目次

2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 背景 3
2.6.1.2 臨床適応及び用法・用量 3
2.6.1.3 参考文献 4

略号一覧

略号	略していない表現	内容
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody	抗好中球細胞質抗体
C3aR	Complement 3a receptor	補体成分 3a 受容体
C5a	Complement 5a	補体成分 5a
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	膜侵襲複合体
C5L2	Complement 5a-like receptor 2	補体成分 5a 様受容体 2、C5aR2 とも呼ばれる
GPA	Granulomatosis with polyangitis	多発血管炎性肉芽腫症
MPA	Microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
MPO	Myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
NETs	Neutrophil extracellular traps	好中球細胞外トラップ
PR3	Proteinase 3	プロテイナーゼ 3

2.6.1 緒言

2.6.1.1 背景

CCX168 は、ヒト補体 5a 受容体（C5aR）の強力かつ選択的な拮抗薬である [1)]。CCX168 の化学構造を図 2.6.1.1-1 に示す。

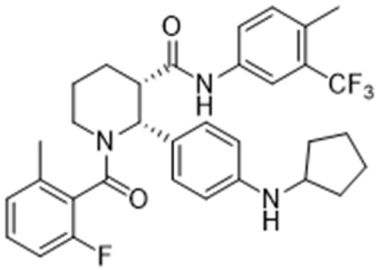


図 2.6.1.1-1　　CCX168 の化学構造

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎は小血管（細小動静脈・毛細血管）の壊死性血管炎と高い ANCA 陽性率を特徴とする血管炎であり、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）がある。ANCA 関連血管炎の主な標的臓器は上下気道及び腎臓であるが、これはこれら臓器が毛細血管を多く有するためである [2), 3), 4)]。

ANCA 関連血管炎の病態進行の要因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 が重要と考えられている。ANCA 関連血管炎において C5a は 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とともに、プライムされた好中球において ANCA 抗原である MPO や PR3 が細胞膜上に移行した後、細胞外に放出される。ANCA がこれら ANCA 抗原と結合し、さらに好中球上の Fc 受容体と結合すると好中球が活性化する。活性化した好中球は脱顆粒や活性酸素放出により血管内皮細胞を傷害し、また好中球細胞外トラップ（neutrophil extracellular traps: NETs）形成を引き起こし、炎症を誘導する。この炎症はさらなる補体活性化を誘導し、血管炎を増幅する悪循環を繰り返す [5), 6), 7)]。このため、C5aR を阻害し、C5a の反応を抑制することは ANCA 関連血管炎の治療に有効であると考えられている [5), 6)]。

CCX168 は *in vitro*、*ex vivo* 及び *in vivo* 試験において C5aR を強力に阻害し、C5aR を介して C5a によって誘導される好中球の走化性や血管内皮への接着を抑制した。また、CCX168 は ANCA 関連血管炎モデルにおいてその主な病態である半月体形成壊死性糸球体腎炎の進行を顕著に抑制したことから、CCX168 は C5aR を阻害することで好中球のプライミングを抑制し、好中球によって誘発される炎症と、血管炎の増幅を緩和させ、ANCA 関連血管炎の病態を改善すると考えられる。

一方、CCX168 は C5L2 や C3aR など他の補体受容体に作用しないため [1)]、感染防御に重要な役割を担う他の補体系の活性化及び膜侵襲複合体 C5b-9 の形成に影響を及ぼさない。したがって CCX168 は感染防御機構に関与する補体系に対して影響を与えることなく治療効果を発現するものと考えられる。

2.6.1.2 臨床適応及び用法・用量

本薬は以下の【効能・効果】及び【用法・用量】を予定している。

【効能・効果】

多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、顕微鏡的多発血管炎（MPA）

【用法・用量】

通常、成人には 1 回 30 mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。

2.6.1.3 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) 有村義宏, 丸山彰一, 本間栄. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患制作事業）編集. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017. 東京: 診断と治療社. 2017: p. 2, 52.

3) 有村義宏. ANCA 関連血管炎診療の進歩 - Overview -. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 2019: 39(1/2): 19-24.

4) 高田秀人, 針谷正祥. 血管炎 ANCA 関連血管炎. 日本臨牀. 2019; 77(3): 531-42.

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

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

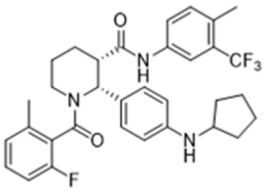
7) 山田秀裕. 中・小型血管炎の病態. 日腎会誌. 2014; 56(2): 98-104.

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 5
2.6.2.1 まとめ 5
2.6.2.1.1 概略 5
2.6.2.1.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.1.2.1 *In vitro* 試験 5
2.6.2.1.2.2 *Ex vivo* 試験 6
2.6.2.1.2.3 *In vivo* 試験 6
2.6.2.1.2.4 代謝物の作用 6
2.6.2.1.3 副次的薬理試験 6
2.6.2.1.4 安全性薬理試験 7
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 8
2.6.2.2.1 *In vitro* 薬理試験 8
2.6.2.2.1.1 hC5aR に対する結合作用 8
2.6.2.2.1.2 hC5aR に対する拮抗作用 8
2.6.2.2.1.3 各種動物 C5aR に対する拮抗作用 9
2.6.2.2.1.4 hC5aR KI マウス C5aR に対する拮抗作用 9
2.6.2.2.2 *Ex vivo* 薬理試験 10
2.6.2.2.2.1 hC5aR KI マウスにおける C5a 誘発白血球 CD11b アップレギュレーションに対する作用 10
2.6.2.2.3 *in vivo* 薬理試験 10
2.6.2.2.3.1 カニクイザルにおける C5a 誘発好中球減少に対する抑制作用 10
2.6.2.2.3.2 hC5aR KI マウスモデルにおける C5a 誘発白血球減少に対する作用 11
2.6.2.2.3.3 抗 MPO 抗体誘発糸球体腎炎モデルマウスに対する作用 13
2.6.2.2.4 ヒト主要代謝物（CCX168-M1）の作用 16
2.6.2.2.4.1 hC5aR に対する拮抗作用 16
2.6.2.2.4.2 各種動物 C5aR に対する拮抗作用 17
2.6.2.2.5 異性体の作用 17
2.6.2.2.5.1 hC5aR に対する拮抗作用 17
2.6.2.2.6 作用機序 18
2.6.2.3 副次的薬理試験 19
2.6.2.3.1 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ポーターへの影響 19
2.6.2.3.1.1 CCX168 の影響 19
2.6.2.3.1.2 CCX168-M1 の影響 19
2.6.2.3.2 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 20
2.6.2.4 安全性薬理試験 21
2.6.2.4.1 *In Vitro* 安全性薬理試験 24
2.6.2.4.1.1 hERG チャネルに対する作用 24

2.6.2.4.2 *In Vivo* 安全性薬理試験 25
2.6.2.4.2.1 中枢神経系に対する作用 25
2.6.2.4.2.2 呼吸系に対する作用 25
2.6.2.4.2.3 腎機能に対する作用 25
2.6.2.4.2.4 心血管系に対する作用 26
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 27
2.6.2.6 考察及び結論 28
2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験 28
2.6.2.6.2 副次的薬理試験 28
2.6.2.6.3 安全性薬理試験 29
2.6.2.7 図表 30
2.6.2.8 参考文献 31

化合物一覧

略号・一般名	化学名	構造式	由来
CCX168 (Avacopan)	(*2R*,*3S*)-2-[4-(Cyclopentylamino)phenyl]-1-(2-fluoro-6-methylbenzoyl)-*N*-[4-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-3-carboxamide		原薬
CCX168-M1 ([redacted])			代謝物
不純物C*			CCX168 の 鏡像異性体
不純物G*			CCX168 の異性体
不純物H*			CCX168 の異性体

＊新薬承認情報提供時に置き換え

略号一覧

略号	略していない表現	内容
11β-HSD1	11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1	11β-水酸化ステロイド脱水素酵素 1 型
11β-HSD2	11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2	11β-水酸化ステロイド脱水素酵素 2 型
^{125}I	Iodine atom, radioactive tracer label	ヨウ素 125 標識
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody	抗好中球細胞質抗体
AUC	Area under concentration-time curve	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 3a receptor	補体成分 3a 受容体
C5a	Complement 5a	補体成分 5a
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	膜侵襲複合体
C5L2	Complement 5a-like receptor 2	補体成分 5a 様受容体 2、C5aR2 とも呼ばれる
CB1	Cannabinoid receptor type 1	カンナビノイド受容体 1 型
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)
C_{max}	Maximum drug concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum drug concentration	最低血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
EC_{50}	Concentration associated with 50% effect	50%有効濃度
GABA	Gamma aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品安全性試験実施基準
Gr-1	Granulocyte antigen-1	骨髄細胞分化抗原、顆粒球のマーカー、Ly-6G とも呼ばれる
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-a-go-go 関連遺伝子：活性化の早い遅延型整流カリウムチャネル電流（I_{Kr}）を形成するカリウムチャネルサブユニット分子
IC_{50}	Concentration associated with 50% inhibition	50%阻害濃度
IC_{90}	Concentration associated with 90% inhibition	90%阻害濃度
I_{Kr}	Delayed rectifier potassium channel	遅延整流カリウムチャネル電流（速い成分）
LC-MS/MS spectrometry	Liquid chromatography/tandem mass	高速液体クロマトグラフタンデム質量分析計
MPO	Myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
NETs	Neutrophil extracellular traps	好中球細胞外トラップ
NOAEL	No-observed-adverse-effect-level	無毒性量
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR3	Proteinase 3	プロテイナーゼ 3
U937	human monocyte cell line	ヒト単球系細胞株

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 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ステップ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)]。

CCX168 の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。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* 試験及び *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。

また CCX168 の副次的薬理試験としてケモカイン受容体、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中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎機能に対する影響を検討した。

2.6.2.1.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.1.2.1 *In vitro* 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。また、U937 細胞を用いた細胞内 Ca^{2+}濃度測定試験において CCX168 は C5a により惹起された細胞内 Ca^{2+}濃度上昇を抑制し、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 0.1 nmol/L であった。

CCX168 は U937 細胞を用いた走化性試験において C5a により惹起された U937 細胞の走化性を抑制し、その A_2 値は 0.25 nmol/L であった。

CCX168 はヒト好中球を用いた細胞内 Ca^{2+}濃度測定試験において C5a により惹起された細胞内 Ca^{2+}濃度上昇を抑制し、その IC_{50} 値は 0.2 nmol/L であった。

CCX168 はヒト全血を用いた走化性試験において 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。

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。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。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、さらにマウス及びラット白血球の C5a 誘発走化性を 10 µmol/L において抑制しなかった。

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）白血球を用いた走化性試験において CCX168 は C5a により誘発される白血球の走化性を抑制し、その A_2 値及び A_{10} 値はそれぞれ 13 及び 130 nmol/L であった。

2.6.2.1.2.2 *Ex vivo* 試験

hC5aR KI マウスの血中白血球を用いた C5a 誘発白血球 CD11b アップレギュレーション試験において 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。

2.6.2.1.2.3 *In vivo* 試験

カニクイザルを用いた C5a 誘発好中球減少試験において 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。

hC5aR KI マウスを用いた C5a 誘発白血球減少試験において CCX168 0.3 mg/kg の経口投与は C5a により誘発される白血球減少をほぼ完全に抑制した。

hC5aR KI マウスを用いて作製した ANCA 関連血管炎モデルにおいて CCX168 5 mg/kg 1 日 2 回投与群及び 37.5 mg/kg 1 日 1 回投与群では媒体投与群と比較して糸球体の半月体形成及び壊死の発現率が有意に減少した。また、CCX168 5 mg/kg 1 日 2 回投与群及び 37.5 mg/kg 1 日 1 回投与群においては腎機能障害の指標である尿蛋白、尿白血球及び尿潜血のスコアが有意に減少した。

2.6.2.1.2.4 代謝物の作用

CCX168 のヒト主要代謝物である CCX168-M1 は走化性試験においてヒト好中球の 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 CD11b アップレギュレーション試験においてヒト好中球の 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。また、CCX168-M1 は走化性試験において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。

2.6.2.1.3 副次的薬理試験

hC5aR 以外の 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 に対してのみ阻害作用を示し、その IC_{50} 値はそれぞれ 6.7 及び 8.0 µmol/L であった。

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

hC5aR 以外の 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て 10 μmol/L まで阻害作用を示さなかった。

55 種類の各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する CCX168-M1 の影響を検討した。CCX168-M1 は 10 μmol/L で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）のみ、それぞれ 53、64 及び 51%阻害した。

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を検討した。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。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。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。また CCX168 及び CCX168-M1 自体も細胞増殖に影響を与えなかった。

2.6.2.1.4 安全性薬理試験

CCX168 の中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎機能への潜在的作用を評価するため、一連の安全性薬理試験を実施した。ラットに 100 mg/kg までの投与量で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。また、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、心血管系に特記すべき作用は認められなかった。加えて、カニクイザル 44 週間反復投与毒性試験（30/45 mg/kg/日）において、心電図異常は認められなかった。*In vitro* 試験では、CCX168 及び CCX168-M1 の hERG 電流抑制濃度は、ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 III 相臨床試験における血中の非結合形 CCX168 の C_{max} に比して約 3800 倍及び約 14000 倍であった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *In vitro* 薬理試験

2.6.2.2.1.1 hC5aR に対する結合作用

添付資料 4.2.1.1.1

目的：CCX168 の hC5aR に対する結合親和性を検討した。

方法：hC5aR を内在的に発現する U937 細胞（ヒト単球系細胞株）を用いて、^{125}I-C5a を C5aR の放射性同位体リガンドとした受容体結合試験により評価した。

結果：CCX168 は hC5aR に対する ^{125}I-C5a の結合を競合的に阻害し、その IC_{50} 値は 0.45 nmol/L であった（表 2.6.2.2.1.1-1）。

結論：CCX168 は hC5aR に対して強い結合親和性を示した。

表 2.6.2.2.1.1-1　　CCX168 の hC5aR に対する結合作用

評価系	細胞種（評価項目）	値（nmol/L）
受容体結合試験	U937 cell（IC_{50}）	0.45

2.6.2.2.1.2 hC5aR に対する拮抗作用

添付資料 4.2.1.1.1

目的：CCX168 の hC5aR に対する拮抗作用を検討した。

方法：U937 細胞を用いた細胞内 Ca^{2+}濃度測定試験及び走化性試験、並びにヒト単離好中球を用いた細胞内 Ca^{2+}濃度測定試験及びヒト全血中の好中球を用いた走化性試験により評価し、IC_{50} 値、A_2 値（IC_{50} 値に相当）又は A_{10} 値（IC_{90} 値に相当）を算出した。

結果：CCX168 は U937 細胞を用いた細胞内 Ca^{2+}濃度測定試験において hC5a により惹起された細胞内 Ca^{2+}濃度上昇を抑制し、その A_2 値は 0.1 nmol/L であった（表 2.6.2.2.1.2-1）。

CCX168 はヒト単離好中球を用いた細胞内 Ca^{2+}濃度測定試験において hC5a により惹起された細胞内 Ca^{2+}濃度上昇を抑制し、その IC_{50} 値は 0.2 nmol/L であった（表 2.6.2.2.1.2-1）。

CCX168 は U937 細胞を用いた走化性試験において hC5a により惹起された U937 細胞の走化性を抑制し、その A_2 値は 0.25 nmol/L であった（表 2.6.2.2.1.2-1）。

CCX168 はヒト全血中の好中球を用いた走化性試験において hC5a により惹起されたヒト好中球の走化性を抑制し、その A_2 値及び A_{10} 値はそれぞれ 1.7 及び 15.4 nmol/L であった（表 2.6.2.2.1.2-1）。

結論：CCX168 は hC5aR に対して拮抗作用を示した。

表 2.6.2.2.1.2-1　　CCX168 の hC5aR に対する拮抗作用

評価系	細胞種（評価項目）	値（nmol/L）
Ca^{2+}濃度測定試験	U937 cell（A_2）	0.1
	Isolated human neutrophil（IC_{50}）	0.2
走化性試験	U937 cell（A_2）	0.25
	Neutrophil in human whole blood（A_2）	1.7
	Neutrophil in human whole blood（A_{10}）	15.4

A_2: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}: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

2.6.2.2.1.3 各種動物 C5aR に対する拮抗作用

添付資料 4.2.1.1.2、4.2.1.1.9

目的：CCX168 のカニクイザル、ハムスター、ウサギ、ラット及びマウス C5aR に対する拮抗作用を検討した。

方法：カニクイザルは全血中の好中球、ハムスター及びウサギは全血中の白血球、ラット及びマウスはチオグリコレート誘発腹腔内浸出白血球を用いて、走化性試験により評価した。

結果：CCX168 はカニクイザルにおいて C5a により惹起された好中球の走化性を抑制し、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。また、ハムスターにおいて C5a により惹起された白血球の走化性を抑制し、その A_2 値は 14 nmol/L であった。カニクイザル及びハムスターの A_2 値はヒト（1.7 nmol/L）と比較し、それぞれ約 11 及び約 8 倍弱かった。一方、ウサギの A_2 値は 4000 nmol/L と著しく弱く、マウス及びラットにおいては 10 µmol/L において抑制しなかった（表 2.6.2.2.1.3-1）。

結論：CCX168 の C5aR に対する拮抗作用には種差が認められた。

表 2.6.2.2.1.3-1　　CCX168 の各種動物 C5aR に対する拮抗作用

動物種	細胞種（評価項目）	値（nmol/L）
カニクイザル	Neutrophil in whole blood（A_2）	18
	Neutrophil in whole blood（A_{10}）	162
ハムスター	Leukocytes in whole blood（A_2）	14
ウサギ	Leukocytes in whole blood（A_2）	4000
ラット	Leukocytes in 100% plasma（A_2）	>10000
マウス	Leukocytes in 100% plasma （A_2）	>10000
ヒト a)	Neutrophil in human whole blood（A_2）	1.7

A_2: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}: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
a): 引用（表 2.6.2.2.1.2-1）

2.6.2.2.1.4 hC5aR KI マウス C5aR に対する拮抗作用

添付資料 4.2.1.1.3

目的：hC5aR KI マウスの白血球を用いてヒト C5a（hC5a）で誘発される走化性に対する CCX168 の抑制作用を評価し、A_2 値及び A_{10} 値を算出した。

方法：hC5aR KI マウスのチオグリコレート誘発腹腔内浸出白血球を用いて走化性試験により評価した。

結果：hC5aR KI マウスの白血球は hC5a に対する走化性を示し、媒体においてその EC_{50} 値は約 0.1 nmol/L であった。一方、500 nmol/L CCX168 は hC5a の濃度-反応曲線を高濃度側にシフトさせ、その A_2 値及び A_{10} 値はそれぞれ 13 及び 130 nmol/L であった（表 2.6.2.2.1.4-1）。

結論：CCX168 は hC5aR KI マウスの C5aR に対して拮抗作用を示した。

表 2.6.2.2.1.4-1　　CCX168 の hC5aR KI マウス C5aR に対する拮抗作用

評価系	細胞種（評価項目）	値（nmol/L）
走化性試験	Leukocytes in 100% plasma（A_2）	13
	Leukocytes in 100% plasma（A_{10}）	130

A_2: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}: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

2.6.2.2.2 *Ex vivo* 薬理試験

2.6.2.2.2.1 hC5aR KI マウスにおける C5a 誘発白血球 CD11b アップレギュレーションに対する作用

添付資料 4.2.1.1.7

目的：hC5aR KI マウスを用いて CCX168 の血漿中濃度と CD11b アップレギュレーションの PK/PD の関連性を検討した。

方法：hC5aR KI マウスに CCX168 0.1～5 mg/kg を経口投与し、投与 1 時間後に血液を採取した。採取した血液に最終濃度 10 pmol/L～1 µmol/L となるように hC5a を添加し、37°C で 30 分間インキュベートした。抗 CD11b 抗体及び抗 Gr-1 抗体を用いて蛍光染色し、溶血処理後、Gr-1 陽性の好中球に発現した CD11b をフローサイトメトリー法により評価した。また、評価時の CCX168 の血漿中濃度を測定した。

結果：CCX168 は C5a 誘発 CD11b アップレギュレーションを抑制し、CCX168 の血漿中濃度が 21 nmol/L（12 ng/mL）及び 43 nmol/L（25 ng/mL）の時、C5a の濃度-反応曲線をそれぞれ 8.2 及び 9.5 倍高濃度側にシフトさせた。CCX168 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（表 2.6.2.2.2.1-1）。

結論：CCX168 は C5a 誘発 CD11b アップレギュレーションを抑制した。CCX168 の A_{10} 値、すなわち C5aR を約 90%阻害する濃度は 38 nmol/L であった。

表 2.6.2.2.2.1-1 hC5aR KI マウスの C5a 誘発白血球 CD11b アップレギュレーションに対する作用

評価系	細胞種（評価項目）	値（nmol/L）
CD11b アップレギュレーション	Leukocytes in whole blood（A_2）	4.75
	Leukocytes in whole blood（A_{10}）	38

A_2: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}: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

2.6.2.2.3 *in vivo* 薬理試験

CCX168 の C5aR に対する拮抗作用には種差が認められ、ヒト及びカニクイザルでは強い拮抗作用を示すが、マウス及びラットでは拮抗作用をほとんど示さない。そこで *in vivo* 試験ではカニクイザル及びマウス C5aR を hC5aR に置換した hC5aR KI マウスを用いて実施した。

2.6.2.2.3.1 カニクイザルにおける C5a 誘発好中球減少に対する抑制作用

添付資料 4.2.1.1.4

目的：カニクイザルを用いて、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。

方法：図 2.6.2.2.3.1-1 に示す流れに従って媒体又は CCX168（3 及び 30 mg/kg）をカニクイザルに経口投与し、hC5a（10 µg/kg）の静脈内投与及び血液を採取した。血液の半分を溶血処理後、血液分析装置で好中球数を測定した。また、残り半分を血漿分離し LC-MS/MS による CCX168 の血漿中濃度測定を行った。

結果：媒体投与群では hC5a 投与 1 分後に血中好中球数が著しく減少した。一方、CCX168 投与群では用量依存的に hC5a による好中球減少作用が抑制された（図 2.6.2.2.3.1-2）。CCX168

3 mg/kg 投与群においては好中球の減少が媒体投与群に比較して 50%以上抑制され、この時の CCX168 の血漿中濃度は約 38 nmol/L（22 ng/mL）であった。また、CCX168 30 mg/kg 投与群においては好中球の減少がほぼ完全に抑制され、この時の CCX168 の血漿中濃度は約 230 nmol/L（134 ng/mL）であった。

結論：CCX168 はカニクイザルにおいて C5a 誘発好中球減少を抑制した。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 であった。

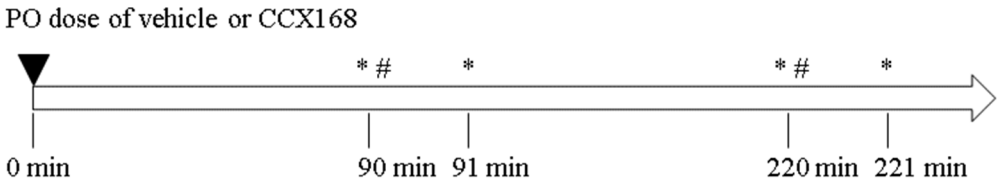


図 2.6.2.2.3.1-1　カニクイザルを用いた hC5a 誘発好中球減少評価試験の流れ

#は hC5a 投与、*は採血を示す。
PO: 経口投与

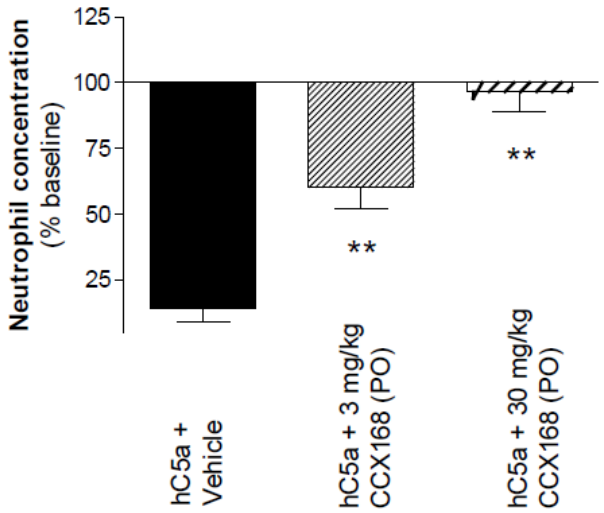


図 2.6.2.2.3.1-2　カニクイザル C5a 誘発好中球減少に対する CCX168 の抑制作用

図中の各カラムは 3 例の平均値±標準誤差を示す。
**p<0.01 は媒体投与群に対する有意差を示す（Bonferroni の多重比較検定）。
PO: 経口投与

2.6.2.2.3.2 hC5aR KI マウスモデルにおける C5a 誘発白血球減少に対する作用

添付資料 4.2.1.1.3

目的：hC5aR KI マウスに hC5a を静脈内投与することで惹起される血中白血球減少作用に対する CCX168 の経口投与後の影響をフローサイトメトリー法で評価した。また、評価時の CCX168 の血漿中濃度を測定した。

方法：図 2.6.2.2.3.2-1 に示す流れに従って媒体又は CCX168（0.03、0.3、3 及び 30 mg/kg）を hC5aR KI マウスに経口投与した 60 分後に、血液採取と hC5a（20 μg/kg）を静脈内投与し、そ

の 1 分後にマウスより血液を採取した。血液の半分を溶血処理後、フローサイトメーターで白血球数を測定した。また、残り半分を血漿分離し LC-MS/MS による CCX168 の血漿中濃度測定を行った。

結果：媒体投与群では hC5a により血中白血球が著しく減少した。一方、CCX168 は用量依存的に hC5a による白血球減少作用を抑制し、0.3 mg/kg 以上の用量で有意であった（図 2.6.2.2.3.2-2）。CCX168 0.03 mg/kg では白血球の減少を約 50%抑制し、この時の CCX168 の血漿中濃度は 15 nmol/L（9 ng/mL）であった。また、CCX168 は 0.3 mg/kg 以上の用量において白血球の減少をほぼ完全に抑制し、0.3 mg/kg 投与時の血漿中濃度は約 75 nmol/L（44 ng/mL）であった。

結論：CCX168 は hC5aR KI マウスにおいて C5a 誘発白血球減少を抑制した。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 であった。

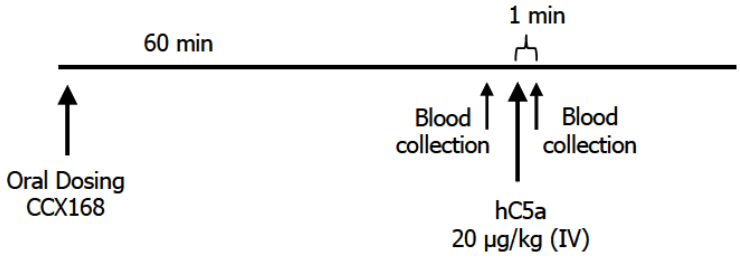


図 2.6.2.2.3.2-1　hC5aR KI マウスを用いた hC5a 誘発白血球減少評価試験の流れ

IV: 静脈内投与

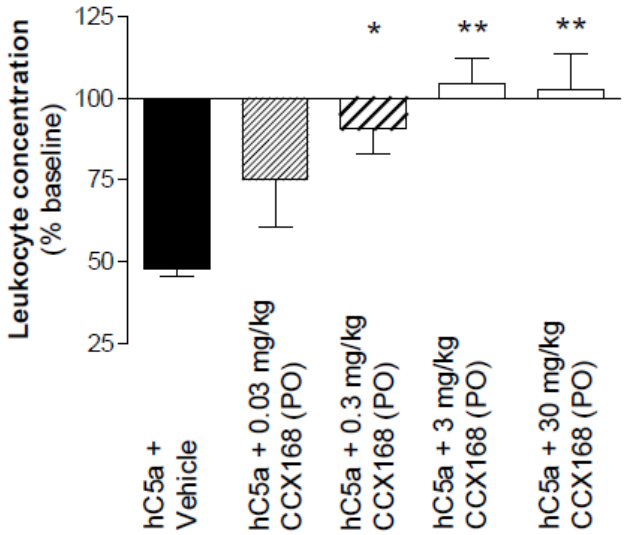


図 2.6.2.2.3.2-2　hC5aR KI マウスにおける C5a 誘発白血球減少に対する CCX168 の抑制作用

図中の各カラムは 3～7 例の平均値±標準誤差を示す。
*p<0.05、**p<0.01 は媒体投与群に対する有意差を示す（Tukey の多重比較検定）。
PO: 経口投与

2.6.2.2.3.3 抗 MPO 抗体誘発糸球体腎炎モデルマウスに対する作用

添付資料 4.2.1.1.6

目的：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 [5]。ANCA 関連血管炎モデルとして hC5aR KI マウスを用いて抗 MPO 抗体誘発糸球体腎炎モデルを作製し、CCX168 を経口投与後の半月体形成性糸球体腎炎及び壊死性糸球体腎炎並びに腎機能障害に対する影響を評価した。さらに、CCX168 の血漿中濃度との関係を評価した。

方法：図 2.6.2.2.3.3-1 に示す流れに従って hC5aR KI マウスに媒体又は CCX168（0.1、1 及び 37.5 mg/kg 1 日 1 回又は 5 mg/kg 1 日 2 回）を経口投与し、抗 MPO 抗体（50 mg/kg）を静脈内投与した。抗 MPO 抗体投与 6 日後に腎臓及び尿検体を採取し、病理学的検査及び尿検査を行った。

結果：媒体投与群において 30%の糸球体に半月体形成が見られた。一方、CCX168 5 mg/kg 1 日 2 回投与群及び 37.5 mg/kg 1 日 1 回投与群において半月体形成が確認されたのは 5%未満であり、半月体形成の発現率は媒体投与群に比較してそれぞれ 85 及び 93%減少した（図 2.6.2.2.3.3-2）。また、媒体投与群においては 7%の糸球体に壊死が見られたのに対し、CCX168 5 mg/kg 1 日 2 回投与群及び 37.5 mg/kg 1 日 1 回投与群で壊死が確認されたのはそれぞれ 1.5 及び 0.5%未満であり、糸球体壊死の発現率は媒体投与群に比較し、それぞれ 79 及び 100%減少した（図 2.6.2.2.3.3-3）。

CCX168 5 mg/kg 1 日 2 回投与群及び 37.5 mg/kg 1 日 1 回投与群においては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媒体投与群に比較して有意に減少し、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。（図 2.6.2.2.3.3-4、図 2.6.2.2.3.3-5、図 2.6.2.2.3.3-6）。

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。

結論：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、また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。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）以上であった。

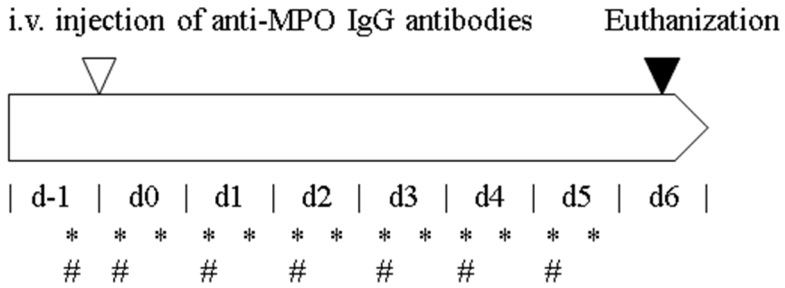


図 2.6.2.2.3.3-1　抗 MPO 抗体誘発糸球体腎炎モデルマウス評価試験の流れ

#は 1 日 1 回投与、*は 1 日 2 回投与を示す。

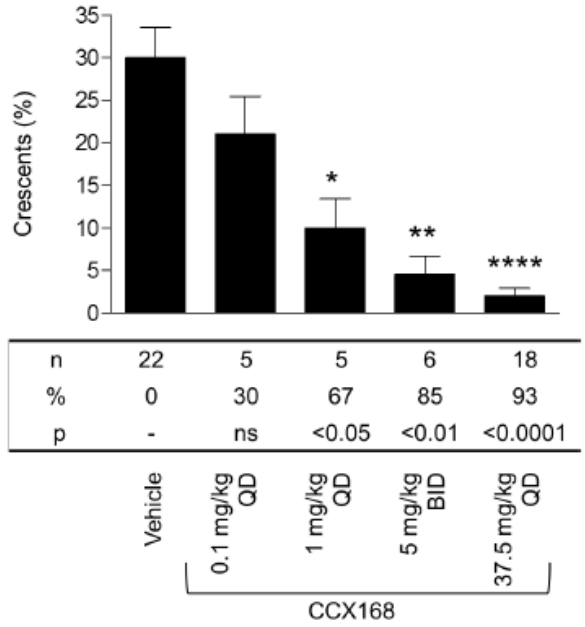


図 2.6.2.2.3.3-2　抗 MPO 抗体誘発糸球体腎炎モデルマウスの糸球体半月体形成に対する CCX168 の作用

n は各群の例数を示す。%は糸球体半月体形成の媒体投与群に対する減少率を示す。
図中の各カラムは 5～22 例の平均値±標準誤差を示す。
* p<0.05、** p<0.01、**** p<0.0001 は媒体投与群に対する有意差を示す（Bonferroni の多重比較検定）。
QD: 1 日 1 回、BID: 1 日 2 回

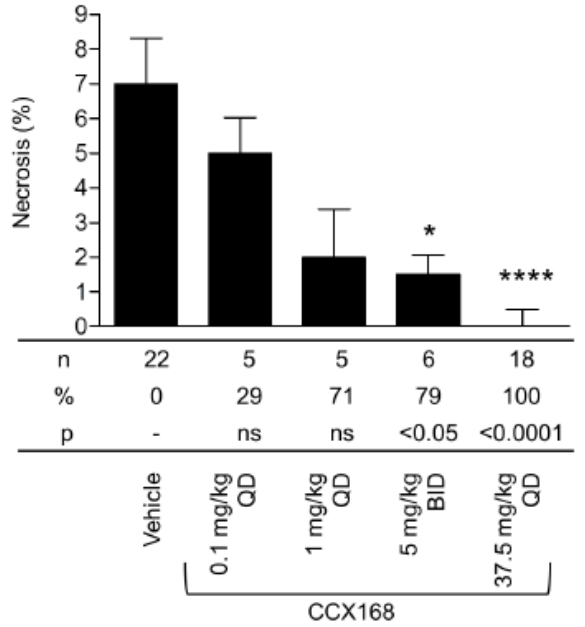


図 2.6.2.2.3.3-3　抗 MPO 抗体誘発糸球体腎炎モデルマウスの糸球体壊死に対する CCX168 の作用

n は各群の例数を示す。%は糸球体壊死の媒体投与群に対する減少率を示す。
図中の各カラムは 5～22 例の平均値±標準誤差を示す。
* p<0.05、**** p<0.0001 は媒体投与群に対する有意差を示す（Bonferroni の多重比較検定）。
QD: 1 日 1 回、BID: 1 日 2 回

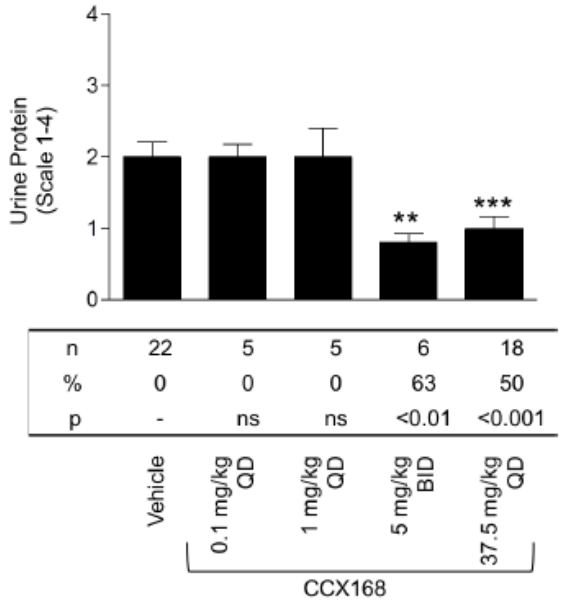


図 2.6.2.2.3.3-4　抗 MPO 抗体誘発糸球体腎炎モデルマウスの尿蛋白スコアに対する CCX168 の作用

n は各群の例数を示す。%は尿蛋白スコアの媒体投与群に対する減少率を示す。
図中の各カラムは 5～22 例の平均値±標準誤差を示す。
** p<0.01、*** p<0.001 は媒体投与群に対する有意差を示す（Bonferroni の多重比較検定）。
QD: 1 日 1 回、BID: 1 日 2 回

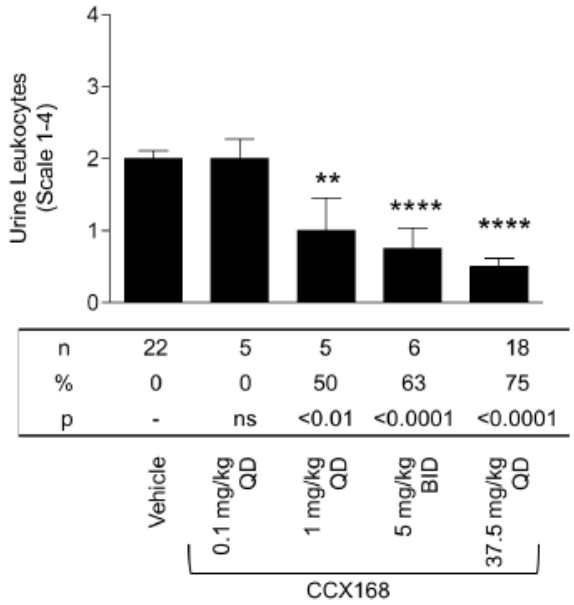


図 2.6.2.2.3.3-5　抗 MPO 抗体誘発糸球体腎炎モデルマウスの尿白血球スコアに対する CCX168 の作用

n は各群の例数を示す。%は尿白血球スコアの媒体投与群に対する減少率を示す。
図中の各カラムは 5～22 例の平均値±標準誤差を示す。
** p<0.01、**** p<0.0001 は媒体投与群に対する有意差を示す（Bonferroni の多重比較検定）。
QD: 1 日 1 回、BID: 1 日 2 回

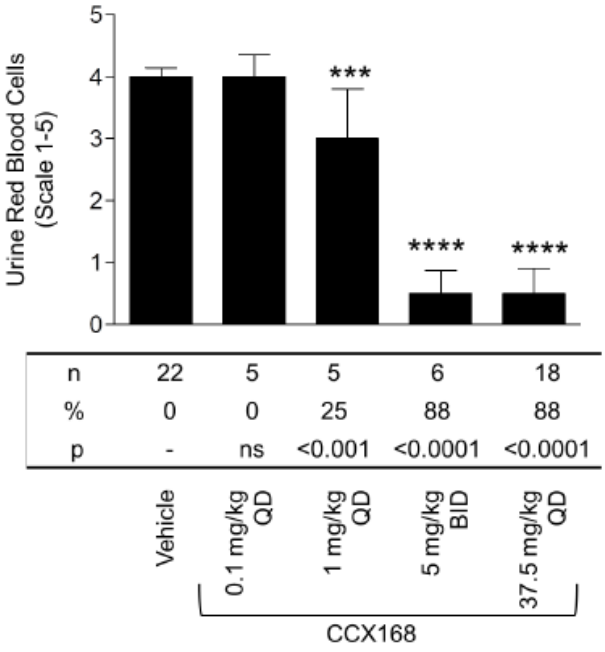


図 2.6.2.2.3.3-6　　抗 MPO 抗体誘発糸球体腎炎モデルマウスの尿潜血スコアに対する CCX168 の作用

n は各群の例数を示す。%は尿潜血スコアの媒体投与群に対する減少率を示す。
図中の各カラムは 5～22 例の平均値±標準誤差を示す。
*** p<0.001、**** p<0.0001 は媒体投与群に対する有意差を示す（Bonferroni の多重比較検定）。
QD: 1 日 1 回、BID: 1 日 2 回

2.6.2.2.4 ヒト主要代謝物（CCX168-M1）の作用

2.6.2.2.4.1 hC5aR に対する拮抗作用

添付資料 4.2.1.1.5

目的：CCX168 のヒト主要代謝物である CCX168-M1 の hC5aR に対する拮抗作用を検討した。

方法：ヒト全血中の好中球を用いた走化性試験及びCD11b アップレギュレーション試験により評価した。

結果：CCX168-M1 はヒト全血中の好中球を用いた走化性試験において、C5a により惹起された好中球の走化性を抑制し、その A_2 値は 3 nmol/L であった。また、ヒト全血中の好中球を用いた CD11b アップレギュレーション試験において、CCX168-M1 は C5a により惹起された好中球表面上の好中球接着分子である CD11b の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（表 2.6.2.2.4.1-1）。

結論：CCX168-M1 は hC5aR に対する拮抗作用を示した。

表 2.6.2.2.4.1-1　　CCX168-M1 の C5aR に対する拮抗作用

評価系	細胞種（評価項目）	値（nmol/L）
走化性試験	Neutrophil in human whole blood（A_2）	3
CD11b アップレギュレーション	Neutrophil in human whole blood（A_2）	7

A_2: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

2.6.2.2.4.2 各種動物 C5aR に対する拮抗作用

添付資料 4.2.1.1.8、4.2.1.1.9

目的：CCX168-M1 のカニクイザル、ハムスター、ウサギ、ラット及びマウス C5aR に対する拮抗作用を検討した。

方法：カニクイザルは全血中の好中球、ハムスター及びウサギは全血中の白血球並びにラット及びマウスはチオグリコレート誘発腹腔内浸出白血球を用いて、走化性試験により評価した。

結果：CCX168-M1 はカニクイザル及びハムスターにおいてそれぞれ C5a により惹起された好中球及び白血球の走化性を抑制し、その A_2 値はカニクイザルでは 2.6 nmol/L、ハムスターでは 10 nmol/L であり、ヒト（3 nmol/L）とほぼ同等であった。一方、ウサギの 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では走化性の抑制は 1000 nmol/L においても認められなかった（表 2.6.2.2.4.2-1）。

結論：CCX168-M1 の C5aR に対する拮抗作用には種差が認められた。

表 2.6.2.2.4.2-1　CCX168-M1 の各種動物 C5aR に対する拮抗作用

動物種	細胞種（評価項目）	値（nmol/L）
カニクイザル	Neutrophil in whole blood or 100% plasma（A_2）	2.6
ハムスター	Leukocytes in whole blood（A_2）	10
ウサギ	Leukocytes in whole blood（A_2）	3000
ラット	Leukocytes in 100% plasma（A_2）	>1000
マウス	Leukocytes in 100% plasma（A_2）	>1000
ヒト a)	Neutrophil in human whole blood（A_2）	3

A_2: 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):引用（表 2.6.2.2.4.1-1）

2.6.2.2.5 異性体の作用

2.6.2.2.5.1 hC5aR に対する拮抗作用

添付資料 4.2.1.1.10

目的：CCX168 の鏡像異性体である 不純物C* の hC5aR に対する拮抗作用を検討した。

方法：U937 細胞を用いた細胞内 Ca^{2+}濃度測定試験により評価した。

結果：U937 細胞を用いた細胞内 Ca^{2+}濃度測定試験において、 不純物C*は 10 µmol/L においても C5a により惹起された細胞内 Ca^{2+}濃度上昇を抑制しなかった。

結論：不純物C* は hC5aR に対して拮抗作用を示さなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.2.2.6 作用機序

ANCA 関連血管炎は小血管（細小動静脈・毛細血管）の壊死性血管炎と高い ANCA 陽性率を特徴とする血管炎である。ANCA 関連血管炎の主な標的臓器は上下気道及び腎臓であるが、これはこれら臓器が毛細血管を多く有するためである [6), 7), 8)]。

ANCA 関連血管炎の病態進行の要因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 が重要と考えられている。ANCA 関連血管炎において C5a は 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とともに、プライムされた好中球において ANCA 抗原である MPO や PR3 が細胞膜上に移行した後、細胞外に放出される。ANCA がこれら ANCA 抗原と結合し、さらに好中球上の Fc 受容体と結合すると好中球が活性化する。活性化した好中球は脱顆粒や活性酸素放出により血管内皮細胞を傷害し、また好中球細胞外トラップ（neutrophil extracellular traps: NETs）形成を引き起こし、炎症を誘導する。この炎症はさらなる補体活性化を誘導し、血管炎を増幅する悪循環を繰り返す [2), 3), 4)]。このため、C5aR を阻害し、C5a の反応を抑制することは ANCA 関連血管炎の治療に有効であると考えられている [2), 3)]。

CCX168 は *in vitro* 及び *in vivo* 試験において C5aR を強力に阻害し、C5aR を介して C5a によって誘導される好中球の走化性や血管内皮への接着を抑制した。また、CCX168 は ANCA 関連血管炎モデルにおいてその主な病態である半月体形成壊死性糸球体腎炎の進行を顕著に抑制したことから、CCX168 は C5aR を阻害することで好中球のプライミングを抑制し、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 関連血管炎の病態を改善すると考えられる。

一方、CCX168 は C5L2 や C3aR などの他の補体受容体に作用しないため [1)]、感染防御に重要な役割を担う他の補体系の活性化及び膜侵襲複合体 C5b-9 の形成に影響を及ぼさない。したがって CCX168 は感染防御機構に関与する補体系に対して影響を与えることなく治療効果を発現するものと考えられる。

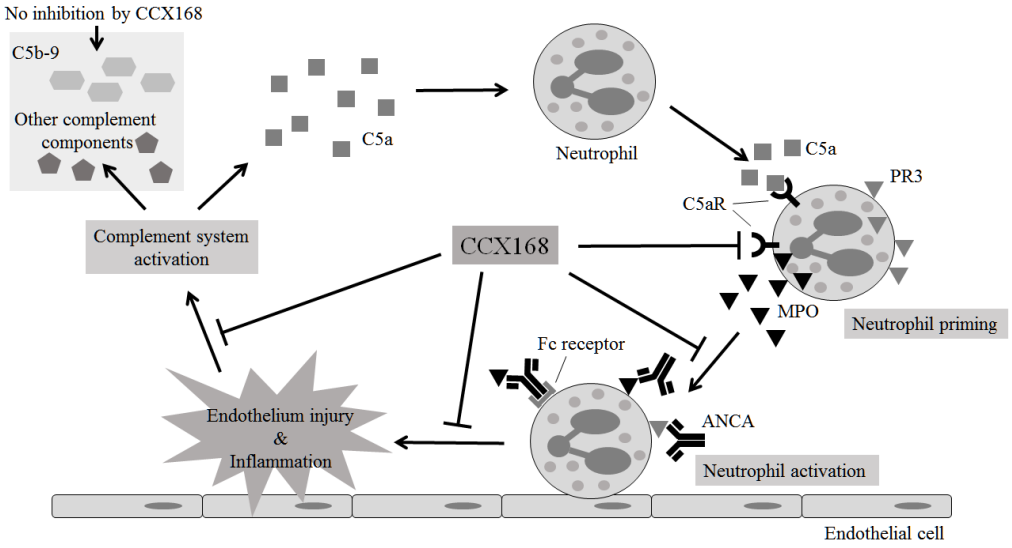


図 2.6.2.2.6-1　　CCX168 の作用機序

参考文献 2)より改変引用

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 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ポーターへの影響

2.6.2.3.1.1 CCX168 の影響

2.6.2.3.1.1.1 ケモカイン受容体に対する影響

添付資料 4.2.1.2.1

目的：CCX168 の薬理学的特徴を検討するため、hC5aR 以外の 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）に対する影響を検討した。

方法：各ケモカイン受容体発現細胞を用いて、受容体結合試験、細胞内 Ca^{2+}濃度測定試験及び走化性試験により評価した。

結果：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。CCR5 及び CCR10 以外のケモカイン受容体に対して、CCX168 は 10 µmol/L の濃度においても阻害作用を示さなかった。

結論：CCX168 は CCR5 及び CCR10 に対して阻害作用を示した。

2.6.2.3.1.1.2 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

添付資料 4.2.1.2.2

目的：CCX168 の薬理学的特徴を検討するため、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影響を検討した。

方法：放射性リガンドを用いた結合試験により評価した。

結果：CCX168 は Na^+チャネル（site 2）においてのみ 10 µmol/L の濃度で 59%の阻害作用を示した。

結論：CCX168 は Na^+チャネル（site 2）に対して阻害作用を示した。

2.6.2.3.1.2 CCX168-M1 の影響

2.6.2.3.1.2.1 ケモカイン受容体に対する影響

添付資料 4.2.1.2.6

目的：CCX168-M1 の薬理学的特徴を検討するため、hC5aR 以外の 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）に対する影響を検討した。

方法：各ケモカイン受容体発現細胞を用いて受容体結合試験、細胞内 Ca^{2+}濃度測定試験及び走化性試験により評価した。

結果：CCX168-M1 はケモカイン受容体に対し 10 µmol/L の濃度においても阻害作用を示さなかった。

結論：CCX168-M1 はケモカイン受容体に対して阻害作用を示さなかった。

2.6.2.3.1.2.2 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

添付資料 4.2.1.2.6

目的：CCX168-M1 の薬理学的特徴を検討するため、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影響を検討した。

方法：放射性リガンドを用いた結合試験により評価した。

結果：CCX168-M1 は 10 µmol/L の濃度ではカンナビノイド受容体 1 型（CB1、53%阻害）、Na^+チャネル（site 2、64%阻害）及び Cl^-チャネル（GABA-gated、51%阻害）を除き、検討したいずれの各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対しても作用を示さなかった。

結論：CCX168-M1 は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）に対して阻害作用を示した。

2.6.2.3.2 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

添付資料 4.2.1.2.3、4.2.1.2.4、4.2.1.2.5、4.2.1.2.6

目的：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。

方法：グルココルチコイドに対する影響は放射性リガンドを用いた受容体結合試験、並びに肝臓及び腎臓ミクロソームを用いた LC-MS/MS による代謝物評価により実施した。シクロホスファミドの作用に対する影響はリンパ球の細胞増殖により評価した。

結果：CCX168 及び CCX168-M1 はグルココルチコイド受容体に親和性を示さなかった（表 2.6.2.3.2-1）。また、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、阻害作用を示さなかった（表 2.6.2.3.2-2）。

CCX168 及び CCX168-M1 は 300 nmol/L の濃度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。また、CCX168 及び CCX168-M1 自体でも細胞増殖に影響を与えなかった。

結論：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。

表 2.6.2.3.2-1　　CCX168 及び CCX168-M1 のグルココルチコイド受容体への親和性

受容体	阻害率 (%)	
	CCX168 (10 µmol/L)	CCX168-M1 (10 µmol/L)
Glucocorticoid	1	11

表 2.6.2.3.2-2　　CCX168 及び CCX168-M1 の 11β-HSD1 及び 11β-HSD2 に対する阻害作用

酵素	IC_{50} (µmol/L)	
	CCX168	CCX168-M1
11β-HSD1	NI	>10
11β-HSD2	NI	NI

NI: No inhibition at 10 µmol/L

2.6.2.4 安全性薬理試験

CCX168 の中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎機能への潜在的作用を評価するため、一連の安全性薬理試験を実施した。代謝物 CCX168-M1 の hERG 電流抑制試験を除き、すべての安全性薬理試験は、GLP を遵守して実施した。*In vivo* 試験では、CCX168 は PEG-400/Kolliphor HS-15（[redacted], v/v）（PEG-400/Solutol HS-15 [redacted], v/v]）で調製され、強制経口又は経鼻胃内投与された。投与容量は、ラットでは 5 mL/kg 及びサルでは 1 mL/kg を基本とした。安全性薬理試験の最高投与量は、毒性試験で得られたトキシコキネティクス（TK）データ（C_{max} 及び AUC）を基に設定され、最高投与量での曝露は臨床試験での曝露を超えていた。安全性薬理試験における投与量は、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 データによる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。カニクイザルに 50 mg/kg までを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、カニクイザルの 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（PC0385_168、PC0357_168、PC0654_168）。

In vitro 試験では、CCX168 の 2.3 µmol/L 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共通して生成される代謝物 CCX168-M1 については、3 µmol/L で hERG 電流を 37.5%抑制した。CCX168 及び CCX168-M1 の hERG 電流抑制濃度と ANCA 関連血管炎患者の第 3 相臨床試験（CL010_168）における投与量（CCX168 の 30 mg を 1 日 2 回）投与時の蛋白非結合形 CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} と比較したとき、安全マージンはそれぞれ約 3800 倍及び約 14000 倍であった。

2.6.2.2 項に記載した通り、CCX168 及び CCX168-M1 は、C5aR に対する薬理活性がヒト及びカニクイザルで同等である。GLP 適用のカニクイザルの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のラットで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。

表 2.6.2.4-1 に実施した安全性薬理試験を示す。

表 2.6.2.4-1　　CCX168、代謝物 CCX168-M1 についての安全性薬理試験の概要

Organ Systems Evaluated	**Species/ Strain**	**Method of Admin.**	**Doses[a)] (mg/kg)**	**NOAEL (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Study Number**
Central Nervous	Rat / Sprague-Dawley	Oral	5, 25, 100	73[b)]	Male (n=6)	None	Yes	PC0375_168
Respiratory	Rat / Sprague-Dawley	Oral	5, 25, 100	73[b)]	Male (n=8)	None	Yes	PC0376_168_a
Renal	Rat / Sprague-Dawley	Oral	5, 25, 100	100	Male (n=8)	None	Yes	PC0485_168
Cardiovascular	Cynomolgus Monkey	Oral	5, 15, 50	50	Male (n=4)	None	Yes	PC0377_168
hERG Potassium Ion Channel	HEK293 Cells transfected with hERG gene	*In Vitro*	0.6, 1.2, 2.3, and 6.9 µM	Not applicable	Not applicable	IC_{50}>2.3 µM 6.9 µM, the highest concentration tested, which exceeded the limit of solubility.	Yes	PC0380_168
CCX168-M1 Effect on hERG Potassium Ion Channel	HEK293 Cells transfected with hERG gene	*In Vitro*	1, 3, 10, and 15.8 µM	Not applicable	Not applicable	IC_{50}>3 µM Precipitation noted at 10 and 15.8 µM indicated that the limit of solubility was exceeded.	No	PC0490_168_a
Supportive Safety Pharmacology Data from Repeat Dose Toxicity Studies in Cynomolgus Monkeys								
4-Weeks of Dosing (Cardiovascular and Renal)	Cynomolgus Monkey	Once daily nasogastric intubation for 4 weeks with 2-week recovery	5, 15, 50	50	Males and females (n = 5/sex) at 0 and 50 mg/kg; males and females n = 3/sex) at 5 and 15 mg/kg	No cardiac pathology or cardiovascular, renal effects (ECGs, urinalysis)	Yes	PC0385_168

20-Weeks of Dosing (Cardiovascular, Respiratory and Renal)	Cynomolgus Monkey	Once daily oral administration for 20 weeks with 4-week recovery	5, 15, 30	30	Males and females (n = 6/sex) at 0 and 30 mg/kg; males and females (n = 4/sex) at 5 and 15 mg/kg	No cardiac pathology, cardiovascular, respiratory or renal effects (blood pressure, ECGs, respiratory rate, urinalysis)	Yes	PC0357_168 PC0357_168_a[d)]
44-Weeks of Dosing (Cardiovascular, Respiratory, CNS and Renal)	Cynomolgus Monkey	Nasogastric intubation (Weeks 1-5) and oral gavage (Weeks 6-44)[c] with 6-week recovery	5/7.25[c)], 15/22.5[c)], 30/45[c)]	30/45[c)]	Males and females, (n = 6/sex) at 0 and 30/45 mg/kg; males and females (n = 4/sex) at 5/7.25 and 15/22.5 mg/kg	No pathology, neurological alterations, cardiovascular, respiratory or renal effects (heart rates, blood pressure, ECGs, respiratory rate, pulse oximetry, body temperature, and urinalysis)	Yes	PC0654_168

a): 特に指定しない限り単回投与
b): NOAEL は実際の投与量を表記
c): 投与 26～44 週目の投与量を約 50%増量
d): 病理報告書訂正書
被験物質は CCX168（CCX168-M1 の *in vitro* 試験を除く）

2.6.2.4.1 *In Vitro* 安全性薬理試験

2.6.2.4.1.1 hERG チャネルに対する作用

添付資料 4.2.1.3.1、4.2.1.3.6

ヒト遅延整流性カリウムチャネル（hERG/I_{Kr}）を遺伝子導入した human embryonic kidney（HEK293）細胞を用いて、CCX168 及び代謝物 CCX168-M1 の単一細胞のイオン電流に対する潜在的作用をマニュアルパッチクランプ法により評価した（PC0380_168、PC0490_168_a）。

1 回目の試験では、CCX168、媒体（0.3% DMSO）及び陽性対照物質（テルフェナジン）のそれぞれを、生理的温度で HEK293/I_{Kr} 細胞に適用した。CCX168 は、設定濃度 0.6、1.4、3 及び 11 µmol/L で評価した。実験機器の流出部から採取した被験液の濃度を分析した結果、実適用濃度は 0.6、1.2、2.3 及び 6.9 µmol/L であった（PC0380_168）。陽性対照物質テルフェナジン（60 nmol/L）は、hERG tail 電流を 84.8%抑制し、試験系の感度及び試験結果の信頼性を担保するものであった。CCX168 による hERG tail 電流の平均抑制率は、0.6 µmol/L で 4.5%、1.2 µmol/L で 11.8%、2.3 µmol/L で 25.9%、6.9 µmol/L で 6.9%であった。媒体対照による抑制率は 0.3%であった（PC0380_168）。緩衝液中の CCX168 は溶解限界に達していたため、正確な IC_{50} 値を算出できなかったが、IC_{50} 値は 2.3 µmol/L 超と推定された（PC0380_168）。この値は、ヒト好中球 C5aR に対する CCX168 の有効濃度（細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇の抑制 IC_{50} = 0.2 nmol/L）（PC0346_168_a）に比して約 10000 倍の濃度である。

2 回目の試験では、代謝物 CCX168-M1 及び陽性対照物質（シサプリド）をそれぞれ、生理的温度で HEK293/I_{Kr} 細胞に適用した（PC0490_168_a）。CCX168-M1 は、設定濃度 1、3、10 及び 30 µmol/L で評価した。実験機器の流出部から採取した被験液の濃度を分析した結果、実適用濃度は 1、3、10 及び 15.8 µmol/L であった（PC0490_168_a）。陽性対照物質シサプリド（90 nmol/L）は、hERG tail 電流を 79.2%抑制した。この結果は施設背景値と一致し、試験系の感度及び試験結果の信頼性を担保するものであった。CCX168-M1 による hERG tail 電流の平均抑制率は、1 µmol/L で 15.4%、3 µmol/L で 37.5%、10 µmol/L で 29.9%、15.8 µmol/L で 34.8%であった。電流記録時に、被験液を顕微鏡観察したところ、設定濃度 10 及び 30 µmol/L の被験液中に沈殿が観察された。また、3、10 及び 30 µmol/L の抑制率は同程度であったことから、10 及び 30 µmol/L の被験液は完全な溶液ではなかったと推察された。以上より、CCX168-M1 の阻害作用濃度は 3 µmol/L に近く、CCX168-M1 の IC_{50} 値は 3 µmol/L 超と推定された（PC0490_168_a）。

ANCA 関連血管炎患者の第 III 相臨床試験 CL010_168（CCX168: 30 mg、1 日 2 回投与）における、母集団薬物動態解析（CMR_168_Pop_PK2）による CCX168 及び CCX168-M1 の定常状態での血漿中平均 C_{max} は、それぞれ 349 及び 122 ng/mL であり、蛋白非結合形としては、それぞれ 0.60 及び 0.21 nmol/L に相当する。したがって、非結合形 CCX168 及び CCX168-M1 の心血管に対する安全性マージン（hERG IC_{50}/非結合形 C_{max}）は、臨床用量 30 mg（1 日 2 回投与）に比して、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 に対する安全性に問題はないとされている [9]。

以上、CCX168 及び CCX168-M1 の hERG チャネル阻害による催不整脈/torsade de pointes リスクは、極めて低いと推測された。

2.6.2.4.2 *In Vivo* 安全性薬理試験

2.6.2.4.2.1 中枢神経系に対する作用

添付資料 4.2.1.3.2

ラットに CCX168 を単回経口投与し、中枢神経系に対する潜在的作用を評価した（PC0375_168）。自律神経系反応及び運動を含む一般行動への作用は、Irwin 変法を用いて評価した。高用量は、被験液の安定性及び投与容量制限を基に、投与可能な最大量とした。比較対照として媒体投与群を設定した。

雄性 Sprague-Dawley ラット（7 週齢、4 群構成、6 匹/群）に、媒体又は CCX168（設定投与量 5、25 及び 100 mg/kg）を単回経口投与した。投与後 15 分から 24 時間まで、ラットの薬理学的又は毒性学的兆候を観察した。体温（直腸）は、投与後 90 分に測定した。死亡率及び一般状態は投与後 7 日間記録した。

その結果、行動、生理学的又は深部体温に特記すべき変化は認められなかった。CCX168 及び媒体が投与された動物間の差異はなく、投与後 7 日間の一般状態や死亡率に変化は認められなかった。被験液の濃度分析から、実投与量は 3.5、19 及び 73 mg/kg であったことが示された。

以上、ラットにおける中枢神経系作用に対する無毒性量（NOAEL）は 73 mg/kg であった（PC0375_168）。

2.6.2.4.2.2 呼吸系に対する作用

添付資料 4.2.1.3.4

覚醒ラットに CCX168 を経口投与し、呼吸系に対する作用をプレチスモグラフィを用いて評価した。比較対照として媒体投与群を設定した（PC0376_168_a）。

実験装置への馴化のため、雄性 Sprague-Dawley ラット（約 8～10 週齢、4 群構成、8 匹/群）をプレチスモグラフィ用ボックスに入れ、呼吸パラメータ（一回換気量、呼吸数及び分時換気量）を測定し基準値を設定した。ラットに媒体又は CCX168（5、25 及び 100 mg/kg）を単回経口投与し、投与後 15 分、1、2、4、8 及び 24 時間に呼吸機能を測定した。

その結果、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対して生物学的に有意な作用及び投与量依存的な作用は示されず、全てのパラメータの平均値及び個別値は正常範囲内であった（PC0376_168_a）。被験液の濃度分析では、実投与量が 3.5、19 及び 73 mg/kg であったことが示された（PC0376_168_a）。

以上、雄性覚醒ラットの呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する NOAEL は 73 mg/kg であった。

2.6.2.4.2.3 腎機能に対する作用

添付資料 4.2.1.3.5

ラットに CCX168 を単回経口投与し、腎機能に対する作用を評価した。成熟雄性 Sprague-Dawley ラット（6 群構成、8 匹/群）に、媒体、水、CCX168（5、25 及び 100 mg/kg）又は陽性対照物質（フロセミド 30 mg/kg）を単回経口投与した（PC0485_168）。

CCX168 は、ほとんどのパラメータに対して作用を示さなかった。投与後 6 及び 24 時間に、統計学的に有意な尿中 Cl^-及び K^+の高値が認められたが、用量依存性がなかったこと及び背景

値の範囲内の変化であったことから、CCX168 投与（投薬）に関連しない変化と判断された。CCX168 投与群で散見された統計学的に有意な尿量の低値（投与後 1 時間）及び尿比重の高値（投与後 6 から 24 時間）は、背景値の範囲内の変化であったこと、又は他の測定時間における対照動物の測定値と類似していたことから、投薬に関連しない変化と判断された。一方、陽性対照物質フロセミドの経口投与は、尿パラメータに対する予想される作用を示した（PC0485_168）。

以上、CCX168 は腎機能に対して有害作用を示さなかった。すなわち、電解質、尿量、摂水量、血漿クレアチニン及びその他尿パラメータ（総蛋白質、尿比重、浸透圧、pH、クレアチニン及び尿素窒素）への明らかな作用を示さなかった。ラット腎機能に対する NOAEL は 100 mg/kg であった（PC0485_168）。

2.6.2.4.2.4 心血管系に対する作用

添付資料 4.2.1.3.3

テレメトリー装置を装着した雄性覚醒カニクイザルを用いて、CCX168 の心血管系に対する潜在的作用を評価した（PC0377_168）。

カニクイザル（4 例、約 8.5～11.5 歳齢）に媒体又は CCX168（5、15 及び 50 mg/kg）を投与した。各投与量の投与間隔として、少なくとも 3 日間のウォッシュアウト期間を設けた。CCX168 の投与直前並びに投与後 2～4 及び 24 時間に一般状態を観察した。心血管パラメータ（血圧、心拍数）及び心電図パラメータ（P、PR、QRS、QT 及び QTc 間隔、並びに R 波高）は、投与前 20 分から投与後 24 時間まで連続的にモニターした。投与前 15 分及び投与後 30 分、1、2、4、8、12 及び 22 時間の心電図波形について、認定循環器専門獣医師が目視検査した。

特記すべき一般状態は認められなかった。CCX168 の 5、15 及び 50 mg/kg 群において、心調律及び心電図形態に対する作用は認められず、QT 延長も認められなかった。投薬により、心拍数及び血圧に生物学的に意義のある作用は認められなかった。CCX168 の 50 mg/kg 群で、血圧のわずかな低下が認められた。しかしながら、この低下は CCX168 投与群の動物に一貫して認められたものではないことから、偶発的変動と考えられた（PC0377_168）。たとえ血圧低下が投薬に関連したとしても、その程度並びに全ての平均値及び個別値が正常範囲内であったことから、有害作用とは判断しなかった。

以上、覚醒カニクイザルに CCX168 の 50 mg/kg までの投与量を単回経口投与した結果、心拍数、血圧、心電図形態及び心調律に対して生物学的に意義のある作用を示さなかった。カニクイザル心血管系に対する NOAEL は 50 mg/kg であった（PC0377_168）。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

該当試験無し。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

C5a の C5aR を介した好中球プライミングは ANCA 関連血管炎の病態悪化の機序として示唆されている。CCX168 の C5aR 拮抗作用によってこの好中球プライミングを抑制し、ANCA 関連血管炎を治療することの妥当性を薬理試験により検証した。*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（2.6.2.2.1.1、2.6.2.2.1.2）。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 *ex vivo* 試験及び *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。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。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（2.6.2.2.6）。

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、2.6.2.2.3.2）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、2.6.2.2.2.1）、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（35 ng/mL）以上であったことから（2.6.2.2.3.3）、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。

2.6.2.6.2 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 のヒト血漿蛋白結合率が共に 99.9%超であることを考慮すると（2.6.4.4.1）、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（2.6.2.3.1）、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 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（2.6.2.3.2）、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ものと考えられた。

以上より、CCX168 はグルココルチコイドやシクロホスファミドの作用に影響することなく ANCA 関連血管炎の症状を改善することが期待される。

2.6.2.6.3 安全性薬理試験

CCX168 の中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎機能への潜在的作用を評価するため、一連の安全性薬理試験を実施した。ラットに 100 mg/kg までの投与量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。CCX168 及び代謝物 CCX168-M1 は、ヒト及びカニクイザルの C5aR への薬理活性が同等である。GLP 適用のサル反復投与試験では、行動、呼吸数及び腎機能に特記すべき作用は認められなかった。これらのデータは、CCX168 の C5aR 関連作用について評価することが適切ではない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、心血管系に特記すべき作用は認められなかった。加えて、カニクイザル 4、20 及び 44 週間反復投与毒性試験（PC0385_168、PC0357_168、PC0654_168）において、心電図異常は認められなかった。カニクイザル 44 週間反復投与毒性試験の 45 mg/kg/日群における C_{max} は、CCX168 については 2470 ng/mL、CCX168-M1 については 548 ng/mL であった（PC0654_168）。

In vitro hERG 試験では、CCX168 及び代謝物 CCX168-M1 の hERG 電流抑制濃度は、ANCA 関連血管炎患者の第 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）投与時の血漿中蛋白非結合形 CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} と比較したとき、それぞれ約 3800 倍及び約 14000 倍であり、hERG チャネル阻害による催不整脈/torsade de pointes リスクは極めて低いと推測された。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.2.8 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) 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.

6) 有村義宏, 丸山彰一, 本間栄. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患制作事業）編集. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017. 東京: 診断と治療社; 2017. p. 2, 52.

7) 有村義宏. ANCA 関連血管炎診療の進歩 - Overview -. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 2019: 39(1/2): 19-24.

8) 高田秀人, 針谷正祥. 血管炎 ANCA 関連血管炎. 日本臨牀. 2019; 77(3): 531-42.

9) 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. Cardiovasc Res. 2003; 58: 32-45.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3 副次的薬理試験 7
2.6.3.4 安全性薬理試験 8
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 9

略号一覧

略号	略していない表現	内容
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody	抗好中球細胞質抗体
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
b.i.d.	Bis in die	1 日 2 回
C5a	Complement 5a	補体成分 5a
C5aR	Complement 5a receptor, also called CD88	補体成分 5a 受容体、CD88 とも呼ばれる
CB1	Cannabinoid receptor type 1	カンナビノイド受容体 1 型
CD11b	Cluster of differentiation molecule 11B (cluster designation 11b)	接着分子、MAC-1α、インテグリン α、CR3
GABA	Gamma aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
hC5a	Human complement 5a	ヒト補体成分 5a
hC5aR	Human C5a receptor	ヒト補体成分 5a 受容体
HEK	Human embryonic kidney cells	ヒト胎児腎細胞
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子：活性化の早い遅延型整流カリウムチャネル電流（I_{Kr}）を形成するカリウムチャネルサブユニット分子
MPO	Myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
NOAEL	No-observed-adverse-effect-level	無毒性量
q.d.	Quaque die	1 日 1 回
U937	Human macrophage cell line	ヒト単球系細胞株

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test Article：CCX168[a)]

Type of Study	Study Title	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Location Vol.
Primary Pharmacodynamics	*In vitro* Evaluation of CCX168 as an Antagonist of Human C5aR	*In vitro*	ChemoCentryx	PC0346_168_a	4.2.1.1.1
	In vitro Effects of CCX168 on Mouse, Rat, and Cynomolgus Monkey C5aR	*In vitro*	ChemoCentryx	PC0347_168_a	4.2.1.1.2
	Effects of CCX168 in an *In vivo* Mechanism Based Model in hC5aR Knock-In Mice	Oral	ChemoCentryx	PC0350_168_a	4.2.1.1.3
	Effects of CCX168 in an *In vivo* Mechanism Based Model in Cynomolgus Monkeys	Oral	ChemoCentryx [redacted]	PC0351_168_a	4.2.1.1.4
	In vitro Activity of [redacted] as an Antagonist of Human C5aR	*In vitro*	ChemoCentryx	PC0463_168_a	4.2.1.1.5
	Effects on CCX168 in a Mouse Model of Anti-MPO Induced Glomerulonephritis, Amendment 2	Oral	ChemoCentryx [redacted]	PC0480_168_b	4.2.1.1.6
	Ex-vivo Effects (hC5aR KI Mice) of CCX168 on C5a-Induced Blood Leukocyte CD11b Upregulation	Oral	ChemoCentryx	PC0481_168_a	4.2.1.1.7
	In vitro Activity of [redacted] against Mouse, Rat, Rabbit and Cynomolgus Monkey C5aR	*In vitro*	ChemoCentryx	PC0484_168_a	4.2.1.1.8
	In vitro Effects of CCX168 and CCX168-M1 on Hamster and Rabbit C5aR	*In vitro*	ChemoCentryx	PC0627_168_a	4.2.1.1.9
	Assessment of 不純物C*, 不純物G* and 不純物H* in *In vitro* C5aR-mediated Calcium Mobilization Assay	*In vitro*	ChemoCentryx	PC0741_168	4.2.1.1.10
Secondary Pharmacodynamics	Chemokine Receptor Selectivity of CCX168	*In vitro*	ChemoCentryx	PC0348_168_b	4.2.1.2.1
	Evaluation of CCX168 against a Broad Panel of Biochemical Targets	*In vitro*	[redacted]	PC0349_168	4.2.1.2.2
	Activity of CCX168 on Glucocorticoid Receptor	*In vitro*	[redacted]	PC0464_168	4.2.1.2.3
	Effects of CCX168 on Human Lymphocyte Proliferation	*In vitro*	ChemoCentryx	PC0465_168	4.2.1.2.4
	Effects of CCX168 and [redacted] on 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenases	*In vitro*	ChemoCentryx	PC0469_168	4.2.1.2.5
	Biochemical Selectivity Profile of [redacted]	*In vitro*	[redacted]	PC0486_168	4.2.1.2.6

a) Except as noted

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

Test Article：CCX168[a)]

Type of Study	Study Title	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Location Vol.
Safety Pharmacology	Effect of CCX168 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	*In vitro*	[redacted]	PC0380_168	4.2.1.3.1
	Neuropharmacological Profile (Npp) of CCX168 Following Single-Dose Oral Administration in Sprague- Dawley Rats	Oral		PC0375_168	4.2.1.3.2
	Evaluation of Cardiovascular Function following Oral Administration of CCX168 in Conscious Telemetered Male Cynomolgus Monkeys	Oral		PC0377_168	4.2.1.3.3
	Evaluation of Respiratory Function Following Single-Dose Oral Administration of CCX168 in Sprague Dawley Rats	Oral		PC0376_168_a	4.2.1.3.4
	Evaluation of Renal Function Following Single-Dose Oral Administration of CCX168 in Sprague Dawley Rats	Oral		PC0485_168	4.2.1.3.5
	Effect of [redacted] on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells, Amendment No.1	*In vitro*		PC0490_168_a	4.2.1.3.6
General Toxicology Studies with Cardiovascular Safety Endpoints	4-Week Nasogastric Intubation Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Cynomolgus Monkeys with a 2-Week Recovery Phase	Oral		PC0385_168	4.2.3.2.5
	20-Week General Toxicology Study of CCX168 in Cynomolgus Monkeys Following Daily Oral Administration	Oral		PC0357_168 PC0357_168_a[b)]	4.2.3.2.6
	44-Week Nasogastric Intubation (Weeks 1-5) and Oral Gavage (Weeks 6-44) Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Cynomolgus Monkeys with a 6 Week Recover Phase	Nasogatric intubation (Weeks 1-5) and oral gavage (Weeks 6-44)		PC0654_168	4.2.3.2.7

a) Except as noted
b) Revised pathology report

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Test Article：CCX168[a)]

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Doses[b)]	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Report Number
Antagonistic Activity of CCX168 Against Human C5aR	Human	*In vitro*	Up to 10 µmol/L	Not applicable	Radioligand binding: IC_{50} = 0.45 nmol/L (U937 cells) Chemotaxis: A_2= 0.25 nmol/L (U937 cells) Cytosolic calcium mobilization: A_2 = 0.1 nmol/L (U937 cells); IC_{50} = 0.2 nmol/L (human neutrophils) Chemotaxis: A_2 = 1.7 nmol/L; A_{10} = 15.4 nmol/L (human whole blood)	PC0346_168_a
Antagonistic Activity of CCX168 Against Mouse, Rat, and Cynomolgus Monkey C5aR	Cynomolgus Monkey, Mouse, Rat	*In vitro*	Up to 10 µmol/L	Not applicable	Chemotaxis: Cynomolgus Monkey C5aR: A_2 = 18 nmol/L; A_{10} = 162 nmol/L (whole blood) Mouse and Rat C5aR: A_2 > 10000 nmol/L (100% plasma)	PC0347_168_a
Effects of CCX168 in hC5aR Knock-In Mice	hC5aR Knock-in Mouse	Oral	0.03, 0.3, 3, and 30 mg/kg	M/F n =3-7/group	Chemotaxis: A_2 = 13 nmol/L; A_{10} = 130 nmol/L (100% plasma) Oral dosing of 0.3 mg/kg CCX168 almost completely blocked the induced leukopenia	PC0350_168_a
Effects of CCX168 in Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus Monkey	Oral	3 and 30 mg/kg	Male n = 4	Dose-dependent inhibition of C5a-induced neutropenia by CCX168	PC0351_168_a
Antagonistic Activity f CCX168-M1 in Human C5aR	Human	*In vitro*	Up to 100 nmol/L	Not applicable	Chemotaxis: A_2 = 3 nmol/L (human whole blood) CD11b upregulation: A_2 = 7 nmol/L (human whole blood)	PC0463_168_a
Effects of CCX168 on Anti-MPO Induced Glomerulonephritis	hC5aR knock-in Mouse	Oral	0.1, 1, and 37.5 mg/kg q.d. and 5 mg/kg b.i.d.	Female n =5-22/group	CCX168 was protective in this MPO ANCA-associated vasculitis model, with significant reductions in glomerular crescent formation and necrosis, as well as reductions in hematuria, proteinuria, and leukocyturia	PC0480_168_b
Effects of CCX168 on C5a-Induced Blood Leukocyte CD11b Upregulation	hC5aR knock-in Mouse	Oral	0.1-5 mg/kg	Male n =5-7/group	Oral CCX168 inhibited *ex vivo* whole blood assay (CD11b upregulation) with A_2 and A_{10} of 4.75 and 38 nmol/L, respectively	PC0481_168_a
Antagonistic Activity of CCX168-M1 Against Mouse, Rat, Rabbit and Cynomolgus Monkey C5aR	Mouse, Rat, Rabbit, and Cynomolgus Monkey	*In vitro*	Up to 1 µmol/L	Not applicable	Chemotaxis: Cynomolgus Monkey C5aR: A_2 = 2.6 nmol/L (whole blood or 100% plasma) Mouse and Rat C5aR: A_2 > 1000 nmol/L (100% plasma) Rabbit C5aR: A_2 >500 nmol/L (chemotaxis buffer)	PC0484_168_a

a) Except as noted
b) Single dose unless specified otherwise.

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

Test Article：CCX168[a]

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Doses[b)]	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Report Number
Antagonistic Activity of CCX168 and CCX168-M1 Against Hamster and Rabbit C5aR	Hamster and Rabbit	*In vitro*	Up to 10 µmol/L	Not applicable	Chemotaxis: CCX168 Hamster C5aR: A_2 = 14 nmol/L (whole blood) Rabbit: A_2 = 4000 nmol/L (whole blood) Chemotaxis: CCX168-M1 Hamster C5aR: A_2 = 10 nmol/L (whole blood) Rabbit C5aR: A_2 = 3000 nmol/L (whole blood)	PC0627_168_a
The Ability of Isomers of CCX168 to Inhibit C5a Induced Calcium Mobilization	Human	*In vitro*	10 µmol/L	Not applicable	不純物G*, 不純物C* and 不純物H* at 10 µmol/L did not block C5a induced calcium mobilization in U937 cells	PC0741_168

a) Except as noted
b) Single dose unless specified otherwise.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.3.3 副次的薬理試験

Test Article：CCX168[a)]

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Report Number
Chemokine Receptor Selectivity	Human	*In vitro*	Up to 10 µmol/L (Up to 20 µmol/L: CCR10, CCR12, FPR1)	Not applicable	No significant inhibition of any of the receptors at the concentration tested except for weak inhibition of CCR5 and CCR10 (CCR5: IC_{50} = 6.7 µmol/L, CCR10: IC_{50} = 8.0 µmol/L)	PC0348_168_b
Evaluation against a Broad Panel of Biochemical Targets	Human	*In vitro*	10 µmol/L	Not applicable	No significant inhibition of any of the receptors at the concentration tested; except for 59% inhibition of a sodium channel (site 2)	PC0349_168
Activity on Glucocorticoid Receptor	Human	*In vitro*	10 µmol/L	Not applicable	No affinity for the glucocorticoid receptor	PC0464_168
Effects on Human Lymphocyte Proliferation	Human	*In vitro*	300 nmol/L	Not applicable	Neither CCX168 nor CCX168-M1 are likely to interfere with the pharmacologic effects of cyclophosphamide	PC0465_168
Effects on 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenases	Human	*In vitro*	Up to 10 µmol/L	Not applicable	No activity of CCX168 or CCX168-M1	PC0469_168
Biochemical Selectivity Profile of CCX168-M1	Human	*In vitro*	Chemokine Receptors Up to 10 µmol/L (Up to 20 µmol/L: CCR3, CCR4, CCR9, CXCR7) Biochemical Targets 10 µmol/L	Not applicable	No significant inhibition of any of the targets by metabolite CCX168-M1 at the concentration tested, except for weak activity against CB1 (53%), a GABA-gated chloride channel (51%) and a sodium channel (site 2, 64%). No significant activity on any other receptors tested; no affinity for the glucocorticoid receptor	PC0486_168

a) Except as noted

2.6.3.4 安全性薬理試験

Test Article：CCX168

Organ Systems Evaluated	Species/Strain	Method of Administration	Doses[a)] (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Report Number
Central Nervous	Rat/Sprague-Dawley	Oral	5, 25, 100	73[b)]	Male (n=6)	None	Yes	PC0375_168
Respiratory	Rat/Sprague-Dawley	Oral	5, 25, 100	73[b)]	Male (n=8)	None	Yes	PC0376_168_a
Renal	Rat/Sprague-Dawley	Oral	5, 25, 100	100	Male (n=8)	None	Yes	PC0485_168
Cardiovascular	Cynomolgus Monkey	Oral	5, 15, 50	50	Male (n=4)	None	Yes	PC0377_168
hERG Potassium Ion Channel	HEK293 Cell transfected with hERG gene	*In vitro*	0.6, 1.2, 2.3, and 6.9 µmol/L	Not applicable	Not applicable	IC_{50} >2.3 µmol/L 6.9 µmol/L, the highest concentration tested which exceeded the limit of solubility	Yes	PC0380_168
CCX168-M1 Effect on hERG Potassium Ion Channel	HEK293 Cell transfected with hERG gene	*In vitro*	1, 3, 10, and 15.8 µmol/L	Not applicable	Not applicable	IC_{50} >3 µmol/L Precipitation noted at 10 and 15.8 µmol/L indicated that the limit of solubility was exceeded	No	PC0490_168_a

a) Single dose unless specified otherwise.
b) NOAEL is based on the actual achieved dose.
Test article is CCX168 except for the last study in which CCX168-M1 was tested.

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし