yes
4/2-Day Dose Range-Finding	Nasogastric intubation	Cynomolgus Monkey / *Macaca fascicularis*	No
4-Week Repeat-Dose	Nasogastric intubation	Cynomolgus Monkey / *Macaca fascicularis*	Yes

Type of Study/Dose Duration	Route	Species/Strain	GLP Status
20-Week Repeat-Dose	Oral (gavage) / Nasogastric intubation	Cynomolgus Monkey / *Macaca fascicularis*	Yes
44-Week Repeat-Dose	Nasogastric intubation / Oral (gavage)	Cynomolgus Monkey / *Macaca fascicularis*	Yes
Genotoxicity			
Bacterial Reverse Mutation Assay	*In vitro*	*S. typhimurium; E. coli*	Yes
Mouse Lymphoma Assay	*In vitro*	Mouse lymphoma cells	Yes
Bone Marrow Micronucleus (2 days)	Oral (gavage)	Rat/ Sprague-Dawley	Yes
Carcinogenicity			
2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study	Oral (gavage)	Rat / Sprague-Dawley	Yes
2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study	Oral (gavage)	Hamster / Golden Syrian	Yes
Reproductive and Developmental Toxicity			
Fertility and Early Development (Segment I)	Oral (gavage)	Hamster / Golden Syrian	Yes
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II)	Oral (gavage)	Hamster / Golden Syrian	Yes
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II)	Oral (gavage)	Rabbit / New Zealand White	Yes
Embryo-Fetal Development (Segment II)	Oral (gavage)	Hamster / Golden Syrian	Yes
Embryo-Fetal Development (Segment II)	Oral (gavage)	Rabbit / New Zealand White	Yes
Pre- and Postnatal Development (Segment III)	Oral (gavage)	Hamster / Golden Syrian	Yes
Other Toxicity			
Immunotoxicity (28 days)	Oral (gavage)	Rat / Fisher 344	Yes
Ultraviolet Radiation and Visible Light Absorption Profile (290 to 700 nm)	NA	NA	No
Phototoxicity 3T3 Assay	*In vitro*	Mouse 3T3 fibroblasts	Yes
Bacterial Reverse Mutation Assay for CCX168 Impurities	*In vitro*	*S. typhimurium; E. coli*	Yes
In silico Mutagenicity Evaluation of Potential CCX168 Impurities	*In silico*	NA	NA

NA: 該当なし

すべての毒性試験及び安全性薬理試験の本試験は GLP を遵守し、ICH M3(R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」、ICH S2(R1)「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」、ICH S8「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」、ICH M7(R1)「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」を含む ICH ガイドラインに従って実施した。また、一連の安全性薬理試験は ICH S7A「安全性薬理試験ガイドライン」及び ICH S7B「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価」に従って実施した。がん原性試験を ICH S1「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」に従って実施した。生殖発生毒性試験は ICH S5(R2)「医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正について」に従って実施し、*in vitro* 光毒性試験は ICH S10「医薬品の光安全性評価ガイドライン」に従って実施した。腎機能に関する安全性薬理試験及びがん原性試験を除くすべての試験は、米国の受託試験施設にて実施した。腎機能に関する安全性薬理試験及びがん原性試験は英国の受託試験施設にて実施した。

2.4.1.1 薬理試験

効力を裏付ける試験として、各種 *in vitro*、*ex vivo* 及び *in vivo* 試験を実施した。まず CCX168 のヒト及び各種動物の C5aR に対する親和性及び拮抗作用を検討するため *in vitro* 試験を実施した。CCX168 のヒト主要代謝物 CCX168-M1 及び異性体についても同様の *in vitro* 試験を実施した。次に作用機序の妥当性及び *in vivo* での有効濃度を検討するため、好中球のプライミングの

指標である C5a 誘発 CD11b アップレギュレーション及び C5a 誘発血中好中球減少に対する CCX168 の抑制作用を *ex vivo* 及び *in vivo* 試験により評価した。さらに ANCA 関連血管炎の *in vivo* モデルにおける CCX168 の有効性及び有効濃度を検討した。

副次的薬理試験として CCX168 及び CCX168-M1 のケモカイン受容体、各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する影響、並びにグルココルチコイド及びシクロホスファミドの作用に対する影響を検討した。

CCX168 の安全性薬理試験としてラットの中枢神経系、呼吸系及び腎機能試験、テレメトリー装置を埋め込んだ覚醒カニクイザルの心血管系試験、並びに *in vitro* 心臓電気生理学的試験を実施した。一般毒性試験において、一部の安全性薬理エンドポイントについて評価した。

2.4.1.2 薬物動態試験

CCX168 の薬物動態を、各種薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験において評価した。マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ及びサルにおける CCX168 の血中動態、吸収、分布、代謝及び排泄を明らかにするためにこれらの試験を実施した。多くの知見は CCX168 を単回又は反復経口投与した試験から得られており、各試験の投与量は反復投与毒性試験で用いられた用量範囲内であった。また、これらの試験では CCX168 の毒性評価に用いた動物種及び系統を選択した。ラット、ハムスター及びサルにおけるトキシコキネティクスの要約を 2.6.7（表 2.6.7.3A、表 2.6.7.3B 及び表 2.6.7.3C）に示す。

血漿蛋白結合、血球移行性、肝細胞における代謝、CYP 阻害及び誘導、シクロホスファミドの代謝活性化及びプレドニゾンの代謝に及ぼす影響、Caco-2 細胞単層膜における透過性、並びに薬物トランスポーターとの相互作用評価を含む *in vitro* 試験を実施した。これらの試験結果から、CCX168 は ANCA 関連血管炎患者において処方される薬物と薬物相互作用を惹起する可能性は低いと考えられる。経口吸収後の CCX168 の主な消失経路は、酸化代謝とそれに続く代謝物の胆汁排泄であると考えられ、未変化体 CCX168 の胆汁及び尿中排泄は CCX168 の消失にほぼ寄与しないと考えられる。

2.4.1.3 毒性試験

CCX168 の臨床での安全性担保のため、SD ラットの 26 週間までの反復投与毒性試験及びカニクイザルでの 44 週間までの反復投与毒性試験を実施した。経口投与による一般毒性試験としては、ラットの単回投与毒性試験、ラット、ハムスター及びカニクイザルの用量設定試験を実施した。また、GLP 適用の反復投与毒性試験として、ラットの 4、13 及び 26 週間試験、ハムスターの 13 週間試験並びにカニクイザルの 4、20 及び 44 週間試験を実施した。CCX168 の T 細胞依存性抗体産生応答に関してラットを用いて評価した。また、サルの 44 週間反復投与毒性試験の中で T 細胞依存性抗体産生応答及びリンパ球サブセットに対する影響を評価した。

遺伝毒性試験として CCX168 の *in vitro* での細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）、*in vitro* での哺乳類細胞を用いる染色体異常及び変異原性試験（マウスリンフォーマ試験）並びに *in vivo* でのラット骨髄小核試験を実施し評価した。CCX168 はマウス及びラットの C5aR を介する好中球走化性に影響を与えなかった（PC0347_168_a）。一方、CCX168 はハムスターの C5aR に対して薬理学的に活性を有するため（PC0627_168_a）、がん原性試験として CCX168 の反復経口投与によるラット及びハムスターの 2 年間がん原性試験を実施した。媒体対照又は水

対照群の生存動物数が eCAC との協議で設定した投与終了基準に達したため、ラット雌では 92 週目に、ラット雄では 97 週目に、ハムスター雌では 92 週目に、ハムスター雄では 98 週目にそれぞれ投与を終了した。生殖発生毒性試験のうち受胎能及び出生前後の発生に関する試験はハムスターを用いて評価した。また、胚胎児発生に関する用量設定試験及び本試験はウサギ及びハムスターを用いて評価した。

ヒトマスバランス試験の結果から、代謝物 CCX168-M1 はヒトにおいて唯一の主要代謝物である（投与薬物に関連する総曝露量の 10%超）。CCX168-M1 は毒性評価に用いた 4 動物種のそれぞれにおいても適切にその安全性が評価された。さらに、CCX168 及び CCX168-M1 はカニクイザル及びハムスターで薬理活性を示したことから、C5aR 阻害に関連する毒性はこれらの動物種での結果から予測可能と考えられた。いずれの安全性試験においても試験データの解釈又は妥当性に重大な影響を及ぼす事態はなく、重大な逸脱事項もなかった。*In vitro* 遺伝毒性試験において高濃度群で毒性又は被験物質の析出が認められた。このことは、適切な濃度にて試験が実施されたことを示しているため、被験液の濃度分析は実施しなかった（PC0378_168、PC0379_168）。

CCX168 の薬理活性が著しく低い動物種であるラットにおいて、T 細胞依存性抗体産生応答に対する影響は認められなかった（PC0496_168）。さらに、サルの毒性試験において、KLH 抗原に対する T 細胞依存性抗体産生応答への影響は認められず、リンパ球サブセット、血液学的及び病理学的パラメータに対する免疫毒性も認められなかった（PC0654_168）。

ラット及びサルの慢性毒性試験（ラット 26 週間及びサル 44 週間反復投与毒性試験）において、サルでは投与媒体関連の消化器症状が、ラットでは 100 mg/kg 以上で軽微な臨床検査パラメータへの影響が認められたが、その程度、回復性、並びにその他に関連する臨床検査及び病理組織所見の欠如から、毒性学的意義は乏しいと考えられた。慢性毒性試験において投薬に起因する毒性は認められず、1 日 2 回の経口投与による NOAEL はラットで 200 mg/kg/日、サルで 30/45 mg/kg/日であった。

ハムスター13 週間反復投与毒性試験において CCX168 の投与量に相関した中性脂肪の高値が認められた（対照群と比較して 100 mg/kg/日群の雌雄で 30.7%及び 45%の高値、1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）群の雌雄で 46.7%及び 74.3%の高値）。また、ALT、AST 及び無機リンの軽度高値が 1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）群で認められた（対照群と比較して 1000 mg/kg/日群の雄でそれぞれ 105%、45.7%及び 26.9%の高値）。しかしながら、中性脂肪値は 4 週間の休薬により正常値に回復し、関連する剖検及び病理組織所見を伴っていなかったことから、毒性とは判断しなかった。C5aR はマウスにおいてエネルギー利用及び脂肪蓄積に関与すると報告されている [5), 6)]。したがって、CCX168 のハムスターへの 13 週間反復投与後に認められた血清中の中性脂肪の高値は予想されるものであったが、可逆的な変化であり、肝臓の有害な病理組織学的変化も認められなかった（PC0677_168）。最高用量である 500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与群における投与 91 日目の CCX168 の曝露量は、雌雄平均で C_{max} が 1780 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24hr}$ が 32500 ng•hr/mL であった。

ラット及びハムスターのがん原性試験において、投薬に関連する有害作用及び発がん性を示唆する腫瘍性病変の増加は認められなかった。

また、ICH M7(R1)ガイドラインに従って、CCX168 の化学合成における出発物質、中間体及

び分解物を含む不純物について *in silico* 変異原性評価を行った。クラス 1 又はクラス 3 の不純物は ICH M7(R1)ガイドラインに基づく遺伝毒性不純物の許容限度値未満であった。

実施されたすべての非臨床試験を通して、CCX168 の薬理学的及び毒性学的特性は十分に明らかにされており、ANCA 関連血管炎を適応とした CCX168 の新規医薬品としての製造販売承認申請を支持するものである。

2.4.2 薬理試験

CCX168 の効力及び安全性の薬理学的特性を評価するため、各種 *in vitro*、*ex vivo* 及び *in vivo* 薬理試験、並びにげっ歯類及び非ヒト霊長類における安全性薬理試験を実施した。これらの試験の一覧を表 2.4.2-1 に示す。

表 2.4.2-1　　CCX168 及び代謝物 CCX168-M1 について実施された薬理試験一覧

List of Studies
Primary Pharmacodynamics（*in vitro*）
In vitro Evaluation of CCX168 as an Antagonist of Human C5aR
In vitro Effects of CCX168 on Mouse, Rat, and Cynomolgus Monkey C5aR
In vitro Effects of CCX168 and CCX168-M1 on Hamster and Rabbit C5aR
In vitro Activity of [redacted] (CCX168-M1) as an Antagonist of Human C5aR
In vitro Activity of [redacted] (CCX168-M1)　against Mouse, Rat, Rabbit, and Cynomolgus Monkey C5aR
Assessment of 不純物C*, 不純物G* and 不純物H* In *In Vitro* C5aR-mediated Calcium Mobilization Assay
Primary Pharmacodynamics（*ex vivo*）
Ex-vivo Effects (hC5aR KI Mice) of CCX168 on C5a-Induced Blood Leukocyte CD11b Upregulation
Primary Pharmacodynamics（*in vivo*）
Effects of CCX168 in an *In vivo* Mechanism Based Model in Cynomolgus Monkeys
Effects of CCX168 in an *In vivo* Mechanism Based Model in hC5aR Knock-In Mice
Effects on CCX168 in a Mouse Model of Anti-MPO Induced Glomerulonephritis
Secondary Pharmacodynamics
Chemokine Receptor Selectivity of CCX168
Evaluation of CCX168 against a Broad Panel of Biochemical Targets
Biochemical Selectivity Profile of [redacted] (CCX168-M1)
Activity of CCX168 on Glucocorticoid Receptor
Effects of CCX168 and [redacted] (CCX168-M1) on 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenases
Effects of CCX168 on Human Lymphocyte Proliferation
Safety Pharmacology
Neuropharmacological Profile (NPP) of CCX168 Following Single-Dose Oral Administration in Sprague-Dawley Rats
Evaluation of Respiratory Function Following Single-Dose Oral Administration of CCX168 in Sprague-Dawley Rats
Evaluation of Renal Function Following Single-Dose Oral Administration of CCX168 in Sprague-Dawley Rats
Evaluation of Cardiovascular Function Following Oral Administration of CCX168 in Conscious Telemetered Male Cynomolgus Monkeys
Effect of CCX168 and CCX168-M1 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells

2.4.2.1 *In vitro* 薬理試験

CCX168 はヒト単球系細胞株である U937 細胞を用いた受容体結合試験においてヒト C5a 受容体（hC5aR）と ^{125}I-C5a の結合を阻害し、その IC_{50} 値は 0.45 nmol/L であった（PC0346_168_a）。

ヒト全血を用いた走化性試験において、CCX168 は C5a により誘発される好中球の走化性を抑制し、その A_2 値（A_2；C5a の濃度-反応曲線を 2 倍高濃度側にシフトさせるのに必要な CCX168 の濃度；IC_{50} に相当）は 1.7 nmol/L であった。また A_{10} 値（A_{10}；C5a の濃度-反応曲線を 10 倍高濃度側にシフトさせるのに必要な CCX168 の濃度；IC_{90} に相当）は 15.4 nmol/L であった（PC0346_168_a）。

CCX168 の各種動物 C5aR に対する拮抗作用を細胞走化性試験により検討した結果、CCX168 はカニクイザル好中球の C5a 誘発走化性を抑制し、その A_2 値及び A_{10} 値はそれぞれ 18 及び 162 nmol/L であった（PC0347_168_a）。また CCX168 はハムスター白血球の C5a 誘発走化性を抑制し、その A_2 値は 14 nmol/L であった（PC0627_168_a）。一方、CCX168 はウサギ白血球の C5a 誘発走化性を抑制したが、その A_2 値は 4000 nmol/L と著しく弱く（PC0627_168_a）、さら

＊新薬承認情報提供時に置き換え

にマウス及びラットのチオグリコレート誘発腹腔内浸出白血球の C5a 誘発走化性を 10 µmol/L において抑制しなかった（PC0347_168_a）。

CCX168 のヒト主要代謝物である CCX168-M1 はヒト好中球の C5a 誘発走化性を抑制し、その A_2 値は 3 nmol/L であった。また CCX168-M1 はヒト好中球の C5a 誘発 CD11b アップレギュレーションを抑制し、その A_2 値は 7 nmol/L であった（PC0463_168_a）。以上より、CCX168-M1 は hC5aR に対し CCX168 と同程度の阻害活性を示した。また CCX168-M1 はカニクイザル及びハムスターの好中球又は白血球の C5a 誘発走化性を CCX168 と同程度に抑制した（カニクイザル A_2; 2.6 nmol/L、ハムスターA_2; 10 nmol/L）。一方、CCX168-M1 はウサギ白血球の C5a 誘発走化性を抑制したが、その A_2 値は 3000 nmol/L と著しく弱かった。CCX168-M1 はマウス及びラット白血球の C5a 誘発走化性を 1000 nmol/L において抑制しなかった。（PC0484_168_a、PC0627_168_a）。

CCX168 の鏡像異性体である不純物C* は 10 µmol/L においても C5a により誘発される細胞内 Ca^{2+}濃度上昇に影響を与えなかった（PC0741_168）。

2.4.2.2 *Ex vivo* 薬理試験

CCX168 の各種動物の C5aR に対する拮抗作用には種差が認められたことから、*ex vivo* 試験はマウス C5aR 遺伝子をヒト C5aR 遺伝子に置換したヒト C5aR ノックイン（hC5aR KI）トランスジェニックマウス（以下、hC5aR KI マウス）を用いて実施した。

hC5aR KI マウスに CCX168 を投与し、その血液検体を用いて C5a 誘発 CD11b アップレギュレーション試験を実施し、CCX168 の血漿中濃度と CD11b アップレギュレーションの PK/PD の関連性を評価した。その結果、CCX168 は C5a により誘発される CD11b アップレギュレーションを抑制し、その A_2 値及び A_{10} 値はそれぞれ 4.75 及び 38 nmol/L であった（PC0481_168_a）。以上より、CCX168 の A_{10} 値、すなわち C5aR を約 90%阻害する濃度は 38 nmol/L であることが示唆された。

2.4.2.3 *In vivo* 薬理試験

CCX168 の各種動物の C5aR に対する拮抗作用には種差が認められたことから、*in vivo* 試験はカニクイザル及び hC5aR KI マウスを用いて実施した。

カニクイザルにヒト C5a（hC5a）を静脈内投与することで惹起される血中好中球減少作用に対する CCX168 の影響を評価し、評価時の CCX168 の血漿中濃度との関連性を検討した。その結果、CCX168 3 mg/kg の経口投与は C5a により誘発される好中球の減少を媒体投与群に対して 50%以上抑制し、CCX168 30 mg/kg の経口投与は、これをほぼ完全に抑制した（PC0351_168_a）。この時の血漿中濃度はそれぞれ約 38 nmol/L（22 ng/mL）及び約 230 nmol/L（134 ng/mL）であった。以上より、CCX168 はカニクイザルにおいて C5a 誘発好中球減少を抑制し、C5a の作用をほぼ完全に抑制するために必要な CCX168 の血漿中濃度は約 230 nmol/L であることが示された。

hC5aR KI マウスを用いた hC5a 誘発白血球減少試験において、CCX168 0.03 mg/kg の経口投与は C5a による白血球減少作用を約 50%抑制し、CCX168 0.3 mg/kg の経口投与は C5a 誘発白血球減少をほぼ完全に抑制した（PC0350_168_a）。この時の血漿中濃度はそれぞれ 15 nmol/L（9 ng/mL）及び約 75 nmol/L（44 ng/mL）であった。以上より、CCX168 は hC5aR KI マウスに

＊新薬承認情報提供時に置き換え

おいて C5a 誘発白血球減少を抑制し、C5a の作用をほぼ完全に抑制するために必要な CCX168 の血漿中濃度は約 75 nmol/L であることが示された。

マウスに抗 MPO 抗体を投与するとヒトの ANCA 関連血管炎に類似した半月体形成壊死性糸球体腎炎及び腎機能低下を呈することが知られていることから [7]、hC5aR KI マウスを用いて ANCA 関連血管炎モデルを作製し、CCX168 の有効性と有効濃度を検討した（PC0480_168_b）。その結果、CCX168 5 mg/kg 1 日 2 回投与群及び 37.5 mg/kg 1 日 1 回投与群において病態モデルの主要な症状である糸球体の半月体形成及び壊死の発現率が媒体投与群と比較して有意に減少し、半月体形成はそれぞれ 85 及び 93%、壊死はそれぞれ 79 及び 100%減少した。また、CCX168 5 mg/kg 1 日 2 回投与群及び 37.5 mg/kg 1 日 1 回投与群において腎機能障害の指標となる尿蛋白、尿白血球及び尿潜血のスコアが有意に減少し、尿蛋白はそれぞれ 63 及び 50%、尿白血球はそれぞれ 63 及び 75%、尿潜血は共に 88%減少した。この時の CCX168 5 mg/kg 1 日 2 回投与群及び 37.5 mg/kg 1 日 1 回投与群における CCX168 の最低血漿中濃度（C_{min}）はそれぞれ 60 nmol/L（35 ng/mL）及び 323 nmol/L（188 ng/mL）であった。以上より、CCX168 は抗 MPO 抗体誘発糸球体腎炎モデルマウスに対して有効性を示し、糸球体の半月体形成及び壊死の発現率を有意に減少させ、腎機能障害の指標となる尿蛋白、尿白血球及び尿潜血のスコアを有意に減少させた。また、本モデルにおいて有意な抑制作用を示すのに必要な CCX168 の C_{min} は 60 nmol/L（35 ng/mL）以上であることが示された。

2.4.2.4 副次的薬理試験

23 種類のケモカイン受容体に対する CCX168 の影響を検討した。CCX168 は CCR5 及び CCR10 に対して阻害作用を示し、その IC_{50} 値はそれぞれ 6.7 及び 8.0 µmol/L であった。CCX168 はそれ以外のケモカイン受容体に対して 10 µmol/L まで阻害作用を示さなかった（23 種類のケモカイン受容体：CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR12、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7、C5L2 (C5aR2)、C3aR、ChemR23、GPR1 及び FPR1）（PC0348_168_b）。

55 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する CCX168 の影響を検討した。CCX168 は Na^+チャネル（site 2）においてのみ 10 µmol/L で 59%の阻害作用を示した（PC0349_168）。

17 種類のケモカイン受容体に対する CCX168-M1 の影響を検討した。CCX168-M1 はケモカイン受容体に対し 10 µmol/L において阻害作用を示さなかった（17 種類のケモカイン受容体：CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR9、CCR12、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR6、CXCR7、C3aR 及び FPR1）（PC0486_168）。

55 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する CCX168-M1 の影響を検討した。CCX168-M1 は 10 µmol/L においてカンナビノイド受容体 1 型（CB1）、Na^+チャネル（site 2）及び Cl^-チャネル（GABA-gated）をそれぞれ 53、64 及び 51%阻害した（PC0486_168）。

ANCA 関連血管炎の治療にはグルココルチコイドやシクロホスファミドが使用されることから、CCX168 及び CCX168-M1 のグルココルチコイド及びシクロホスファミドの作用への影響を検討した。その結果、CCX168 及び CCX168-M1 のグルココルチコイド受容体への親和性は著しく低かった（PC0464_168、PC0486_168）。また CCX168 及び CCX168-M1 はグルココルチコイドの代謝に関与する 11β-HSD1 及び 11β-HSD2 に対して阻害作用を示さなかった

（PC0469_168）。さらに CCX168 及び CCX168-M1 は 300 nmol/L の濃度までシクロホスファミドによるリンパ球の細胞増殖抑制作用に影響を与えなかった（PC0465_168）。また CCX168 及び CCX168-M1 自体も細胞増殖に影響を与えなかった（PC0465_168）。

2.4.2.5 安全性薬理試験

CCX168 の中枢神経系（PC0375_168）、心血管系（PC0377_168）、呼吸系（PC0376_168）及び腎機能（PC0485_168）に対する作用を評価する安全性薬理試験を実施した。CCX168-M1 の hERG 電流抑制試験を除いた安全性薬理試験は GLP を遵守して実施した。*In vivo* 試験において、CCX168 は PEG-400/ Kolliphor HS-15 （[redacted], v/v）を用いて調製され、強制経口又は経鼻胃内投与された。安全性薬理試験の最高用量は、毒性試験で得られた TK データ（C_{max} 及び AUC）を基に設定され、最高用量での曝露量は臨床用量での曝露量を超えていた。安全性薬理試験の投与量は、4 週間反復投与毒性試験の投与量と同様であり、一般毒性試験で得られた TK データから曝露量の推定が可能であった。

ラットに 100 mg/kg までを単回経口投与した結果、中枢神経系、呼吸系及び腎機能に特記すべき作用は認められなかった。GLP 適用で実施されたサル反復投与毒性試験では、行動、呼吸数及び腎機能に及ぼす作用は認められなかった。これらのデータは、CCX168 の C5aR 関連作用の評価としては適切ではない動物種であるラットを用いて実施された中枢神経系、呼吸系及び腎機能に関する安全性薬理試験の結果を補完するものである。

カニクイザルに 50 mg/kg までの投与量で単回経口投与した結果、心血管系に及ぼす作用は認められなかった。また、カニクイザル 4、20 及び 44 週間反復投与毒性試験において、心電図異常は認められなかった。*In vitro* 試験において、2.3 µmol/L の CCX168 は、hERG 電流を 25.9%抑制した（PC0380_168）。ヒト、ラット及びカニクイザルで生成される代謝物 CCX168-M1 については、3 µmol/L で hERG 電流を 37.5%抑制した（PC0490_168_a）。

CCX168 及び CCX168-M1 の hERG 電流抑制濃度と、第 III 相臨床試験（CL010_168）における臨床用量（CCX168 の 30 mg を 1 日 2 回）投与時の定常状態での血中蛋白非結合形の C_{max} を比較したとき、CCX168 及び CCX168-M1 の安全マージンはそれぞれ約 3800 倍及び約 14000 倍であった。hERG（IC_{50}）/非結合形 C_{max} が 100 倍以上である薬物は、torsade de pointes に関する安全性に問題はないとされていることから [8]、CCX168 及び CCX168-M1 の催不整脈又は torsade de pointes リスクは、極めて低いと推測された。

2.4.3 薬物動態試験

CCX168 及びヒト主要代謝物 CCX168-M1 の吸収、分布、代謝及び排泄を一連の *in vivo* 及び *in vitro* 試験により評価した。

2.4.3.1 吸収と血中動態

CCX168 は、Caco-2 細胞単層膜において高い透過性を示し、排出トランスポーターの基質ではなかった（PC0361_168_a）。

マウス（PC0366_168）、ラット（PC0365_168_a）及びイヌ（PC0367_168）に静脈内投与したとき、CCX168 の全身クリアランスは中等度であり、分布容積は大きかった。消失半減期は、マウス及びラットで約 2 時間、イヌで 14.2 時間であった。CCX168（フリー体結晶）を HPMC 水溶液に懸濁し 2 mg/kg の用量で経口投与したとき、CCX168 はマウス及びラットにおいて速

やかに吸収され（T_{max}：1 時間）、バイオアベイラビリティは低かった（それぞれ 17%及び 27%）。PEG-400/Kolliphor HS-15（[redacted], v/v）を媒体とし CCX168 溶液として経口投与したとき、ラットにおいて 100 mg/kg までの用量においてバイオアベイラビリティ（約 50%～100%）は良好であった（PC0365_168_a）。ラット、ハムスター及びウサギの血中動態を指標に経口投与に用いる媒体について複数の媒体を複数用量で検討した。その結果、CCX168 を単回経口投与したときの最大曝露は、PEG-400/Kolliphor HS-15（[redacted], v/v）を媒体とし 100 mg/kg を投与したときに確認された。サルの反復投与毒性試験における最大曝露は、上記と同じ媒体（1 mL/kg）を用いて 15/22.5 mg/kg （1 日 2 回）の用量を投与したときに認められた（2.6.7.3C）。ラットのマスバランス試験（PC0641_168 及び PC0641_168_a）における糞中の未変化体排泄量に基づいて、CCX168 の吸収率は約 80%と推定された。

長期毒性試験（13～44 週間）における CCX168 のトキシコキネティクスは、ラットを用いた短期毒性試験（1～4 週間）の結果とおおむね一致した。しかしながら、長期毒性試験の曝露量は、ハムスター（1 週間）及びカニクイザル（4 週間まで）を用いた短期毒性試験の曝露量に比し高かった。ラット、ハムスター及びサルに CCX168 を反復経口投与したとき、CCX168 の C_{max} 及び AUC の増加は投与量に比例せず（曝露量の増加は投与量の増加比を下回った）、特に 30 mg/kg/日を超える投与量では顕著であった。ラット、ハムスター及びサルに CCX168 を経口投与したとき、CCX168 の全身曝露量に顕著な性差は認められなかった。また、CCX168-M1 についても同様の傾向が認められた。

2.4.3.2 分布

CCX168 及びヒト主要代謝物である CCX168-M1 は、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血漿において、2.5～50 µmol/L の濃度範囲で可逆的に蛋白結合（結合率：99.9%以上）した（PC0632_168）。また、CCX168 は可逆的にヒトアルブミン及び α_1-酸性糖蛋白質（AAG）に結合した（結合率：99.9%以上）。CCX168-M1 も可逆的にヒトアルブミン（結合率：99.9%）及び AAG（結合率：約 99%）に結合した（PC0681_168 及び PC0685_168）。CCX168 及び CCX168-M1 は、いずれもラット、イヌ及びヒト赤血球にほぼ移行しなかった（PC0364_168_a）。

ラットに[^{14}C]CCX168 を単回経口投与したときの組織分布試験の結果から、放射能は速やかに吸収され、組織及び臓器へ広範に分布することが示された（PC0641_168）。アルビノ（Sprague-Dawley）及び有色（Long Evans）ラットにおける[^{14}C]CCX168 の組織分布は、ほぼ同様であった。アルビノ及び有色ラットの脳及び脊髄において、経口投与後 24 時間まで低濃度（50～2800 ng eq./g）の放射能が認められた。投与後 1～24 時間のラットの 4 つの脳領域（大脳、小脳、髄質及び嗅葉）及び脊髄において、250 ng eq./g 未満の放射能が検出された。一方、投与後 2～8 時間における脳脈絡叢では、比較的高濃度の放射能（2800 ng eq./g 以下）が検出された。脳脈絡叢は血管が多い組織であるため、比較的高濃度の放射能が認められたが、この結果は脳全体への移行性を示すものではない。雌雄ラットにおいて、血漿に対する脳脈絡叢の濃度比は投与後 1～8 時間では 0.532～1.47 であったが、投与後 72 時間には放射能は検出されなかった（PC0641_168）。

2.4.3.3 代謝

凍結保存されたマウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞において、CCX168 の代謝クリアランスは低度から中等度であった（PC0370_168）。

CCX168 をラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝細胞又は肝ミクロソームとインキュベートしたとき、主に第一相反応により生成された CCX168 の代謝物が複数認められた（PC0369_168 及び PC0623_168_a）。最も多く生成した代謝物の 1 つは、CCX168 のメチル基が水酸化された CCX168-M1 であった（PC0623_168_a）。

ラット（PC0641_168_a）、サル（PC0645_168_a）及びヒト（CL004_168_MetID）に[^{14}C]CCX168 を経口投与し代謝物検索を行った結果、いずれの動物種においても血漿中に CCX168 が最も多く存在した。CCX168-M1 はヒト循環血中において唯一の主要代謝物（薬物関連物質の総曝露量に対し 10%超）であり、ラット、ハムスター及びサルの毒性試験において十分な曝露量が確認された（2.6.7.3：PC0655_168、PC0677_168_a、PC0670_168、PC0671_168、PC0672_168、PC0673_168 及び PC0654_168）。

ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト CYP 分子種を用いた *in vitro* 代謝酵素同定試験の結果、CYP3A4 は CCX168 の代謝、並びに CCX168-M1 生成及び代謝に主に寄与していると考えられた（PC0373_168 及び PC0711_168）。

2.4.3.4 排泄

ラット（PC0641_168）、サル（PC0645_168）及びヒト（CL004_168）に[^{14}C]CCX168 を経口投与し、マスバランスを評価した。ラット及びヒトにおける投与放射能の回収率はそれぞれ約 97%～98%及び約 87%であったが、サルにおける回収率は投与媒体の構成成分である PEG-400 により下痢が生じたため約 71%～72%であった。いずれの動物種においても、放射能の大部分は主に糞中に回収されたが、尿中排泄はわずかであった。糞及び尿中には第一相反応による複数の代謝物が存在し CCX168 は代謝されやすいと考えられた。これらの結果から、CCX168 は良好に吸収され、CCX168 の主な消失経路は第一相反応による酸化代謝とそれに続く代謝物の胆汁排泄であると考えられた。未変化体 CCX168 の尿又は胆汁中への排泄は、わずかであった。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

In vitro 試験の結果から CCX168 及び CCX168-M1 は、低度から中等度の時間依存的な CYP3A4 阻害作用又は中程度の CYP3A4 誘導能を有するため、CYP に関連した薬物相互作用を惹起する可能性があると考えられた（PC0360_168、PC0489_168、PC0622_168、PC0634_168 及び PC0635_168_a）。臨床薬物相互作用試験の結果、CCX168 及び CCX168-M1 は CYP3A4 及び CYP2C9 の弱い阻害薬と考えられ、CYP 阻害又は誘導により併用薬物の曝露量を変化させるような顕著な薬物相互作用は惹起しないと考えられた。一方で、CCX168 及び CCX168-M1 の血中曝露量は、強い CYP3A4 誘導薬の併用により減少し、強い CYP3A4 阻害薬の併用により程度は低いが増加した（CL008_168）。

CCX168 はヒト P-糖蛋白質（MDR1/P-gp）及び乳癌耐性蛋白質（BCRP）の基質ではなかった。CCX168-M1 は BCRP の基質ではなかったが、MDR1/P-gp の基質であった。CCX168 及び CCX168-M1 は、肝トランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった（PC0712_168）。薬物トランスポーター阻害試験の結果を含めて、CCX168 及び CCX168-M1 は

重要な薬物トランスポーターに関連した薬物相互作用を惹起する可能性は低いと考えられた（PC0712_168）。

2.4.3.6 要約

CCX168 は、複数の動物種において経口吸収は良好であり、各臓器及び組織に広範に分布した（PC0366_168、PC0365_168_a、PC0367_168 及び PC0653_168）。主な消失経路は CYP3A4 を介した酸化代謝であり、代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた（PC0641_168_a、PC0645_168_a 及び CL004_168_MetID）。未変化体 CCX168 の尿及び胆汁中への排泄はわずかであると考えられた。一水酸化体である CCX168-M1 はヒト循環血中で唯一の主要代謝物であり、ラット、ハムスター及びサルの毒性試験において十分な曝露量が確認された。CCX168 は併用薬物の血中曝露量を変化させる顕著な薬物相互作用を惹起しないと考えられるが、一方で CCX168 の血中曝露量は強い CYP3A4 誘導薬の併用により減少し、強い CYP3A4 阻害薬の併用により程度は低いが増加した（CL008_168）。CCX168 は、ANCA 関連血管炎患者において一般的に使用される併用薬、すなわち、プレドニゾン、シクロホスファミド、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体遮断薬との併用による薬物相互作用を惹起しないと考えられた（2.7.2）。

2.4.4 毒性試験

一連の一般毒性試験（ハムスターにおける 13 週間まで、ラットにおける 26 週間まで、及びサルにおける 44 週間までの反復投与毒性試験）、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、免疫毒性試験、光毒性試験を米国又は英国の受託試験施設にて ICH の毒性試験法ガイドラインに従って実施した。すべての反復投与毒性試験の本試験は GLP を遵守して実施した。

2.4.4.1 動物種選択及び投与量設定

CCX168 の一般毒性評価の動物種として、Sprague-Dawley ラット、ゴールデンシリアンハムスター及びカニクイザル（*Macaca fascicularis*）を用いた。これらの動物種は、*in vitro* の代謝及び薬物動態情報に基づき選択した。また、CCX168 及び CCX168-M1 の両方がヒト及びカニクイザルの C5aR に対して同等の薬理活性を示すことも考慮した。がん原性試験ではラット及びハムスターを用いた。ラットはがん原性試験に用いられる最も一般的な動物種であることから、CCX168 の薬理活性は乏しいが、臨床曝露と比較して十分なマージンを得てがん原性評価ができる動物種として選択した。また、ハムスターはがん原性試験によく用いられる動物種であり、薬理活性を示すことから、がん原性評価に際し 2 種目の動物種としてハムスターを選択した。生殖発生毒性試験では、ハムスター及びウサギを用いた。これはラットでの CCX168 の薬理活性は乏しいが、ハムスターでは薬理活性を示すことから、ラットの代わりにハムスターを選択した。

非臨床安全性評価の課題は、十分に高い曝露を達成することであった。毒性試験に適した被験液を得るために広範にわたる最適化検討を実施した薬物動態試験及び用量設定試験のデータに基づいて、本試験における CCX168 の最高用量及び投与媒体を選択した（PC0482_168、PC0365_168_a、PC0368_168、PC0203_168、PC0658_168、PC0648_168）。最終的に選択された被験液の媒体は PEG-400/Kolliphor HS-15（[redacted], v/v）であり、特記しない限り、この媒体を毒

性試験に使用した。各動物種において選択された最高用量は、単回投与後及び定常状態において CCX168 及び CCX168-M1 の最も高い全身曝露が達成可能と予想されたものであり、媒体、被験物質の溶解性及び被験液の忍容性を考慮して導き出された投与容量に基づく投与可能な最大投与量として設定した（PC0482_168、PC0365_168_a、PC0368_168、PC0383_168_a、PC0383_168_b、PC0374_168、PC0374_168_a、PC0203_168、PC0658_168、PC0648_168）。慢性毒性試験及び生殖発生毒性試験の最高用量は、曝露量を最大化させるために、1 日 1 回又は約 8 時間間隔で 1 日 2 回投与した（PC0655_168、PC0654_168）。最適化した被験液の吸収が明らかに飽和していることを反映し、CCX168 の最高血漿中濃度は、ラットで約 100 mg/kg、カニクイザルで 50 mg/kg の投与量で達成した。ラット 26 週間反復投与毒性試験における最高用量は、100 mg/kg で 1 日 2 回投与した 200 mg/kg/日であった。カニクイザル 44 週間反復投与毒性試験における最高用量は、15 mg/kg で 1 日 2 回投与した 30 mg/kg/日であり、投与期間後半は 22.5 mg/kg で 1 日 2 回投与した 45 mg/kg/日に増量された。これらの投与量における曝露量と臨床用量での曝露量との間には十分に広いマージンが示された。一般毒性試験の低用量における血漿中曝露量は、臨床用量での曝露量とほぼ同等であった。

2.4.4.2 一般毒性試験

CCX168 の単回投与毒性試験（PC0381_168_a）及び GLP 非適用の反復投与毒性試験（PC0383_168_a、PC0383_168_b、PC0374_168、PC0203_168、PC0648_168）では、動物の生死の観察、一般状態観察、身体検査、体重測定、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）、臓器重量測定及び剖検時肉眼観察を実施した。CCX168 の GLP 適用の反復投与毒性試験（PC0384_168、PC0385_168、PC0356_168、PC0357_168、PC0655_168、PC0654_168、PC0677_168）では、摂餌量測定、眼科学的評価、トキシコキネティクス、臨床検査（血液凝固検査、尿検査及び尿生化学検査）及び病理組織学的評価も実施した。サルにおける GLP 適用の反復投与毒性試験では心電図評価も行った。CCX168 の免疫系（T 細胞依存性抗体産生応答）への影響については、ラット 13 週間反復投与毒性試験（PC0356_168、PC0356_168_a、PC0356_168_b）及び別途実施したラット 4 週間反復免疫毒性試験（PC0496_168）で評価した。リンパ球サブセット解析及び T 細胞依存性抗体産生応答に関してはサル 44 週間反復経口投与毒性試験（PC0654_168）において評価した。

ラット 13 及び 26 週間反復投与毒性試験において CCX168 をそれぞれ 100 及び 200 mg/kg/日まで投与したが、忍容性は良好であった（PC0356_168、PC0356_168_a、PC0356_168_b、PC0655_168）。いずれの試験においても、投薬に関連する死亡は認められなかった。CCX168 に起因した唯一の一般状態所見として、ラット 13 週間反復投与毒性試験において低頻度の流涎が中及び高用量群で認められた。体重、摂餌量、眼科学的検査、臓器重量、剖検時肉眼観察及び病理組織学的検査において、投薬に関連した変化は認められなかった。ラット 26 週間反復投与毒性試験においては 100 mg/kg/日以上の群で臨床検査パラメータに軽微な変化が認められたが、その程度は軽く、可逆的な変化であり、毒性とは考えなかった（PC0655_168）。

ハムスター13 週間反復投与毒性試験において CCX168 の投与量に相関した中性脂肪の高値が認められた（対照群と比較して 100 mg/kg/日群の雌雄で 30.7%及び 45.0%の高値、1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）群の雌雄で 46.7%及び 74.3%の高値）。また、ALT、AST 及び無機リンの軽度高値が 1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）群で認められた（対照

群と比較して 1000 mg/kg/日群の雄でそれぞれ 105%、45.7%及び 26.9%の高値)。しかしながら、中性脂肪値は 4 週間の休薬により正常値に回復し、関連する剖検及び病理組織所見を伴っていなかったことから、毒性とは判断しなかった。C5aR はマウスにおいてエネルギー利用及び脂肪蓄積に関与すると報告されている[5), 6)]。したがって、CCX168 のハムスターへの 13 週間反復投与後に認められた血清中の中性脂肪の高値は予想されるものであったが、可逆的な変化であり、肝臓の有害な病理組織学的変化も認められなかった（PC0677_168)。

サル 20 及び 44 週間反復投与毒性試験において、CCX168 をそれぞれ 30 及び 30/45 mg/kg/日まで投与したが、忍容性は良好であった（PC0357_168、PC0357_168_a、PC0654_168)。いずれの試験においても、投薬に関連する死亡は認められず、一般状態、体重、眼科学的検査、心電図検査、神経学的検査、血圧及び呼吸機能検査、免疫毒性学的評価、臨床検査、臓器重量、剖検時肉眼観察並びに病理組織学的検査において投薬に関連した変化は認められなかった。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として CCX168 の *in vitro* での細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験)、*in vitro* での哺乳類細胞を用いる染色体異常及び変異原性試験（マウスリンフォーマ試験）並びに *in vivo* でのラット骨髄小核試験を実施した。代謝に関する *in vitro* 及び *in vivo* データから、遺伝毒性試験では CCX168 だけでなく、CCX168-M1 についても評価されていると考えられた。

細菌を用いる復帰突然変異試験において、Aroclor™1254 誘導ラット肝ミクロソーム（S9）の存在の有無に関わらず、使用菌株のいずれにおいても CCX168 による復帰変異コロニーの増加は認められなかった（PC0378_168)。また、代謝活性化系の有無の両条件下で実施したマウスリンフォーマ試験において、CCX168 によるチミジンキナーゼ遺伝子座における前進突然変異誘発性は陰性であった（PC0379_168)。さらに、限界用量の 2000 mg/kg/日までを連続 2 日間経口投与したラット骨髄小核試験において、CCX168 は陰性であった（PC0320_168)。

2.4.4.4 がん原性試験

ラット及びハムスターの 2 年間がん原性試験では、100 mg/kg/日までの投与量において投薬に関連する腫瘍性病変及び有害な非腫瘍性病変の増加は認められなかった。ラットがん原性試験において、100 mg/kg/日群の雄の甲状腺に巣状 C 細胞過形成及び C 細胞腺腫の発生率のわずかな増加が認められた。しかしながら、甲状腺 C 細胞におけるこれらの病変は、老齢 SD ラットで自然発生性に発症することが知られており[9), 10), 11)]、本試験における巣状 C 細胞過形成及び C 細胞腺腫の発生率も試験実施会社の背景値の範囲内であった。また、C 細胞腺腫の発生率に統計学的な有意差は認められなかった。以上より 100 mg/kg/日群の雄の甲状腺における巣状 C 細胞過形成及び C 細胞腺腫の発生率のわずかな増加は、CCX168 投与に関連しないと考えられた（PC0675_168)。ハムスターがん原性試験において 30 及び 100 mg/kg/日群の雌の卵巣で鉱質沈着の増加が認められたが、その程度は軽微であり、ラット 2 年間がん原性試験及びサル 44 週間反復投与毒性試験では同様な変化は認められなかったことから、この所見に毒性学的な意義はないと考えた（PC0674_168)。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

CCX168 の受胎能及び胚胎児発生に対する影響についてハムスターを用いて評価した結果、毒性は認められなかった。器官形成期に CCX168 を投与したウサギでは、胚胎児発生に対する

毒性は認められなかった。

雌雄のハムスターでの受胎能及び初期胚発生に関する試験においてCCX168を1000 mg/kg/日まで経口投与したが、雌雄の生殖機能に影響は認められなかった（PC0670_168）。ハムスターの胚胎児発生に関する試験において、妊娠6～12日の間、CCX168を1000 mg/kg/日まで経口投与した。100 mg/kg/回までの1日1回投与群又は500 mg/kg/回の1日2回投与群において、胎児の外表、内臓及び骨格に投薬に起因する所見は認められなかった（PC0671_168）。ウサギの胚胎児発生に関する試験において、妊娠6～18日の間、CCX168を200 mg/kg/日まで経口投与した。胎児の外表、内臓及び骨格に投薬に起因する所見は認められなかったが、最高用量の200 mg/kg/日群において母体毒性に伴う流産数の増加が認められた（PC0672_168）。

ハムスターの出生前後の発生に関する試験において、妊娠6日から離乳までの間、CCX168を100 mg/kgで1日1回投与又は500 mg/kgで1日2回投与した。その結果、F0母動物並びにF1動物の発生、行動及び生殖機能に投薬に起因する所見は認められなかった（PC0673_168）。F0母動物の生殖機能、F1動物の生存性、発育及び生殖機能に対するNOAELは1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の1日2回投与）であった。CCX168及びCCX168-M1の全身曝露量（C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、CCX168の10～100 mg/kg/日群では投与量の増加に伴い増加したが、1000 mg/kg/日群では投与量の増加による曝露量の増加は認められなかった。母動物への1日1回又は1日2回の投薬により、哺育15日の母動物及び出生児の両方の血漿中にCCX168及びCCX168-M1が認められた。したがって、CCX168は母動物から乳汁を介して出生児に曝露されたことが示唆された。

2.4.4.6 その他の毒性試験

CCX168は波長290～370 nmに光吸収を認め、そのピークである290 nmにおいてモル吸光係数は2989 L mol^{-1} cm^{-1}であった（PC0664_168）。*In vitro*において培地への溶解限界である10 µg/mLまでBALB/c 3T3マウス線維芽細胞を用いて評価したところ、CCX168は光毒性を有しなかった（PC0663_168、PC0668_168）。

ラットでの4週間反復経口投与免疫毒性試験にてCCX168を100 mg/kg/日まで経口投与した。その結果、KLH抗原によるT細胞依存性抗体産生応答に影響は認められなかった（PC0496_168）。また、サルの44週間反復投与毒性試験において、リンパ球サブセット解析及びT細胞依存性抗体産生応答に対する影響は認められなかった（PC0654_168）。

発作性夜間ヘモグロビン尿症又は非典型溶血性尿毒症症候群の治療に用いられる抗C5抗体であるエクリズマブは、髄膜炎菌感染症（*Neisseria*感染）のリスクがあるが、CCX168を含めたC5aR拮抗剤はそのようなリスクはない。つまり、CCX168は*Neisseria*感染防御のために必要なC5bの生成やC5b-9から成る膜侵襲複合体の生成に影響を及ぼさない。また、CCX168はC5からC5a及びC5bへの開裂に対しても影響しない。一方、エクリズマブはC5からC5a及びC5bへの開裂を阻害し、補体活性経路を遮断する。従って、C5bやC5b-9から成る膜侵襲複合体の生成に影響を及ぼす。以上から、CCX168の投与により髄膜炎菌感染症（*Neisseria*感染）のリスクを増大させることはないと考えられる。

CCX168の化学合成に関連する不純物、出発物質、中間体の変異原性についてICH M7(R1)ガイドラインに従って評価した。ルールベース（[redacted]）及び統計ベース（[redacted]）の相補的な*in silico*法に基づき変異原

性リスクについてクラス 1～5 に分類した。*In silico* 評価の結果、14 の化学構造が潜在的遺伝毒性不純物であると同定されている。この潜在的遺伝毒性不純物について 3.2.S.3.2 の表 27 に示す。2 つの構造は既知の遺伝毒性不純物（ 不純物D* 及び 不純物E* ）であった。これらの不純物について最終的な原薬では検出されていない（3.2.S.3.2）。化合物B*/不純物F*の合成に用いられる不純物E* は、原薬ロット中に検出されていない。 不純物E* の潜在量は ICH M7(R1)ガイドラインで設定されている許容 1 日総摂取量の [redacted] mg/日よりもはるかに低い。合成中間体 不純物F* 及び[redacted]不純物（不純物A*）について細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した結果、代謝活性系の有無にかかわらず変異原性を示さなかった（PC0729_168、PC0719_168）。その他のすべての潜在的不純物、中間体、出発物質はクラス 4 又は5 とみなし（PC0678_168_b、PC0679_168、PC0714_168、PC0730_168）、非変異原性物質として扱い、ICH Q3A 及び Q3B に従って管理される。

工程パラメータ及び残留する不純物レベルの影響（不純物の挙動と除去を含む）についての十分な理解、バリデートされた分析法を用いて収集したバッチ解析データより、原薬中の個々の潜在的遺伝毒性不純物は TTC である 25 ppm（10 年超から一生涯の投与期間）未満である。

化合物B* が LOQ 未満であった原薬の 1 ロットを除いて、潜在的遺伝毒性不純物の合計は TTC 未満であった（2.3.S.3.2 MF）。化合物A*及び化合物C*を除くすべての潜在的遺伝毒性不純物に対して、ICH M7(R1)の[redacted]を管理戦略として適用する。化合物A*及び化合物C*については、[redacted]を適用する。

原薬中に規格値設定不純物として 3 種類、[redacted]不純物（不純物A*）、[redacted]不純物（不純物B*）及びCCX168 の鏡像異性体（不純物C*）が同定された。これらの 3 種類の不純物はすべてクラス 5 の非変異原性不純物と考えられた。[redacted]不純物（不純物A*）については、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames）においても変異原性を有しないことが確認されている（PC0719_168）。[redacted]不純物（不純物A*）は ICH Q3A の安全性確認の必要な閾値（0.15%）及び ICH Q3B の安全性確認の必要な閾値（[redacted]%）を超えるが、CCX168 が 1000 mg/kg/日まで投与され、毒性が認められなかったハムスターの 13 週間反復投与毒性試験（PC0677_168）において、使用した原薬中に[redacted]不純物（不純物A*）は[redacted]%含まれていた。毒性試験結果は[redacted]不純物（不純物A*）について HPLC で[redacted]% w/w とする原薬及び製剤の規格値を支持するものであった。他の CCX168 原薬中の不純物については、非臨床試験で使用したロットにおいて規格値以上で存在しており、十分に安全性が確認されている（2.6.7.4）。

2.4.5 総括及び結論

CCX168 の非臨床試験を実施し、明らかになった特徴を以下に示す。

2.4.5.1 薬理試験

2.4.5.1.1 効力を裏付ける試験

In vitro 試験の結果より、CCX168 は C5aR に強力に結合し、拮抗作用を示すことが明らかとなった（PC0346_168_a、PC0347_168_a）。続いて好中球のプライミングの指標である C5a 誘発 CD11b アップレギュレーション及び C5a 誘発血中好中球減少に対する CCX168 の抑制作用を

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ex vivo 及び *in vivo* 試験により評価したところ、CCX168 は C5aR の拮抗作用により、これら C5a によって誘発される好中球の反応を強力に抑制した（PC0350_168_a、PC0351_168_a、PC0481_168_a）。最後に ANCA 関連血管炎の *in vivo* モデルにおける CCX168 の有効性を検討したところ、CCX168 は糸球体の半月体形成及び壊死の発現率を有意に減少させ、腎機能障害の指標となる尿蛋白、尿白血球及び尿潜血のスコアを有意に減少させた（PC0480_168_b）。以上より、CCX168 は C5aR の拮抗作用によって好中球のプライミングを強力に抑制することで、好中球によって誘発される炎症及び血管炎の増幅を緩和させ、ANCA 関連血管炎の症状を改善すると考えられる。

Ex vivo 及び *in vivo* 試験における CCX168 の作用と血漿中濃度の関連性の検討より、C5a による好中球プライミングをほぼ完全に抑制するために必要な CCX168 の血漿中濃度（hC5aR KI マウス C5a 誘発白血球減少試験の CCX168 0.3 mg/kg 投与時の血漿中濃度：約 75 nmol/L、PC0350_168_a）は、C5a 誘発 CD11b アップレギュレーション試験における A_{10} 値（約 38 nmol/L、PC0481_168_a）、すなわち C5aR を約 90%阻害する濃度と近似した。さらに、ANCA 関連血管炎モデルにおいて有意な抑制作用を示すのに必要な CCX168 の C_{min} は 60 nmol/L 以上であったことから（PC0480_168_b）、ANCA 関連血管炎の症状の改善には C5aR を少なくとも 90%以上阻害し、C5a による好中球プライミングをほぼ完全に抑制する必要があると考えられる。以上より、C5aR を 90%以上阻害するのに十分な CCX168 の血漿中濃度を維持することが ANCA 関連血管炎の治療のためには重要であることが示唆された。実際に、CCX168 の第 II 相試験及び第 III 相試験において、ANCA 関連血管炎に対して有効性を示した投与量では C5aR を 90%以上阻害する血中濃度が維持されていたことから（CL001_168_Pharmacodynamic_Report、CL002_168、CL003_168、CL010_168）、一連の非臨床試験結果からの本考察は臨床的にも支持された。

2.4.5.1.2 副次的薬理試験

日本人健康成人男性に CCX168 30 mg 1 日 2 回（臨床推奨用量）7 日間反復経口投与した時の投与 7 日目の CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} は、それぞれ 246.6 及び 79.9 ng/mL であった（添付資料 5.3.3.1.1）。CCX168 及び CCX168-M1 の血漿蛋白結合率が共に 99.9%超であることを考慮すると（PC0632_168）、この時の CCX168 及び CCX168-M1 の非結合形濃度はそれぞれ 0.247 ng/mL（0.424 nmol/L）及び 0.08 ng/mL（0.137 nmol/L）未満と算出される。副次的薬理試験において 10 µmol/L の CCX168 及び CCX168-M1 はいくつかの受容体及びイオンチャネルに対し阻害作用を示したが（PC0348_168_b、PC0486_168）、この濃度と臨床推奨用量における CCX168 及び CCX168-M1 の非結合形濃度との間にはそれぞれ約 23600 倍及び約 73000 倍超の乖離が認められた。したがって臨床推奨用量における CCX168 が C5aR 以外のケモカイン受容体、各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターを介した作用を発現する可能性は低いものと考えられた。また、CCX168 及び CCX168-M1 のグルココルチコイド及びシクロホスファミドの作用への影響は認められなかったことから（PC0464_168、PC0465_168、PC0469_168、PC0486_168）、臨床推奨用量における CCX168 がグルココルチコイド又はシクロホスファミドの作用に影響する可能性は低いと考えられた。

2.4.5.1.3 安全性薬理試験

中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎機能への作用を評価した安全性薬理試験において、CCX168 の経口投与は有害作用を示さなかった。*In vitro* hERG 試験の結果から、CCX168 及び CCX168-M1 はヒトでの催不整脈リスクを有しないと考えられた。サルにおける 44 週間までの反復投与毒性試験において、CCX168 に関連した中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎機能への作用は認められなかった。QT/QTc 評価試験（CL014_168）において、CCX168 の臨床推奨用量又はそれを大幅に超える量でも心電図に影響しないことが確認された。

2.4.5.2 薬物動態試験

非臨床及び臨床試験結果から、CCX168 の経口吸収は良好であること、並びにヒト血中には薬物関連物質の総曝露量に対し 10%超である主要代謝物は CCX168-M1 のみであることが示された。CCX168-M1 の曝露量は複数の動物種を用いた毒性試験で評価され、ヒト曝露量よりも十分に高い曝露量が確認され、安全性が担保された（2.6.7.7）。経口投与後の CCX168 の主な消失経路は、酸化代謝とそれに続く代謝物の胆汁排泄であると考えられた。一方で、未変化体 CCX168 の胆汁及び尿中排泄は、CCX168 の消失にほぼ寄与しないと考えられた。*In vitro* 試験及び臨床薬物相互作用試験結果から、CCX168 は併用薬物の血中曝露量を顕著に変化させるような薬物相互作用を惹き起こさないと考えられるものの、CCX168 の血中曝露量は強い CYP3A4 誘導薬の併用により減少し、強い CYP3A4 阻害薬の併用により程度は低いが増加する可能性がある。

2.4.5.3 毒性試験

ラットに 26 週間まで、ハムスターに 13 週間まで、カニクイザルに 44 週間まで CCX168 を反復経口投与し、臨床曝露量を超える曝露下で毒性評価を行ったが、毒性所見又は回復性を伴わない所見は認められなかった。細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験において CCX168 は変異原性を有しないことが示され、2000 mg/kg の投与量まで実施したラット骨髄小核試験においても CCX168 は陰性を示した。ラット及びハムスターの 2 年間がん原性試験において、投薬に関連する有害作用及び発がん性を示唆する腫瘍性病変の増加は認められなかった。ハムスター又はウサギの受胎能試験、胚胎児発生に関する試験及び出生前後の発生に関する試験において発生毒性は認められなかった。ウサギの胚胎児発生に関する試験の最高用量で流産数の増加が認められた。CCX168 はラット及びサルにおいて T 細胞依存性抗体産生応答に影響を及ぼさず、免疫毒性を示さなかった。さらに、CCX168 は *in vitro* 光毒性試験において陰性であった。CCX168 は良好な非臨床安全性プロファイルを示し、適切な曝露条件下において毒性学的に意義のある変化は認められなかった。非臨床試験によって十分に CCX168 の毒性学的な特徴づけがされたと考えられた。

原薬中の実際の不純物として、[redacted]不純物（不純物A*）、[redacted]不純物（不純物B*）及び CCX168 の鏡像異性体（不純物C*）の 3 つが特定された。これらの 3 種類の不純物はすべてクラス 5 の非変異原性不純物と考えられた。[redacted]不純物（不純物A*）については、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames）において変異原性を有しないことが確認されている（PC0719_168）。CCX168 のハムスター13 週間反復投与毒性試験（PC0677_168）において使用された原薬中に[redacted]不純物（不純物A*）は [redacted]%

＊新薬承認情報提供時に置き換え

まで含まれていた。さらに、合成中間体　不純物F*　　は細菌を用いる復帰突然変異試験にて代謝活性系の有無にかかわらず変異原性を示さないことを確認した（PC0729_168）。潜在的遺伝毒性不純物に関して、バリデートされた分析法を用いて収集されたバッチ解析データより、クラス 3 の潜在的遺伝毒性不純物は原薬中に認められず、また、不純物のパージ情報を基にすると、最小パージ比に到達しないものはなかった。化合物A*及び化合物C*を除くすべての潜在的遺伝毒性不純物に対して、ICH M7(R1)の[redacted]を管理戦略として適用する。化合物A*及び化合物C*については、[redacted]を適用する（2.3.S.3.2. MF）。

要約すると、臨床曝露を超える曝露条件下で評価したラット、ハムスター及びサルにおける反復投与毒性試験において毒性学的に意義のある所見及び回復性を伴わない所見は認められなかった。ラット、ハムスター及びサルの最も投与期間の長い反復投与毒性試験（PC0655_168、PC0654_168、PC0677_168_a）の NOAEL における投与末期の $AUC_{0\text{-}24hr}$ と臨床試験における 30 mg の 1 日 2 回投与時の曝露量を比較すると、曝露マージンはラットで 15 倍、ハムスターで 4.8 倍、サルで 4.6 倍であった（表 2.4.5-1）。ラット、ハムスター及びサルにおける CCX168 及び CCX168-M1 の最高血漿中濃度についての曝露マージンを表 2.4.5-2 に示す。ラットにおいて約 100 mg/kg/日、サルにおいて約 45 及び 50 mg/kg/日で CCX168 の吸収飽和が認められたが（2.6.7.3）、反復投与毒性試験の NOAEL における曝露マージンから CCX168 の十分な非臨床安全性評価がなされていると考える。

表 2.4.5-1　ラット、ハムスター及びサルの毒性試験における CCX168 及び CCX168-M1 の平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ について臨床用量（30 mg を 1 日 2 回）投与時の曝露と比較

Species (NOAEL, mg/kg)	CCX168 $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) Males / Females [a]	CCX168-M1 $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) Males / Females [a]	Margin Relative to CCX168 in Phase 1 Trial CCX1101 Day 7 [b] Males / Females	Margin Relative to CCX168-M1 in Phase 1 Trial CCX1101 Day 7 [b] Males / Females	Margin Relative to CCX168 in ANCA-Associated Vasculitis Patients (projected) [c] Males / Females	Margin Relative to CCX168-M1 in ANCA-Associated Vasculitis Patients (projected) [c] Males / Females
13-week hamster (1000: 500 b.i.d.)	31700 / 33400	2630 / 2240	16 / 17	2.7 / 2.3	4.6 / 4.8	1.0 / 0.9
26-week rat (200: 100 b.i.d.)	82700 / 106000	7090 / 3780	42 / 53	7.2 / 3.9	12 / 15	2.8 / 1.5
44-week monkey (30/45: 15/22.5 b.i.d)	26400 / 32200	9330 / 9840	13 / 16	9.5 / 10	3.8 / 4.6	3.6 / 3.8

[a] 投与期間末期における AUC

[b] ヒト及び動物（雌雄別）の薬物動態データを用いて曝露マージンを算出した。臨床試験 CCX1101 において白人健康被験者に CCX168 の 30 mg を 1 日 2 回投与したコホートにおける投与 7 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は CCX168 で 1991 ng•hr/mL、CCX168-M1 で 978 ng•hr/mL であった。$AUC_{0\text{-}24hr}$ は $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍することで求めた。

[c] CCX168 の 30 mg を 1 日 2 回投与した ANCA 関連血管炎患者の PK データに基づき、$AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍することで求めた定常状態での $AUC_{0\text{-}24hr}$ は CCX168 で 6932 ng•hr/mL、CCX168-M1 で 2566 ng•hr/mL（CMR_168_Pop_PK2）であった。このヒトデータ及び動物（雌雄別）の薬物動態データを用いて曝露マージンを算出した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.4.5-2　　ラット、ハムスター及びサルの毒性試験における CCX168 及び CCX168-M1 の平均 C_{max} について臨床用量（30 mg を 1 日 2 回）投与時の曝露との比較

Species (NOAEL, mg/kg)	CCX168 C_{max} (ng/mL) Males / Females [a]	CCX168-M1 C_{max} (ng/mL) Males / Females [a]	Margin Relative to CCX168 in Phase 1 Trial CCX1101 Day 7 [b]	Margin Relative to CCX168-M1 in Phase 1 Trial CCX1101 Day 7 [b]	Margin Relative to CCX168 in ANCA-Associated Vasculitis Patients (projected) [c]	Margin Relative to CCX168-M1 in ANCA-Associated Vasculitis Patients (projected) [c]
13-week hamster (1000: 500 b.i.d.)	1800 / 1890	133 / 110	≤11	≤2.4	≤5.4	≤1.1
26-week rat (200: 100 b.i.d.)	6100 / 7370	545 / 214	≤41	≤9.7	≤21	≤4.5
44-week monkey (30/45: 15/22.5 b.i.d)	2200 / 2470	538 / 548	≤14	≤9.8	≤7.1	≤4.5

[a] 投与期間末期における C_{max}

[b] ヒト及び動物の薬物動態データを用いて曝露マージンを算出した。臨床試験 CCX1101 において白人健康被験者に CCX168 の 30 mg を 1 日 2 回投与したコホートにおける投与 7 日目の C_{max} は CCX168 で 179 ng/mL、CCX168-M1 で 56.1 ng/mL であった。

[c] CCX168 の 30 mg を 1 日 2 回投与した ANCA 関連血管炎患者の PK データに基づき、定常状態での C_{max} は CCX168 で 349 ng/mL、CCX168-M1 で 122 ng/mL（CMR_168_Pop_PK2）であった。

2.4.6 参考文献

1) Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, Leleti M, Wang Y, Ertl L, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. PLoS One. 2016; 11: e0164646.

2) Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. Nat Rev Nephrol. 2017; 13(6): 359-67.

3) Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol. 2014; 10(8): 463-73.

4) 山田秀裕. 中・小型血管炎の病態. 日腎会誌. 2014; 56(2): 98-104.

5) Bavia L, Castro IA, Cogliati B, Dettoni JB, Alves VAF, Isaac L. Complement C5 controls liver lipid profile, promotes liver homeostasis and inflammation in C57BL/6 genetic background. Immunology 2016, 221: 822-832.

6) Roy C, Gupta A, Fisette A, Lapointe M, Poursharifi P, Richard D, et al. C5a Receptor deficiency alters energy utilization and fat storage. PLoS ONE 2013 8(5):e62531.

7) Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest. 2002; 110(7): 955-63.

8) Redfern WS Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovascular Res. 2003; 58:32-45.

9) Chandra M, Riley MG, Johnson DE. Spontaneous neoplasms in aged Sprague-Dawley rats. Arch. Toxicol. 1992, 66(7): 496-502.

10) Nakazawa M, Tawaratani T, Uchimoto H, Kawaminami A, Ueda M, Ueda A, et al. Spontaneous neoplastic lesions in aged Sprague-Dawley rats. Exp. Anim. 2001, 50(2): 99-103.

11) Isobe K, Mukaratirwa S, Petterino C, Bradley A. Historical control background incidence of spontaneous thyroid and parathyroid glands lesions of rats and CD-1 mice used in 104-week carcinogenicity studies. J Toxicol Pathol. 2016, 29(3): 201-206.

2.4.7 参考ガイドライン

- ICH S1 ガイドライン：「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」，薬食審査発第 1127001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（2008 年 11 月 27 日）
- ICH S2(R1) ガイドライン：「医薬品の遺伝毒性及び解釈に関するガイダンスについて」，薬食審査発 0920 第 2 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（2012 年 9 月 20 日）
- ICH S5(R2) ガイドライン：「医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正について」，医薬審第 1834 号 厚生労働省医薬安全局審査管理課長通知（2000 年 12 月 27 日）
- ICH S7A ガイドライン：「安全性薬理試験ガイドラインについて」，医薬審発第 902 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知（2001 年 6 月 21 日）
- ICH S7B ガイドライン：「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」，薬食審査発 1023 第 4 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（2009 年 10 月 23 日）
- ICH S8 ガイドライン：「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて」，薬食審査発第 0418001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（2006 年 4 月 18 日）

- ICH S10 ガイドライン：「医薬品の光安全性評価ガイドラインについて」，薬食審査発 0521 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（2014 年 5 月 21 日）
- ICH M3(R2) ガイドライン：「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について，薬食審査発 0219 第 4 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（2010 年 2 月 19 日）
- ICH M7(R1) ガイドライン：「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について，薬生薬審発 0627 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（2018 年 6 月 27 日）