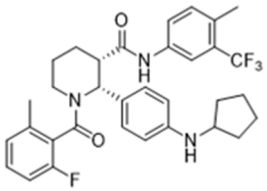
目次

2.6.6 毒性試験の概要文 5
2.6.6.1 まとめ 5
2.6.6.1.1 毒性試験の結果 7
2.6.6.1.2 出発物質、合成中間体及び不純物の *In Silico* 評価 9
2.6.6.1.3 結論 9
2.6.6.2 単回投与毒性試験 9
2.6.6.2.1 ラットにおける単回経口投与毒性試験 9
2.6.6.3 反復投与毒性試験 12
2.6.6.3.1 ラット反復投与毒性試験 12
2.6.6.3.1.1 ラット用量設定試験 12
2.6.6.3.1.2 ラット 4 週間反復投与毒性試験 12
2.6.6.3.1.3 ラット 13 週間反復投与毒性試験 13
2.6.6.3.1.4 ラット 26 週間反復投与毒性試験 14
2.6.6.3.2 ハムスター反復投与毒性試験 15
2.6.6.3.2.1 ハムスター7 日間反復投与用量設定試験 15
2.6.6.3.2.2 ハムスター13 週間反復投与毒性試験 16
2.6.6.3.3 サル反復投与毒性試験 17
2.6.6.3.3.1 サル反復投与用量設定試験 18
2.6.6.3.3.2 サル 4 週間反復投与毒性試験 18
2.6.6.3.3.3 サル 20 週間反復投与毒性試験 19
2.6.6.3.3.4 サル 44 週間反復投与毒性試験 20
2.6.6.3.4 反復投与毒性試験の要約及び TK パラメータ 22
2.6.6.4 遺伝毒性試験 26
2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 26
2.6.6.4.2 *In Vitro* マウスリンフォーマ試験 26
2.6.6.4.3 *In Vivo* ラット骨髄小核試験 27
2.6.6.4.4 遺伝毒性試験の要約 29
2.6.6.5 がん原性試験 30
2.6.6.5.1 ラット 2 年間がん原性試験 30
2.6.6.5.2 ハムスター2 年間がん原性試験 31
2.6.6.5.3 がん原性試験の要約及び TK パラメータ 33
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 35
2.6.6.6.1 ハムスター受胎能及び初期胚発生試験 35
2.6.6.6.2 ハムスター胚胎児発生毒性試験のための用量設定試験 35
2.6.6.6.3 ハムスター胚胎児発生毒性試験の本試験 39
2.6.6.6.4 ウサギ胚胎児発生毒性試験のための用量設定試験 40

2.6.6.6.5 ウサギ胚胎児発生毒性試験の本試験 43
2.6.6.6.6 ハムスター出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 44
2.6.6.6.7 生殖発生毒性試験の要約 46
2.6.6.7 局所刺激性試験 48
2.6.6.8 その他の毒性試験 48
2.6.6.8.1 ラット免疫毒性試験 48
2.6.6.8.2 *In Vitro* 光毒性試験 48
2.6.6.8.3 不純物の安全性評価 49
2.6.6.8.4 潜在的不純物の *In Silico* 変異原性評価 49
2.6.6.8.5 その他の毒性試験の要約 51
2.6.6.8.6 依存性 53
2.6.6.8.7 代謝物の毒性 53
2.6.6.9 考察及び結論 54
2.6.6.10 図表 59
2.6.6.11 参考文献 59

化合物一覧

略号・一般名	化学名	構造式	由来
CCX168 (Avacopan)	(2*R*,3*S*)-2-[4-(Cyclopentylamino)phenyl]-1-(2-fluoro-6-methylbenzoyl)-*N*-[4-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-3-carboxamide		原薬
CCX168-M1 ([redacted])		[redacted]	代謝物
CCX168-[redacted] (不純物A*)		[redacted]	代謝物 [redacted] 不純物
不純物B*			[redacted] 不純物
不純物C*			CCX168 の鏡像異性体
化合物A* (化合物D*)			出発物質
化合物B* (化合物E*)			合成中間体

＊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
ALT	Alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	Area under the curve from time 0 to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
b.i.d.	Twice per day	1 日 2 回投与
C_{max}	Maximum (maximal) plasma concentration	最大（最高）血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
C5a	Complement 5a	補体カスケードにより C5 から産生されるアナフィラトキシン
C5aR	Complement 5a receptor	C5a 受容体
eCAC	Executive Carcinogenicity Assessment Committee	FDA の発がん性評価委員会
ECG	Electrocardiogram	心電図
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GD	Gestational day	妊娠日
GLP	Good laboratory practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GS	Golden Syrian	—
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子
hr	Hour	時間
ICH	The International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IC_{50}	Concentration associated with 50% inhibition	50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
kg	Kilogram	キログラム
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフタンデム質量分析計
MEC	Molar extinction coefficient	モル吸光係数
mg	Milligram	ミリグラム
mL	Milliliter	ミリリットル
NCE	Normochromatic erythrocyte	正染赤血球
NZW	New Zealand White	−
ng	Nanogram	ナノグラム
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
PCE	Polychromatic erythrocyte	多染赤血球
PEG-400	Polyethylene glycol 400	ポリエチレングリコール 400
PK	Pharmacokinetic(s)	ファーマコキネティクス
ppm	Parts-per-million	ピーピーエム
q.d.	Once per day	1 日 1 回投与
RSG	Relative suspension growth	相対浮遊細胞増殖率
SD	Sprague-Dawley	−
TDAR	T cell dependent antibody reaction	T 細胞依存性抗体産生応答
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to maximum (maximal) concentration	最大（最高）血漿中濃度到達時間
TTC	Threshold of toxicological concern	毒性の懸念が生じる閾値
µg	Microgram	マイクログラム

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

アバコパン（CCX168）の非臨床毒性試験を表 2.6.6.1-1 に要約する。

安全性薬理試験及び毒性試験は 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。生殖発生毒性試験を 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」に従って実施した。また、*in vitro* 光毒性試験を 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。

さらに、2.6.2.4 に記載した通り、一連の CCX168 の安全性薬理試験を ICH S7A「安全性薬理試験ガイドライン」及び 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。

一般毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び安全性薬理試験で用いられた動物種及びその系統（一般毒性試験では Sprague-Dawley（SD）ラット、Golden Syrian（GS）ハムスター及びカニクイザル、がん原性試験では SD ラット及び GS ハムスター、生殖発生毒性試験では GS ハムスター及び New Zealand White（NZW）ウサギ）は一般的、標準的であり、毒性評価に頻用される。また、*in vitro* 及び *in vivo* データから、これらの動物種とヒトの代謝物プロファイルは類似することが示されている。全動物種において主要代謝物の一つが CCX168-M1 であり、CCX168 のメチル基の水酸化体（2.6.4.5.1）として同定されている。この代謝物はヒトマスバランス試験において血漿中の薬物関連物質の総曝露量の約 12%を占める。代謝物 CCX168-[redacted]（不純物A* と同一）はヒトにおける[redacted]代謝物であり、CCX168 の不純物としても特定されている。CCX168-M1 及び CCX168-[redacted] の血漿中濃度は複数の動物種で測定されている（2.6.7.7）。*In vitro* 薬効試験において、CCX168 及びその代謝物である CCX168-M1 はヒトの C5aR 以外にもサル及びハムスターの C5aR に対して拮抗作用を示すことから、C5aR 阻害の評価のモデルとしてサル及びハムスターは有用であることが示されている。一方、CCX168 はラット C5aR に対して拮抗作用をほとんど示さないことから（2.6.2.2.1.3）、ラットでの安全性薬理試験及び毒性試験をオフターゲット毒性の評価試験として計画した。

一般毒性試験として、SD ラットでは 26 週間まで、カニクイザルでは 44 週間までの反復投与毒性試験を実施した。加えて、GS ハムスターでの 13 週間反復投与毒性試験を実施した（表 2.6.6.1-1）。サルにおいては、投与期間を亜慢性毒性試験では 13 週間から 20 週間に、慢性毒性試験では 39 週間から 44 週間にそれぞれ延長し、投与方法を経鼻胃内投与から強制経口投与へ変更することで曝露を上げることを試みた（表 2.6.6.3.4-2 及び表 2.6.6.3.4-3）。

がん原性試験として SD ラット及び GS ハムスターでの反復経口投与による 2 年間がん原性試験を実施した（表 2.6.6.1-1、2.6.6.5.1 及び 2.6.6.5.2）。媒体対照又は水対照群の生存動物数が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。

CCX168 の免疫系及び 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及び別途実施したラット 28 日間反復投与免疫毒性試験で評価した（PC0496_168）。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

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（TDAR）に関しては、サル44週間反復投与毒性試験（PC0654_168）で評価した。また、遺伝毒性試験及び光毒性試験を実施した。

安全性薬理試験として標準的な試験を実施した。すなわち、非拘束ラットに対して CCX168 を 100 mg/kg/日まで投与し、中枢神経系、呼吸系及び腎機能に対する影響を評価した。テレメトリー装置を埋め込んだ覚醒下のサルに CCX168 を 50 mg/kg/日まで投与し、心血管系に対する影響を評価した。さらに、*in vitro* hERG 試験を実施した。これらの安全性薬理試験に加えて、カニクイザルの反復投与毒性試験では、一部の安全性薬理エンドポイントについて評価した。

すべての GLP 適用の *in vivo* 安全性薬理試験及び一般毒性試験は若齢成熟動物を用いて実施した。特記しない限り、CCX168 の投与には PEG-400 及び Kolliphor HS-15（Solutol HS-15）の割合が [redacted] の媒体を用いた。CCX168 の投与量は分析証明書に記載された純度及び含吸湿情報等から補正して調製された。特記しない限り、投与容量はラット及びハムスターの試験では 5 mL/kg/日、ウサギ及びサルの試験では 1 mL/kg/日とした。

これらの GLP 適用試験で用いられた被験液の濃度及び均一性については、バリデートされた分析法により GLP で確認した。加えて、ハムスター、ラット、ウサギ及びサルにおいて CCX168 並びにその代謝物である CCX168-M1 及び CCX168-[redacted] の血漿中濃度についてもバリデートされた分析法により測定した。

毒性試験において使用された被験物質は、不純物について適切に定量されている。最適化した被験液を使用し、単回投与後及び定常状態での吸収の飽和によりラットでは約 100 mg/kg/日、カニクイザルでは約 50 mg/kg/日の投与量において CCX168 及び CCX168-M1 の最大血漿中濃度が得られた。血漿中の曝露量ベースで、これら投与量における曝露量と臨床用量における曝露量との間には合理的なマージンが認められた。ラット及びサルの慢性毒性試験並びにいくつかの生殖発生毒性試験の最高用量群には、1 日 1 回又は CCX168 の曝露を最大化させるために 1 日 2 回（約 8 時間の投与間隔）投与した（PC0655_168、PC0654_168）。重要な反復投与毒性における低用量は、臨床用量における血漿中曝露量とほぼ同等となるように設定した。

表 2.6.6.1-1　　CCX168 の毒性試験概要

Type of Study/Dose Duration	Route of Administration	Species (Dosage mg/kg or Concentration)
Single Dose		
An acute oral dose toxicity study	Oral (gavage)	Rat (5, 25, 100)
Multiple Dose		
7-Day Dose Range-Finding [a]	Oral (gavage)	Rat (30, 100) q.d.
4-Week Repeat-Dose	Oral (gavage)	Rat (5, 25, 100) q.d.
13-Week Repeat-Dose	Oral (gavage)	Rat (3, 15, 100) q.d.
26-Week Repeat-Dose	Oral (gavage)	Rat (5, 15, 100) q.d.; 200 (100 b.i.d.)
7-Day Dose Range-Finding [a]	Oral (gavage)	Hamster (10, 100, 200) q.d.; 100 (50 b.i.d.), 200 (100 b.i.d.), 600 (300 b.i.d.)
13-Week Repeat-Dose	Oral (gavage)	Hamster (10, 30, 100 q.d.; 1,000 (500 b.i.d.)
4/2-Day Dose Range-Finding [a]	Nasogastric intubation	Cynomolgus Monkey (3, 50, 65, 80, 120) q.d.
4-Week Repeat-Dose	Nasogastric intubation	Cynomolgus Monkey (5, 15, 50) q.d.
20-Week Repeat-Dose	Oral (gavage) / Nasogastric intubation	Cynomolgus Monkey (5, 15, 30) q.d.
44-Week Repeat-Dose	Nasogastric intubation / Oral (gavage)	Cynomolgus Monkey (5/7.25, 15/22.5) q.d.; 30/45 (15/22.5 b.i.d.) [b]
Genotoxicity		
Bacterial Reverse Mutation Assay	*In vitro*	Up to 5000 µg/plate
Mouse Lymphoma assay	*In vitro*	Up to 500 µg/mL
Bone Marrow Micronucleus (2 days)	Oral (gavage)	Rat (500, 1000, 2000) q.d.
Carcinogenicity		
2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study	Oral (gavage)	Rat (10, 30, 100) q.d.
2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study	Oral (gavage)	Hamster (10, 30, 100) q.d.
Reproductive and Developmental Toxicity		
Fertility and Early Development (Segment I)	Oral (gavage)	Hamster (10, 30, 100 q.d.; 1,000 (500 b.i.d.)
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II)	Oral (gavage)	Hamster (10, 30, 100) q.d.; 200 (100 b.i.d.), 1000 (500 b.i.d.)
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II)	Oral (gavage)	Rabbit (10, 30, 100, 300, 1000 q.d.; 100 (50 b.i.d.)
Embryo-Fetal Development (Segment II)	Oral (gavage)	Hamster (10, 30, 100 q.d.; 1,000 (500 b.i.d.)
Embryo-Fetal Development (Segment II)	Oral (gavage)	Rabbit (10, 30, 200) q.d.
Pre- and Postnatal Development (Segment III)	Oral (gavage)	Hamster (10, 30, 100) q.d.; 1,000 (500 b.i.d.)
Other Toxicity		
Immunotoxicity (28 days)	Oral (gavage)	Rat (3, 15, 100) q.d.
Phototoxicity 3T3 Assay	*In vitro*	Up to 10 µg/mL
Ultraviolet and Visible Light Absorption (290 to 700 nm) [a]	*In vitro*	NA**
In silico Mutagenicity Evaluation of impurities of CCX168 [a]	NA**	NA**
Bacterial Reverse Mutation Assay for 不純物A*	*In vitro*	Up to 5000 µg/plate 不純物A* ([redacted] human metabolite CCX168-[redacted])
Bacterial Reverse Mutation Assay for 不純物F*	*In vitro*	Up to 5000 µg/plate 不純物F* (process intermediate)

[a] GLP 非適用試験
[b] 投与量を 26 週目に変更
NA** 該当なし

2.6.6.1.1 毒性試験の結果

ラット、ハムスター及びカニクイザルの反復投与毒性試験において CCX168 投与（投薬）に

＊新薬承認情報提供時に置き換え

起因する重篤な毒性は何ら認められなかった。また、毒性の標的臓器も認められなかった（PC0384_168、PC0356_168、PC0655_168、PC0677_168、PC0385_168、PC0357_168、PC0654_168）。

遺伝毒性試験は *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* での染色体異常試験（ラット骨髄小核試験）を実施した（PC0378_168、PC0379_168、PC0320_168）。薬物代謝に関する *in vitro*（PC0488_168）及び *in vivo* データ（PC0487_168_a）に基づくと、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おり、遺伝毒性の懸念はなかった。また、ヒトでの[redacted]代謝物 CCX168-[redacted]（不純物A*）及び合成中間体不純物F* は、細菌を用いる復帰突然変異試験において陰性であった（PC0719_168、PC0729_168）。

ラット及びハムスターの 2 年間がん原性試験において、100 mg/kg/日までの投与量で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（PC0674_168、PC0675_168）。ハムスター受胎能及び初期胚発生に関する試験（PC0670_168）において、無毒性量は 1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）であった。胚胎児発生に関する試験では、ウサギへの 200 mg/kg/日（1 日 1 回投与）までの投与量、ハムスターへの 1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）までの投与量において、催奇形性を含め胎児に対する毒性は認められなかった（PC0672_168、PC0671_168）。ウサギ胚胎児発生に関する試験では、便量減少、削痩及び赤色流産物とともに流産の増加が 200 mg/kg/日群で認められた。ハムスターでの出生前及び出生後の発生に関する試験において、F0 母動物及び生殖機能並びに F1 出生児に対する無毒性量は最高用量の 1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）であった（PC0673_168）。これらの生殖発生毒性試験により CCX168 は発生毒性を示さず、無毒性量における曝露量と臨床における定常状態での $AUC_{0\text{-}24hr}$ を比較した安全マージンは、ハムスターで 5.3～18 倍、ウサギで 0.6～2.1 倍であった（表 2.6.6.9-2）。

CCX168 の免疫系に対する影響及び T 細胞依存性抗体産生に対する影響は、サル 44 週間反復投与毒性試験及びラット 28 日間反復投与免疫毒性試験で評価した（PC0654_168、PC0496_168）。両動物種において CCX168 に免疫毒性は認められなかった。

以上、ラットにおける 26 週間までの、及びカニクイザルにおける 44 週間までの CCX168 の反復経口投与毒性試験を実施し、臨床曝露量を超える曝露下で毒性評価を行ったが、毒性所見及び回復性を伴わない所見は認められなかった。また、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。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/日の投与量まで実施したラット骨髄小核試験において CCX168 は陰性を示した。ハムスター受胎能試験並びに出生前後の発生に関する試験において毒性は認められなかった。ハムスター及びウサギでの胚胎児発生に関する試験において発生毒性（奇形及び変異）は認められなかった。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 は紫外線／可視光の光吸収を認めたが、培養マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験において陰性を示した（PC0663_168、PC0664_168）。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.1.2 出発物質、合成中間体及び不純物の *In Silico* 評価

CCX168 の化学合成中に生成する可能性のある潜在的不純物及び実際の不純物について ICH M7(R1)ガイドラインに従って *in silico* 変異原性評価を行った（PC0678_168_b、PC0679_168、PC0714_168、PC0730_168）。出発物質化合物A*([redacted]）及び合成中間体化合物B*([redacted]）を含む CCX168 の化学合成に使用されている合計 14 化合物がクラス 3 とみなされた。これらのクラス 3 の潜在的遺伝毒性不純物は臨床投与期間に応じて TTC 以下で管理する必要がある（PC0678_168_b）。化合物A*及び化合物B*はそれぞれ化合物D*及び化合物E*と呼称されていた。実際にはそれらの潜在的遺伝毒性不純物は最終的な原薬で検出されていない（3.2.S.3.2）。

投与期間 10 年超から一生涯の TTC に基づいて潜在的不純物の適切な管理戦略が確立されている（2.6.6.8.4）。

原薬の全バッチについてバリデートされた方法により分析を行い、すべてのクラス 3 の不純物は TTC（25 ppm）未満であった（3.2.S.3.2）。このバッチ解析データ、適切な工程パラメータ並びに不純物の挙動と除去の知見に基づき、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）。

また、合成中間体　不純物F*　及び[redacted]不純物（不純物A*：代謝物 CCX168-[redacted]）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（PC0719_168、PC0729_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 とみなされ、非変異原性物質として扱われ、ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインに従って管理される（PC0678_168_b、PC0679_168、PC0714_168、PC0730_168）。

2.6.6.1.3 結論

CCX168 は良好な非臨床安全性プロファイルを示し、十分な曝露条件下においても非可逆性の変化は認められず、また毒性学的に意義のある所見も認められなかった。全体として、非臨床試験によって CCX168 の毒性学的特性の特徴づけが適切に行われたと考えられた。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラットにおける単回経口投与毒性試験

添付資料 4.2.3.1.1

CCX168 を SD ラットに単回経口投与し、毒性を評価した（PC0381_168_a 及び表 2.6.6.2.1-1）。

若齢成熟 SD ラット（5 匹/性/群）に投与容量 5 mL/kg で、CCX168 を 0（媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）、5、25 及び 100 mg/kg で投与し（PC0381_168_b）、一般状態、体重及び摂餌量について評価した。14 日間の観察期間後、臨床検査用に血液を採取し、動物を安楽死させ剖検した。剖検時に肉眼観察を行い、臓器重量を測定した。また、肝臓については病理組織学的検査を実施した。

結果を表 2.6.6.2.1-1 に要約する。

動物は計画剖検時まで全例生存した。投薬に起因する一般状態、体重及び摂餌量に対する影

＊新薬承認情報提供時に置き換え

響は認められなかった。投与 15 日目（投与後 14 日）に全動物について、血液生化学検査、赤血球形態観察、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査を実施した結果、投薬に関連した変化又は毒性学的に意義のある変化は認められなかった。投与 15 日目に剖検した動物において、投薬に起因する剖検所見又は病理組織学的所見（肝臓）は認められなかった（PC0381_168_a）。

以上、CCX168 の 100 mg/kg までの単回経口投与において良好な忍容性が確認され、無毒性量は 100 mg/kg であると判断した（PC0381_168_a）。

表 2.6.6.2.1-1 ラット、ハムスター及びカニクイザルにおける CCX168 の単回及び反復投与による用量設定試験の要約

Study Title (Report Number)*	Species/Strain	Route of Administration	Doses (mg/kg)	Gender and Number per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance
An Acute Single Dose Oral Toxicity Study with CCX168 in Sprague Dawley Rats (PC0381_168_a; PC0381_168_b)	Rat / Sprague-Dawley	Oral	5, 25, 100	Male / Female, (n = 5 /sex/group)	NOAEL: 100 mg/kg	Yes
7-Day Dose Range-Finding Study of CCX168 in Sprague-Dawley Rats (30 and 100 mg/kg) (PC0374_168; PC0374_168_a)	Rat / Sprague-Dawley	Oral	30, 100 q.d.	Male / Female, (n = 5 / sex/group)	NOAEL: 100 mg/kg/day	No
7-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Golden Syrian Hamsters (PC0657_168)	Hamster / Golden Syrian	Oral	10, 100, 200 q.d.; 100, 200, 600 (50, 100, 300 b.i.d)	Male / Female, (n = 5 /sex/ group)	NOAEL: 200 mg/kg/day	No
Escalating and Dose Range-Finding Oral Toxicology Study with CCX168-A[a] in Cynomolgus Monkeys (PC0383_168_a; PC0383_168_b)	Monkey / Cynomolgus	Nasogastric intubation	3, 50, 65 q.d. (4 days each); 80, 120 q.d. (2 days each)	3, 50 65 mg/kg: (n = 1/ sex/group) 80, 120 mg/kg: (n = 2/ sex/group)	NOAEL: 120 mg/kg/day	No

[a] CCX168-A は CCX168 の無水物フリー体であり、CCX168 と同一。

* 報告書番号の末尾に異なる文字を付しているものは、オリジナルの最終報告書に加え、改訂した TK 報告書又は改訂した病理報告書等の補足情報を含んだものを示す。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ラット反復投与毒性試験

ラットにおける CCX168 の毒性試験について表 2.6.6.2.1-1 及び表 2.6.6.3.4-1 に示すとともに、以下に要約する。各試験における投与量は忍容性及び曝露量を考慮して設定した。ラットにおいて投与量が 100 mg/kg を超えると、曝露の大幅な上昇は認められなかった（PC0482_168）。曝露を最大化させるため、26 週間試験においては 100 mg/kg/回を 1 日 2 回投与する群を設けた。

2.6.6.3.1.1 ラット用量設定試験

添付資料 4.2.3.2.8

GLP 非適用試験として、若齢成熟 SD ラット（5 匹/性/群）に、CCX168 を 0（媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）、30 及び 100 mg/kg/日で連続 7 日間投与した。さらに、サテライト動物（3 匹/性/群）に CCX168 を同様に投与し、TK 評価に用いた（PC0374_168）。動物の生死、一般状態、体重、臨床検査、臓器重量、剖検時肉眼観察並びに肝臓及び腎臓の病理組織学的検査を実施した。

結果を表 2.6.6.2.1-1 に要約する。

動物は計画剖検時まで全例生存した。投薬に起因する一般状態並び体重及び体重増加量に対する影響は認められなかった。また、毒性学的に意義のある臨床検査パラメータの変化は認められず、剖検及び臓器重量（心臓、肺、脳、胸腺、腎臓、脾臓及び肝臓）においても投薬に起因する変化は認められなかった。また、肝臓及び腎臓の病理組織学的所見に顕著な影響は認められなかった（PC0374_168）。

CCX168 の血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}）は投与量の増加に伴い増加した。ただし、曝露量の増加は投与量の増加比を下回った。30 mg/kg/日群では CCX168 の蓄積は認められなかったが、100 mg/kg/日群では投与 7 日目において軽度な蓄積（$AUC_{0\text{-}24hr}$ の 2 倍未満の増加）が認められた（PC0374_168、PC0374_168_a）。

以上、CCX168 を SD ラットに 7 日間反復経口投与した結果、100 mg/kg/日までの投与量で良好な忍容性が認められた。100 mg/kg/日群において、投与 7 日目の C_{max} は雌で 5630 ng/mL、雄で 4220 ng/mL であった。投与 7 日目の血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は雌で 64700 ng•hr/mL、雄で 45700 ng•hr/mL であった（PC0374_168、PC0374_168_a）。無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。TK データを 2.6.7 に示す。以上より、4 週間反復投与毒性試験では高用量として 100 mg/kg/日を設定した（PC0374_168）。

2.6.6.3.1.2 ラット 4 週間反復投与毒性試験

添付資料 4.2.3.2.1

若齢成熟 SD ラット（10～15 匹/性/群）に CCX168 を 0（媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）、5、25 及び 100 mg/kg/日で少なくとも 28 日間反復経口投与した（PC0384_168）。主試験群は 10～15 匹/性/群とした。対照及び高用量群の一部の動物（5 匹/性/群）は回復性試験群とし、最終投与後 2 週間休薬した。さらに、サテライト動物 66 匹（3～10 匹/性/群）を TK 評価に用いた。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、TK、臨床検査、臓器重量、剖検時肉眼観察及び病理組織学的検査を実施した。

結果を表 2.6.6.3.4-1 に要約する。

一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床検査及び病理学的検査において、投薬に関連した変化は認められなかった。100 mg/kg/日群の雄 1 例が投与 9 日目に死亡し、投与失宜を示唆する食道及び肺の病理組織学的所見が認められた。高用量群の他の動物では同様の所見が認められなかったことから、この動物の死亡は投薬とは関連しないと判断した（PC0384_168）。

臨床検査では、いくつかの項目で軽度ながら CCX168 群と対照群との間に差が認められた。認められた変動は、回復期間終了時の 100 mg/kg/日群の雌における網状赤血球数の高値、25 mg/kg/日以上の群の雄におけるプロトロンビン時間の延長であった。これらの変動に用量相関性はなく、13 週間反復投与毒性試験では認められないことから、投薬に関連した変化とは考えなかった。また、投与期間終了時のみに 100 mg/kg/日群の雌で ALT の軽微な上昇が認められた。この変動の程度はわずかであり、可逆的であり、当該群の平均値及び個別値は正常な変動の範囲内であるため、毒性学的意義は乏しいと判断した（PC0384_168）。

TK の結果を表 2.6.6.3.4-3 に示す。CCX168 は良好に吸収され、5～25 mg/kg/日では投与量の増加に応じて血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は増加した。25～100 mg/kg/日では投与量の増加比を下回って C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は増加した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の性差は 2 倍以内であった。投与 1 日目と 4 週間後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は同程度であり、ラットにおいて CCX168 の反復投与による蓄積性はなかった（PC0384_168）。

以上、本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。無毒性量における投与 4 週間目の血漿中 CCX168 の平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 50000 ng•hr/mL（雄）及び 67200 ng•hr/mL（雌）であった（PC0384_168）。

2.6.6.3.1.3 ラット 13 週間反復投与毒性試験

添付資料 4.2.2.4.8 及び 4.2.3.2.2

若齢成熟 SD ラット（12～17 匹/性/群）に CCX168 を 0（媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [[redacted], v/v]）、3、15 及び 100 mg/kg/日で少なくとも 91 日間反復経口投与した（PC0356_168）。対照及び高用量群の一部の動物（5 匹/性/群）は回復性試験群とし、最終投与後 4 週間休薬した。さらに、サテライト動物（8～10 匹/性/群）を TK 評価に用いた。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、TK、臨床検査（尿中の総蛋白及びアルブミン測定を含む）、臓器重量、剖検時肉眼観察及び病理組織学的検査を実施した。加えて、TK 評価の動物を用いて、CCX168 投与によるキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する T 細胞依存性抗体産生応答に及ぼす影響を評価した（結果は 2.6.6.8.1 に記載）。

結果を表 2.6.6.3.4-1 に要約する。

CCX168 の忍容性は 100 mg/kg/日まで良好であった。投薬に起因した死亡は認められなかった。投薬に起因した唯一の一般状態とし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、血液学的検査、血液凝固検査、臓器重量及び剖検所見に投薬に関連した変化は認められなかった（PC0356_168）。

臨床検査では、投与期間終了時及び回復期間終了時ともに投薬に関連した変化は認められなかった。投与期間終了時に 100 mg/kg/日群の雌 2 例で AST、ALT 又はソルビトール脱水素酵素がわずかに上昇した。これらの変動の程度は軽微で且つ発現頻度も低いことか

ら、偶発的変化であると考えた。

尿検査では、投与期間終了時及び回復期間終了時の検査項目に影響は認められなかった。尿検査において総蛋白及びアルブミンを測定した結果、両検査項目とも特に投与終了時に群内変動及び群間変動が大きかったが、投薬に関連した明らかな影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、投与期間終了時又は回復期間終了時に雌雄の膵臓で軽微な所見が認められたが、それら所見の発現には用量相関性がなく、施設背景値と同程度であったことから、投薬に関連しない偶発所見と考えた（PC0356_168、PC0356_168_b）。

TK の結果を表 2.6.6.3.4-3 に示す。CCX168 の曝露量は投与量の増加に伴い増加した。CCX168 は容易に吸収され、血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は増加したが、投与量の増加比を下回っていた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は投与 1 日目に比して投与 91 日目の方がわずかに高値を示し、CCX168 の反復投与による蓄積性が示された。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の性差は 2 倍以内であった。ヒトでの主要代謝物である CCX168-M1 の曝露も検討され、高い曝露が認められた。この血漿中 CCX168-M1 の濃度測定は GLP 試験内では実施せず、投与 13 週目の血漿を GLP 非適用の分析試験で評価した（PC0487_168_a）。投与 13 週目の CCX168-M1 に関する C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の性差は 2 倍未満であった。

以上、本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。無毒性量における投与 13 週間目の血漿中 CCX168 の平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、56600 ng•hr/mL（雄）及び 114000 ng•hr/mL（雌）であった。また、血漿中 CCX168-M1 の平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 9540 ng•hr/mL（雄）及び 16700 ng•hr/mL（雌）であった（PC0356_168、PC0487_168_a）。

2.6.6.3.1.4 ラット 26 週間反復投与毒性試験

添付資料 4.2.3.2.3

若齢成熟 SD ラットを 6 群に割当て（20～25 匹/性/群）、CCX168 を 0（媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [[redacted], v/v]）、5、15、100 及び 200 mg/kg/日で 26 週間反復経口投与した。対照、中高用量及び高用量群の一部の動物（5 匹/性/群）を回復性試験群とし、最終投与後 6 週間休薬した。投与容量 2.5 mL/kg/回で媒体又は CCX168 を 100 mg/kg/回で 1 日 2 回経口投与（200 mg/kg/日）、又は投与容量 5 mL/kg/日で媒体又は CCX168 を 5、15 及び 100 mg/kg/日で 1 日 1 回経口投与した。さらに、サテライト動物（4～10 匹/性/群）を TK 評価に用いた。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、TK、臨床検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学検査及び尿検査を含む）、臓器重量、剖検時肉眼観察及び病理組織学的検査を実施した（PC0655_168）。

結果を表 2.6.6.3.4-1 に要約する。

死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臓器重量、剖検所見及び病理組織学的所見に投薬に関連した変化は認められなかった。

臨床検査では、投薬による毒性は認められなかった。観察された変動としては 200 mg/kg/日群の雌における他の赤血球パラメータの変動を伴わない平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の軽微な低値、100 mg/kg/日以上の群の雄及び 200 mg/kg/日群の雌におけるリンパ球数の軽微から軽度な高値、100 及び 200 mg/kg/日群の雄におけるコレステロール濃度の軽微な低値、200 mg/kg/日群の雌における ALT の軽微な高値、100 mg/kg/日以上の群の雌におけるカルシウム濃度の軽微な低値、200 mg/kg/日群の雄における尿量の軽度な高値であった。

TK の結果を表 2.6.6.3.4-3 に示す。5～100 mg/kg/日では投与量の増加に応じて CCX168 及び CCX168-M1 の曝露量は増加したが、投与量の増加比を下回る増加であった。投与 26 週目の 200 mg/kg/日群における CCX168 の曝露量は 100 mg/kg/日群に比して、わずかに増加する程度であったが、CCX168-M1 の曝露量は約 2 倍に増加した。曝露量に顕著な性差は認められなかった。ヒトでの[redacted]代謝物である CCX168-[redacted] の曝露量は、おおむね投与量の増加比に応じて増加し、2 倍程度の性差が認められた（雄に比して雌で高曝露）。投与 26 週目の 200 mg/kg/日群における CCX168、CCX168-M1 及び CCX168-[redacted] の曝露量は、投与 1 週目の曝露量に比して、約 2～3 倍増加した。CCX168 及び CCX168-M1 の曝露量には、ほぼ投与 3 週目までに反復投与による蓄積が認められた。投与 26 週目の 200 mg/kg/日群における CCX168 の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、雄で 6100 ng/mL 及び 82700 ng•hr/mL、雌で 7370 ng/mL 及び 106000 ng•hr/mL であった。投与 26 週目の 200 mg/kg/日群における CCX168-M1 の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、雄で 545 ng/mL 及び 7090 ng•hr/mL、雌で 214 ng/mL 及び 3780 ng•hr/mL であった。投与 26 週目の 200 mg/kg/日群における CCX168-[redacted] の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、雄で 481 ng/mL 及び 6280 ng•hr/mL、雌で 697 ng/mL 及び 14600 ng•hr/mL であった。

以上、本試験における無毒性量は 200 mg/kg/日と判断した。無毒性量における投与 26 週目の CCX168 の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、雄で 6100 ng/mL 及び 82700 ng•hr/mL、雌で 7370 ng/mL 及び 106000 ng•hr/mL であった（PC0655_168）。

2.6.6.3.2 ハムスター反復投与毒性試験

ハムスターにおける反復投与毒性試験として GLP 非適用及び GLP 適用の 2 試験を実施した（表 2.6.6.2.1-1 及び表 2.6.6.3.4-1）。ラットと同様に、忍容性と薬物動態に基づいて適切な被験液を得ることを目的とした一連の検討結果から GLP 試験における最高用量を設定した（PC0657_168、PC0677_168、PC0677_168_a）。これらの検討では媒体によって投与容量が制限されるため、被験液濃度によって CCX168 の全身曝露が最大になるような投与量を求めた。

2.6.6.3.2.1 ハムスター7 日間反復投与用量設定試験

添付資料 4.2.3.2.9

GLP 非適用試験（PC0657_168）として、若齢成熟ハムスター（5 匹/性/群）に CCX168 を 0（媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）、10、100 及び 200 mg/kg/回で 1 日 1 回又は 0 及び 50 mg/kg/回で 1 日 2 回（それぞれ 0 及び 100 mg/kg/日）、7 日間連日投与した。サテライト動物（11～14 匹/性/群）には同様に CCX168 を投与し、TK 評価に用いた。追加のサテライト動物には、100 及び 300 mg/kg/回で 1 日 2 回（それぞれ 200 及び 600 mg/kg/日）、7 日間連日経口投与し、TK 評価に用いた（表 2.6.6.2.1-1）。

動物は計画剖検時まで全例生存した。投薬に起因する一般状態並びに体重、体重増加量及び摂餌量への影響は認められなかった。また、毒性学的に意義のある臨床検査パラメータの変化は認められず、臓器重量及び剖検所見においても投薬に起因する変化は認められなかった。脳、胆嚢、心臓、肺、胸腺、腎臓、脾臓、肝臓及び膵臓の病理組織学的検査でも顕著な影響は認められなかった。

TK では、10～200 mg/kg/日で投与量の増加に伴った CCX168 及び CCX168-M1 の曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}）の増加が認められた。10～100 mg/kg/日で投与量の増加に応じて曝露量は

増加した。100 及び 200 mg/kg/日群間には曝露量の顕著な差異は認められなかった。曝露量に性差は認められなかった。ハムスターで CCX168 の 1 日 1 回又は 1 日 2 回反復投与による CCX168 及び CCX168-M1 の曝露量の蓄積（2 倍超）は認められなかった。追加で実施した TK 検討において、100 mg/kg/回を 1 日 2 回投与することで最大の全身曝露を達成した。これは CCX168 よりも CCX168-M1 でより顕著であった。投与量を 600 mg/kg/日（300 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）まで上げても、さらなる曝露量の増加は認められなかった。

以上、CCX168 をハムスターに 7 日間反復経口投与した結果、1 日 1 回投与の 200 mg/kg/日まで良好な忍容性が認められた。200 mg/kg/日における投与 7 日目の血漿中 CCX168 曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、16000 ng•hr/mL（雄）及び 19500 ng•hr/mL（雌）、CCX168-M1 曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、1980 ng•hr/mL（雄）及び 2510 ng•hr/mL（雌）であった。100 mg/kg/日（50 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）における投与 7 日目の血漿中 CCX168 曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、18100 ng•hr/mL（雄）及び 24000 ng•hr/mL（雌）、CCX168-M1 曝露量は、2200 ng•hr/mL（雄）及び 2880 ng•hr/mL（雌）であった。本試験における無毒性量は 200 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.2.2 ハムスター13 週間反復投与毒性試験

添付資料 4.2.3.2.4

GLP 適用試験（PC0677_168）として、若齢成熟ハムスター（15 匹/性/群〔低及び中用量〕又は 20 匹/性/群〔媒体、中・高及び高用量〕）に CCX168 を 0（媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [[redacted], v/v]）、10、30 及び 100 mg/kg/回で 1 日 1 回、又は 0 及び 500 mg/kg/回で 1 日 2 回（1000 mg/kg/日）、13 週間反復経口投与した。投与容量は 1 日 1 回投与群では 5 mL/kg、1 日 2 回投与群では 2.5 mL/kg とした。対照群、中・高及び高用量群の一部の動物（5 匹/性/群）は回復性試験群とし、最終投与後 4 週間休薬した。サテライト動物（1 日 1 回投与群では 3 匹/性/群〔媒体〕又は 9 匹/性/群、1 日 2 回投与群では 3 匹/性/群〔媒体〕又は 12 匹/性/群）を TK 評価に用いた。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、TK、臨床検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学検査及び尿検査を含む）、臓器重量、剖検時肉眼観察及び病理組織学的検査を実施した。

結果を表 2.6.6.3.4-1 に要約する。

試験期間中に 16 例の死亡又は瀕死動物が認められた。その内訳は、1 日 1 回投与の対照群（1 群）で 2 例、CCX168 の 10 mg/kg/日群（2 群）で 5 例、30 mg/kg/日群（3 群）で 4 例、100 mg/kg/日群（4 群）で 4 例、500 mg/kg/日群（6 群）で 1 例であった。早期に死亡した動物のうち 6 例は TK 期間中に死亡した。これらの死亡は偶発的又は手技操作に関連しており、投薬に起因するものではないと考えられた。その他の動物は計画剖検時まで生存した。

一般状態、体重、体重増加量及び摂餌量では、CCX168 の 100 mg/kg/日までの 1 日 1 回投与又は 1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）の投与でも影響は認められなかった。

また、投与期間終了時の眼科学的検査において、投薬に関連した変化は認められなかった。

臨床検査では投与期間終了時にいくつかの変動が認められた。1 日 1 回投与の対照群（1 群）と比較し、100 及び 1000 mg/kg/日群（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）の雌雄における用量依存的な中性脂肪の高値（100 mg/kg/日群の雌雄で対照群の 30.7%及び 45.0%高値、1000 mg/kg/日群の雌雄で対照群の 46.7%及び 74.3%高値）が認められた。また、1000 mg/kg/日群（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）の雄における ALT、AST 及び無機リンのわずかな高値（それぞれ対照群の

105%、45.7%及び26.9%高値）が認められた。ALT及びASTの変動は、主に2例のハムスターでの変化に起因していた。CCX168を投与した雌においては同様の変化は認められなかった。これらの変動について関連する肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかったことから、毒性とは判断しなかった。中性脂肪は休薬4週間後に回復した。1000 mg/kg/日群（500 mg/kg/回の1日2回投与）の雌雄における肝臓の実重量及び相対重量（体重及び脳重量比）は統計学的に有意な高値を示したが（$p \leq 0.05$ 又は $p \leq 0.01$）、1日1回投与の対照群（1群）との比較であり、1日2回投与の対照群（5群）との比較では有意差はなかった。1日2回投与の対照群（5群）の肝臓の実重量及び相対重量（体重及び脳重量比）は、1日1回投与の対照群（1群）に比して統計学的に有意ではなかったが高値を示した。その他に臓器重量の変化は認められず、投薬に起因すると考えられる剖検所見及び病理組織学的所見も認められなかった（PC0677_168）。

TKの結果を表 2.6.6.3.4-3に示す。1日1回投与群の10～100 mg/kg/日では、血漿中CCX168及びCCX168-M1の曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$及びC_{max}）は投与量の増加に伴い増加した（2.6.7.7D）。CCX168及びCCX168-M1のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$における性差はおおむね2倍未満であった。投与1、29及び91日目における1日1回投与群のCCX168及びCCX168-M1のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$に関して、10～30 mg/kg/日ではおおむね投与量の増加比に応じて増加し、30～100 mg/kg/日ではおおむね投与量の増加比を下回って増加した。投与29及び91日目におけるCCX168及びCCX168-M1のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$は、投与1日目の値に比して軽度に増加（2倍未満）し、ハムスターにおいてCCX168の反復投与によるCCX168及びCCX168-M1のわずかな蓄積が示唆された（PC0677_168_a）。

1日1回投与群のCCX168に対するCCX168-M1の曝露比はC_{max}で0.0264～0.0499、$AUC_{0\text{-}24hr}$で0.0576～0.0700であった。CCX168の1日2回投与群のCCX168に対するCCX168-M1の曝露比は、C_{max}で0.0427～0.0655、$AUC_{0\text{-}24hr}$で0.0568～0.0748であった。

以上、本試験において、100 mg/kg/回で1日1回投与まで、500 mg/kg/回で1日2回投与まで良好な忍容性を示した。投与91日目の血漿中CCX168の曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、100 mg/kg/回で1日1回投与により、40600 ng•hr/mL（雄）及び39200 ng•hr/mL（雌）、500 mg/kg/回で1日2回投与により、31700 ng•hr/mL（雄）及び33400 ng•hr/mL（雌）であった（PC0677_168_a）。CCX168の最大曝露量が得られた100 mg/kg/回の1日1回投与において、投与91日目の血漿中CCX168-M1の曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は2600 ng•hr/mL（雄）及び2350 ng•hr/mL（雌）であった。

本試験におけるCCX168の無毒性量は1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の1日2回投与）と判断した。また、最大曝露量は100 mg/kg/日で得られたが、毒性は認められなかった（PC0677_168）。

2.6.6.3.3 サル反復投与毒性試験

サルにおけるCCX168の毒性試験について表 2.6.6.2.1-1及び表 2.6.6.3.4-2並びに以下に要約する。ラットと同様に、忍容性と薬物動態に基づいて適切な被験液を得ることを目的とした一連の検討結果から、GLP試験における最高用量を設定した（PC0383_168_a、PC0383_168_b、PC0482_168）。これらの検討では媒体によって投与容量が制限されるため、被験液濃度によってCCX168の全身曝露が最大になるような投与量を求めた。

2.6.6.3.3.1 サル反復投与用量設定試験

添付資料 4.2.3.2.10

GLP 非適用の用量漸増毒性試験として、成熟カニクイザルの雌雄各 1 又は 2 例を用いて CCX168 を評価した（PC0383_168_a、PC0383_168_b）。CCX168 を 1 日 1 回連続 4 日間、経鼻胃内投与し、その後 3 日間は 1 日 1 回、1 mL/kg にて媒体（PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）のみを投与した。この媒体について事前に取得した薬物動態データから、高用量で CCX168 の最大全身曝露を得ることが可能と予想され、臨床用量での曝露の数倍になると期待された。本試験では動物の生死、一般状態、体重、TK、臨床検査及び剖検を実施した。

結果を表 2.6.6.2.1-1 に要約する。

第 1～3 段階として 3、50 及び 65 mg/kg/日の投与量で検討した。CCX168 の曝露量を最大化する目的で、投与期間前半の 2 日間は投与前に給餌し、後半の 2 日間は投与前に一晩給餌しなかった（PC0383_168_a）。第 4 段階として、CCX168 を 80 mg/kg/日で 2 日間投与した後、120 mg/kg/日で 2 日間投与した。4 日間の投与期間ともに投与前に給餌した。

すべての動物が計画剖検時まで生存した。一般状態、体重、摂餌量、尿検査及び剖検所見に投薬に関連した変化は認められなかった。

臨床検査では、いくつかの測定項目で投薬後にベースラインからの変動が認められたが（最も顕著であったのは中性脂肪で、経日的に増加した）、特定のパラメータの変動と CCX168 の全身曝露量との間に明らかな相関は認められなかった。すべての検査値は自然発生的なばらつきの範囲内であり、投薬に起因する毒性は認められなかった（PC0383_168_a）。

TK では、3～50 mg/kg/日で投与量の増加に伴い曝露量は増加した。投与量に応じた曝露量の増加は 50 mg/kg/日又はそれ以下で最大化し、50 mg/kg/日を超えると曝露量の増加は認められなかった。50～120 mg/kg/日の全身曝露量は雄で 16200～44300 ng•hr/mL、雌で 3630～7230 ng•hr/mL であった。絶食と非絶食による曝露量の差異は認められなかった（PC0383_168_b）。TK データを 2.6.7.3 に要約する。

以上、カニクイザルに 4 日間連続で CCX168 を 3、50 及び 65 mg/kg/日で経口投与（投与期間後 3 日間の休薬）し、その後、80 及び 120 mg/kg/日（それぞれの投与量で各 2 日間投与）で経口投与した結果、良好な忍容性が認められた。曝露量は 50 mg/kg/日群で最大となった。無毒性量は 120 mg/kg/日と判断した。

以上より、4 週間反復投与毒性試験の高用量として 50 mg/kg/日を設定した。

2.6.6.3.3.2 サル 4 週間反復投与毒性試験

添付資料 4.2.3.2.5

GLP 適用試験として若齢成熟カニクイザル（3～5 匹/性/群）に CCX168 を 4 週間反復経口投与した。対照及び高用量群の一部の動物（2 匹/性/群）は回復性試験群とし、最終投与後 2 週間休薬した。CCX168 を 0（媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）、5、15 及び 50 mg/kg/日で投与した。投与失宜と推察された 15 mg/kg/日群の雄 1 例を投与 3 日目に交換した。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、TK、臨床検査、臓器重量、剖検時肉眼観察及び病理組織学的検査を実施した（PC0385_168）。

結果を表 2.6.6.3.4-2 に要約する。

投与期間終了時及び回復期間中の一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血

液学的検査、血液凝固検査、尿検査、血液生化学検査、臓器重量、剖検所見及び病理組織学的所見に投薬に関連した変化は認められなかった。

媒体投与に起因する無形又は液状便が認められたため、全動物に投与11日目からMetamucil®を与えた。その他に特記すべき所見として、15 mg/kg/日群の雄2例に投与失宜と推測される死亡又は瀕死が認められた（1例は別の動物と交換）。15 mg/kg/日群の雌1例に、投与8日目に小球性低色素性貧血が認められた。この動物には乳酸リンゲル液とビタミンBの配合剤を投与した。さらに、電解質補充剤（Pedialyte®）を経口投与し、その後回復した。投薬に起因するものではなく、CCX168の曝露量を最大化するために用いた媒体によると考えられた。

臨床検査では、対照群に比してCCX168群で特定の臨床検査パラメータにわずかな差が認められたが、投薬に関連した変動は認められなかった。

臓器重量では、50 mg/kg/日群の雌で肝臓の体重比重量に軽度ではあるが、統計学的に有意な高値が認められた。しかしながら、肝臓の実重量には変化が認められず、関連した剖検所見及び病理組織学的所見も認められなかった。また、回復期間終了後では、この変化は認められなかったことからも、当該群での肝臓の体重比重量の変化は投薬に起因しないと判断した。

TKの結果を表 2.6.6.3.4-3 に示す。CCX168は速やかに吸収され、5～15 mg/kg/日では投与量の増加に伴いCCX168の曝露量は増加した。しかし、15～50 mg/kg/日に投与量を増加しても曝露量は増加しなかった。平均C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$は投与1日目と4週目でほぼ同様であった。また、CCX168の曝露量に顕著な性差は認められなかった。反復投与によるCCX168の蓄積性も認められなかった（PC0385_168）。

以上、CCX168をカニクイザルに29日間反復経口投与したときの無毒性量は50 mg/kg/日であった。最大曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は雄で6830 ng•hr/mL（50 mg/kg/日群の投与4週目）、雌で8970 ng•hr/mL（15 mg/kg/日群の投与4週目）であり、忍容性は良好であった（PC0385_168）。

2.6.6.3.3.3 サル20週間反復投与毒性試験

添付資料 4.2.2.4.8 及び 4.2.3.2.6

若齢成熟カニクイザル（4～6匹/性/群）にCCX168を20週間反復経口投与した（PC0357_168）。対照及び高用量群の一部の動物（2匹/性/群）は回復試験群とし、最終投与後4週間休薬した。CCX168を0（媒体PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）、5、15及び30 mg/kg/日で投与した。投与1日目のCCX168の曝露量が最適ではなかったため、投与期間を13週間から20週間に延長し、投与6週目に投与方法を変更したことで、残りの13週間の投与期間における曝露は改善された。本試験において、投与容量、被験液濃度、及び溶解度の観点から、CCX168の最大全身曝露が達成可能であると予想される最高用量及び媒体を設定した。

動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血圧、呼吸数、TK、臨床検査、臓器重量、剖検時肉眼観察及び病理組織学的検査を実施した。

結果を表 2.6.6.3.4-2 に要約する。

CCX168の30 mg/kg/日まで良好な忍容性が認められた。試験期間中の死亡は認められなかった。一般状態、体重、眼科学的検査、心電図検査、血圧、呼吸数、臨床検査、臓器重量に投薬に関連した変化は認められなかった。

剖検では、30 mg/kg/日群の12例中1例で左大脳表面の不整（軽度）が認められた。この剖検所見に関連して、病理組織学的検査では二次的な脳室拡張を伴った限局性壊死が認められた。

この壊死は皮質表面の陥凹に隣接する外側皮質に位置していた。これらの剖検所見及び病理組織学的所見は片側性かつ限局的であったため、投薬に起因する所見ではなく、原因不明の外傷に伴った二次的所見と考えた（PC0357_168、PC0357_168_a）。

サルの行動、呼吸数、腎機能への影響は認められなかった。CCX168 は C5a 受容体に拮抗作用を示すが、これらのデータは、CCX168 の潜在的なオフターゲット作用のみを評価したラットでの中枢神経系（CNS）、呼吸系及び腎機能の安全性薬理試験において有害事象が認められなかったことを補完する。

血液生化学検査又は臓器重量では、統計学的有意差が認められた項目があったが、その変化の程度は小さく、散発的であり、関連する病理組織学的所見を伴っておらず、さらに用量相関性が認められなかったため、投薬に起因する変化とは考えなかった（PC0357_168、PC0357_168_a）。

尿検査では、顕著な変化は認められなかった。すべての変動は、生物学的又は操作手技に関連する背景値の範囲内であった。

TK の結果を表 2.6.6.3.4-3 に示す。5～15 mg/kg/日では投与量の増加に伴い CCX168 の曝露量が増加し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は投与量の増加比を上回って増加した。15～30 mg/kg/日では投与量を増加しても曝露量は増加しなかった。CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値における性差は 2 倍未満であった。投薬手順の変更により、データの比較が主観的になるが、投与 1 日目から 7 週目に限定的ではあるものの CCX168 の曝露に蓄積が生じた可能性が考えられた。投与 7～20 週目にかけては、さらなる CCX168 の蓄積は認められなかった。CCX168-M1 曝露に関しても評価され、このヒト主要代謝物による十分な曝露が認められた。CCX168-M1 の血漿中濃度測定は、本 GLP 試験内では実施せず、投与 20 週目の血漿を GLP 非適用の分析試験で評価した（PC0487_168_a 及び 2.6.7）。

以上、本試験における CCX168 の無毒性量は、雌雄ともに 30 mg/kg/日と判断した。投与 20 週目の血漿中 CCX168 の平均曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は雄で 15500 ng•hr/mL（30 mg/kg/日）、雌で 18400 ng•hr/mL（15 mg/kg/日）であった。投与 20 週目の血漿中 CCX168-M1 の平均曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は雄で 7960 ng•hr/mL（30 mg/kg/日）、雌で 7420 ng•hr/mL（30 mg/kg/日）であった（PC0357_168、PC0487_168_a）。

2.6.6.3.3.4 サル 44 週間反復投与毒性試験

添付資料 4.2.3.2.7

若齢成熟雌雄カニクイザルを 5 群に割り当てた（4～6 匹/性/群）。2 つの媒体対照群（PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）を設け、一方は 1 日 1 回投与群とし、もう一方は 1 日 2 回（約 8 時間間隔）投与群とした。1 日 2 回投与群は高用量にも設定し、経鼻胃内投与（投与 1～5 週目）及び強制経口投与（投与 6～44 週目）を、投与 1～25 週目は投与容量 0.5 mL/kg/回（1 mL/kg/日）で、投与 26～44 週目は投与容量 0.75 mL/kg/回（1.5 mL/kg/日）で行った。1 日 1 回投与は、一方の対照群並びに低及び中用量群の動物に対して行い、経鼻胃内投与（投与 1～5 週目）及び強制経口投与（投与 6～44 週目）を、投与 1～25 週目は投与容量 1 mL/kg/日で、投与 26～44 週目は投与容量 1.5 mL/kg/日で行った。投与経路の変更及び投与容量の増量は、TK の中間報告データに基づいて、媒体由来の過度な消化管障害を回避しつつ、可能な限り曝露を最大化させることを目的として行われた。投与開始から最初の 25 週間は CCX168 を 0（媒体）、

5、15 及び 30 mg/kg/日で投与し、投与 26～44 週目は、0（媒体）、7.25、22.5 及び 45 mg/kg/日で投与した。対照（1 日 2 回投与）及び高用量群の雌雄各 2 匹を回復試験群とし、最終投与後 6 週間休薬した（PC0654_168）。

CCX168 及び CCX168-M1 の、ヒト及びカニクイザルの C5aR に対する薬理学的活性は同様であったが、ラット C5aR に対して薬理学的活性をほとんど示さない。ラットで実施した中枢神経系及び呼吸系の安全性薬理試験並びに免疫毒性試験の結果を補完するために、カニクイザルにおいて詳細な行動、神経学的及び呼吸系関連検査並びに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（TDAR）検査を実施した。

結果を表 2.6.6.3.4-2 に要約する。

経口投与操作に起因する偶発的な死亡が 2 例に認められ、動物を入れ換えた。一般状態、体重、身体検査、バイタルサイン、動脈血酸素飽和度、眼科学的検査、血圧、心電図検査、神経学的検査、臨床検査、臓器重量、剖検時肉眼観察及び病理組織学的検査に投薬に関連した変化は認められなかった。リンパ球サブセット解析では、総 T リンパ球数、ヘルパーT リンパ球数、細胞傷害性 T リンパ球数、B リンパ球数及びナチュラルキラー細胞数に及ぼす影響は認められなかった。また、KLH 抗原で免疫したときの IgG 及び IgM 抗体産生に及ぼす抑制作用は認められなかった（PC0654_168）。

投与容量の増量に伴い（26 週目から）、全群で嘔吐、嘔吐物、無形便及び液状便（雌）等が観察され、一時的な体重減少が認められた。これらの変化は、媒体投与に起因するものであった。

TK の結果を表 2.6.6.3.4-3 に示す。TK では、投与 1 日目（5～15 mg/kg/日）、投与 5 週目（5～30 mg/kg/日）、投与 18 週目（5～30 mg/kg/日）、投与 26 週目（7.25～45 mg/kg/日）、投与 42 週目（7.25～45 mg/kg/日）において投与量の増加に伴い CCX168、CCX168-M1 及び CCX168-[redacted] の曝露量が増加した。平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は投与量の増加比にほぼ応じて増加した。平均 C_{max} と $AUC_{0\text{-}24hr}$ の性差は、おおむね 2 倍未満であった。投与 1 週目と比較し、投与 5 週目及び 18 週目において曝露量の増加（軽微な増加から約 2～4 倍の増加まで）が認められた。投与 26 週目に比して、投与量を 50%増加させた投与 42 週目の曝露量はわずかに（おおむね 2 倍未満）増加した。CCX168 に対する CCX168-M1 の曝露比は平均 C_{max} で 0.256～0.789、$AUC_{0\text{-}24hr}$ で 0.334～1.38 であった。また、CCX168 に対する CCX168-[redacted] の曝露比は C_{max} で 0.00352～0.0115 であり、$AUC_{0\text{-}24hr}$ で 0.00756～0.0129 であった。

投与 42 週目の 45 mg/kg/日群における CCX168 の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、雄で 2200 ng/mL 及び 26400 ng•hr/mL、雌で 2470 ng/mL 及び 32200 ng•hr/mL であった。投与 42 週目の 45 mg/kg/日群における CCX168-M1 の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、雄で 538 ng/mL 及び 9330 ng•hr/mL、雌で 548 ng/mL 及び 9840 ng•hr/mL であった。投与 42 週目の 45 mg/kg/日群における CCX168-[redacted] の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、雄で 19.0 ng/mL 及び 289 ng•hr/mL、雌で 28.2 ng/mL 及び 462 ng•hr/mL であった。

以上、本試験における無毒性量は、雌雄ともに 30/45 mg/kg/日と判断した。45 mg/kg/日群の投与 42 週目における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ 値は、雄で 2200 ng/mL 及び 26400 ng•hr/mL、雌で 2470 ng/mL 及び 32200 ng•hr/mL であった。本試験において毒性が認められなかったことは、亜急性及び亜慢性毒性試験の結果と一致していた（PC0654_168）。

2.6.6.3.4 反復投与毒性試験の要約及び TK パラメータ

表 2.6.6.3.4-1　　ラット及びハムスターにおける CCX168 の GLP 適用の反復投与毒性試験の要約

Study Title (Report Number)	Species/ Strain	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and Number per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	GLP Compliance
4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Rats with a 2-Week Recovery Period (PC0384_168)	Rat / Sprague-Dawley	29 Days (4 Weeks)	5, 25, 100 q.d.	Male / Female, (n = 15 / sex / group in high and control groups; n=10 / sex / group in low and mid-dose groups)	100	No effects attributable to treatment with the test article were observed.	Yes
13-Week General Toxicology and 4-Week T-Cell Dependent Antibody Production Study of CCX168 in Sprague-Dawley Rats Following Daily Oral Administration (PC0356_168; PC0356_168_a; PC0356_168_b)	Rat / Sprague-Dawley	13 Weeks	3, 15, 100 q.d.	Male / Female, (n = 17/sex/ group in high dose and control groups; n=12 / sex / group in low and mid-dose groups)	100	No effects attributable to treatment with the test article were observed. No noteworthy findings on T-cell dependent immune responses (IgG and IgM antibody production) were observed.	Yes
26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Rats with a 6-Week Recovery Phase (PC0655_168)	Rat / Sprague-Dawley	26 Weeks	5, 15, 100 q.d.; 200 (100 b.i.d.)	Male / Female (n = 25 / sex in high dose and control groups; n = 20 / sex in low and mid dose groups)	200	Aside from minor clinical pathology changes, no effects related to the test article were observed.	Yes
A 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Hamsters with a 4-Week Recovery Phase (PC0677_168; PC0677_168_a)	Hamster / Golden Syrian	13 Weeks	10, 30, 100 q.d.; 1000 (500 b.i.d.)	Male / Female (n = 20 / sex in high dose and control groups; n = 15 / sex in low and mid dose groups)	1000 (100 had highest exposure)	Aside from minor clinical pathology changes (triglycerides) from which the animals recovered, no effects related to the test article were observed.	Yes

* 報告書番号の末尾に異なる文字を付しているものは、オリジナルの最終報告書に加え、改訂した TK 報告書又は改訂した病理報告書等の補足情報を含んだものを指す。

表 2.6.6.3.4-2　　サルにおける CCX168 の GLP 適用の反復投与毒性試験の要約

Study Title (Report Number*)	Species/ Strain	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and Number per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	GLP Compliance
4-Week Nasogastric Intubation Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Cynomolgus Monkeys with a 2-Week Recovery Phase (PC0385_168)	Monkey / Cynomolgus	29 Days (4 Weeks)	5, 15, 50 q.d.	Male / Female, (n = 5 / sex / group in high-dose and control groups; n = 3 / sex / group in low and mid-dose groups)	50	No effects attributable to treatment with the test article were observed.	Yes
20-Week General Toxicology Study of CCX168 in Cynomolgus Monkeys Following Daily Oral Administration (PC0357_168; PC0357_168_a)	Monkey / Cynomolgus	20 Weeks (dosing procedure changed during Week 6 to enhance exposure)	5, 15, 30 q.d.	Male / Female, (n = 6 / sex / group in high-dose and control groups; n = 4 / sex / group in low and mid-dose groups)	30	No effects attributable to treatment with the test article were observed.	Yes
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 Recovery Phase (PC0654_168)	Monkey / Cynomolgus	44 Weeks (Weeks 1-25: dosing volume; 1 mL/kg/day, Weeks 26-44: dosing volume; 1.5 mL/kg/day)	5 / 7.25 q.d, 15 / 22.5 q.d.; 30 / 45 (15 / 22.5 b.i.d.)	Male / Female (n = 6 / sex in high dose and control groups; n = 4 / sex in control, low and mid dose groups)	30/45	Nothing significant and clearly attributable to test article. Gastrointestinal-related clinical signs attributable to the dosing vehicle were observed.	Yes

* 報告書番号の末尾に異なる文字を付しているものは、オリジナルの最終報告書に加え、改訂した TK 報告書又は改訂した病理報告書等の補足情報を含んだものを指す。

表 2.6.6.3.4-3　　ラット、ハムスター及びサルにおける CCX168 の GLP 適用の反復投与試験の TK パラメータ

Study Title (Report Number*)	Time	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-24hr} (ng●hr/mL)	
			M	F	M	F	M	F
4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Rats with a 2-Week Recovery Phase (PC0384_168)	Day 1	5	423	443	4.0	2.0	3570	4330
		25	1530	2110	4.0	2.0	18500	20700
		100	4200	4190	2.0	4.0	50400	54900
	Week 4	5	739	427	4.0	1.0	5680	3800
		25	2520	2640	4.0	4.0	26300	24600
		100[a]	**3830**	**5090**	**1.0**	**4.0**	**50000**	**67200**
4-Week Nasogastric Intubation Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Cynomolgus Monkeys with a 2-Week Recovery Phase (PC0385_168)	Day 1	5	165	115	5.3	2.7	1620	860
		15	645	837	2.7	3.3	5250	6960
		50	939	1310	3.6	4.0	5250	6830
	Week 4	5	444	151	2.7	3.3	2350	1020
		15[a]	**707**	**1230**	**4.0**	**2.7**	**5560**	**8970**
		50	682	334	2.8	3.2	6830	2540
13-Week General Toxicology Study and 4-Week T-Cell Dependent Antibody Production Study of CCX168 in Sprague-Dawley Rats Following Daily Oral Administration (PC0356_168)	Day 1	3	340	371	4.0	2.0	2730	2910
		15	1350	1360	4.0	2.0	10100	12400
		100	4400	3930	1.0	2.0	43800	52300
	Week 13	3	320	402	4.0	2.0	3700	3800
		15	2130	2420	4.0	2.0	18600	21600
		100 [a]	**3870**	**10100**	**1.0**	**2.0**	**56600**	**114000**
A 13-Week Toxicity and Toxicokinetic Study of CCX168 by Oral Gavage in Hamsters with a 4-Week Recovery Period (PC0677_168_a)	Day 1	10	893	632	2.0	1.0	5220	4240
		30	1940	1520	1.0	1.0	13400	12100
		100	4340	3500	1.0	2.0	25400	29800
		1000	1230	1530	2.0	4.0	16900	24400
	Week 4	10	925	807	2.0	1.0	6510	5810
		30	4100	3170	2.0	1.0	21400	16200
		100	4610	4980	2.0	1.0	48300	46200
		1000	2140	3100	1.0	1.0	32500	35100
	Week 13	10	1000	1420	2.0	1.0	6280	6610
		30	3060	4700	2.0	2.0	18000	21400
		100	4650	4790	4.0	2.0	40600	39200
		1000 [a]	**1800**	**1890**	**1.0**	**2.0**	**31700**	**33400**

Study Title (Report Number*)	Time	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (hr)		AUC_{0-24hr} (ng•hr/mL)	
			M	F	M	F	M	F
26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Rats with a 6-Week Recovery Phase (PC0655_168)	Day 1	5	515	672	4.0	2.0	5270	5450
		15	1780	1630	4.0	2.0	13400	15400
		100	4980	3870	4.0	2.0	53200	52600
		200	3120	2620	1.0	2.0	43600	32400
	Week 3	200	5180	4560	1.0	2.0	75900	64900
	Week 26	5	1070	1190	1.0	2.0	9780	9360
		15	4000	3650	2.0	2.0	29800	32300
		100	5430	11500	4.0	2.0	60400	85900
		200 [a]	**6100**	**7370**	**2.0**	**1.0**	**82700**	**106000**
20-Week General Toxicology Study of CCX168 in Cynomolgus Monkeys following Daily Oral Administration (PC0357_168)	Day 1	5	58.7	63.2	2.0	3.0	424	355
		15	244	478	4.0	3.5	1770	3450
		30	388	565	2.7	3.3	2180	3370
	Week 7	5	330	267	2.5	2.5	2020	1540
		15	1760	1400	3.0	4.0	13060	13600
		30	1370	1460	4.3	3.7	14600	14600
	Week 20	5	384	245	3.5	3.0	2840	1930
		15	1530	1850	4.0	4.0	13400	18400
		30 [a]	**1640**	**1700**	**3.7**	**4.0**	**15500**	**15200**
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 Recovery Phase (PC0654_168)	Day 1	5	159	109	2.0	2.5	799	531
		15	537	456	2.5	3.0	3240	2980
		30	377	406	6.3	6.3	3990	3990
	Week 5	5	220	299	2.0	1.8	1380	1490
		15	704	905	2.5	2.0	5740	7610
		30	1130	1230	8.7	9.0	16300	14100
	Week 18	5	118	150	2.0	2.3	1030	1200
		15	387	608	3.0	3.0	3920	6310
		30	743	1010	9.8	8.7	7750	11100
	Week 26	7.25	424	444	2.0	2.5	2480	3100
		22.5	999	1400	3.0	3.0	9630	10900
		45	1310	1640	8.3	6.7	17900	23000
	Week 42	7.25	522	267	2.0	4.5	3930	2880
		22.5	1090	1710	4.0	3.5	13700	19700
		45 [a]	**2200**	**2470**	**10.7**	**8.3**	**26400**	**32200**

[a]: NOAEL 又は最も高い曝露量を示した用量を指す。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

添付資料 4.2.3.3.1.1 及び 4.2.3.7.5.1

CCX168 の復帰突然変異誘発性に関して、ゲノムのヒスチジン遺伝子座についてはネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を、トリプトファン遺伝子座については大腸菌（WP2*uvr*A）を用いて、肝ミクロソームの存在下及び非存在下で評価した（PC0378_168）。結果を表 2.6.6.4.4-1 に要約する。

用量設定試験として TA100 及び WP2*uvr*A の 2 菌株を用い、CCX168 の 10 用量（6.67～5000 µg/plate）を Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9 画分（S9）の存在下及び非存在下の両条件で各用量 1 枚のプレートを用いて実施し、その結果に基づき試験用量を決定した。代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの用量においても両菌株の正常な生育が確認された。一方、S9 存在下の 1000 µg/plate 以上、S9 非存在下の 667 µg/plate 以上で被験物質の析出が認められた。

用量設定試験の結果に基づいて、本試験は CCX168 の 5 用量（33.3～5000 µg/plate）をラット肝 S9 の存在下及び非存在下の両条件で、媒体対照（dimethyl sulfoxide）及び陽性対照とともに各用量 3 枚のプレートを用いて評価した。また、同一条件で実施した確認試験において、本試験と同様の結果であったことを確認した。

5 菌株のすべての用量で正常な生育が確認された。代謝活性化系の有無にかかわらず、333 µg/plate 以上でトップアガー中に被験物質の析出が確認された。復帰突然変異コロニー数は、S9 存在下及び非存在下のいずれにおいても、CCX168 の溶解限度まで媒体対照に比して同等又は少なかった。CCX168 が陽性であることを示唆する用量相関性は認められなかった。全試験菌株の陽性対照及び媒体対照の値は背景値の範囲内であり、試験の妥当性が確認された（PC0378_168）。

別試験として、CCX168 の代謝物 CCX168-M1 の生成について評価するため、細菌を用いる復帰突然変異試験と同一条件で CCX168 を Aroclor™1254 誘導ラット肝 S9 画分により処理した。CCX168 の最高用量は細菌を用いる復帰突然変異試験での溶解限度である 2 µmol/L とした。培地の LC-MS/MS 解析によって、速やかな CCX168 の代謝及び CCX168-M1 の生成が確認されたことから、細菌を用いる復帰突然変異試験の S9 処理により同様の代謝が生じていたと考えられる（PC0488_168）。したがって、*in vitro* で親化合物 CCX168 は代謝されることから、CCX168 での細菌を用いる復帰突然変異試験結果により、CCX168-M1 も変異原性を有しないと考えられる。[redacted]代謝物 CCX168-[redacted]（ 不純物A* ）及び合成中間体 不純物F* については、別途、細菌を用いる復帰突然変異試験を実施し、全菌株に対して変異原性を有しないことを確認した（PC0719_168、PC0729_168）。

2.6.6.4.2 *In Vitro* マウスリンフォーマ試験

添付資料 4.2.3.3.1.2

マウスリンパ腫由来 L5178Y 細胞株のチミジンキナーゼ（TK）遺伝子座における CCX168 の前進突然変異誘発性について評価した（PC0379_168）。結果を表 2.6.6.4.4-1 に要約する。

予備的な用量設定試験では、CCX168 の 1000 µg/mL までの濃度を Aroclor™ 1254 誘導ラット肝 S9 画分による代謝活性化の有無の両条件下で約 4 時間処理及び S9 代謝活性化の非存在下で

＊新薬承認情報提供時に置き換え

約 24 時間処理した。評価に用いた最高濃度は添加培地に対する溶解限度濃度とした。S9 存在下の 500 µg/mL の 4 時間処理群で相対浮遊細胞増殖率（RSG）が 41.4%、S9 非存在下の 250 µg/mL の 24 時間処理群で同 38.1%を示し、明らかな細胞毒性が認められた。S9 非存在下の 4 時間処理群では、いずれの濃度でも細胞毒性が認められなかった。なお、CCX168 は 250 µg/mL 以上の濃度で完全に溶解しなかった（PC0379_168）。

上記結果に基づき、本試験及び確認試験を S9 の存在及び非存在条件下の 4 時間処理並びに S9 非存在下の 24 時間処理で、CCX168 の用量を 0.781～500 µg/mL として実施した。被験液の分析は実施しなかったが、本試験での 100 µg/mL 以上及び確認試験の 200 µg/mL 以上でそれぞれ被験物質の析出がみられ、用いた用量及びインキュベーション条件が許容されることが示された。加えて用量依存的な細胞毒性が確認された。

陰性対照（媒体）及び陽性対照の値は、背景値の範囲内であり、試験の妥当性が確認された。代謝活性化系の有無にかかわらず、マウスリンパ腫由来 L5178Y 細胞株の TK 遺伝子座に対する CCX168 の前進突然変異誘発性は陰性であった。

以上、代謝活性化系の有無にかかわらず、CCX168 はマウスリンパ腫由来 L5178Y 細胞株の TK 遺伝子座に対して突然変異誘発性を有しないと結論した（PC0379_168）。

2.6.6.4.3 *In Vivo* ラット骨髄小核試験

添付資料 4.2.2.2.5 及び 4.2.3.3.2.1

SD ラットにおける骨髄の多染性赤血球（PCE）の小核を検出することにより、CCX168 の *in vivo* 染色体異常誘発作用及び有糸分裂阻害作用を評価した（PC0320_168）。結果を表 2.6.6.4.4-1 に要約する。

用量設定として、CCX168 を 0（媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）、1000 及び 2000 mg/kg/日で 1 日 1 回、2 日間連続で各群雌雄 2 匹に強制経口投与し、最終投与後 2 日まで毒性兆候と死亡の有無について観察した。初回投与後 2 及び 3 日にすべての CCX168 投薬群で口からの透明な分泌物、外陰部周辺の黄色被毛汚染、無形便（媒体対照群でも認められた）及び被毛粗剛が観察された。

用量設定の結果に基づき本試験の高用量はガイドラインで限界用量とされる 2000 mg/kg/日とした。また、用量設定試験において特記すべき性差が認められなかったため、本試験は雄のみで実施した。本試験では、CCX168 を媒体である PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]を用いて調製し、0（媒体）、500、1000 及び 2000 mg/kg/日で約 24 時間間隔で各群雄 5 匹に 2 日間連続経口投与した。陽性対照としてシクロホスファミドを 60 mg/kg で単回経口投与した（PC0320_168）。

最終投与から 24 時間後に骨髄を採取し、1 個体につき少なくとも 2000 個の PCE について小核の頻度を解析した。細胞毒性は各個体につき 500 個の赤血球の PCE 数及び正染性赤血球（NCE）数によって評価した。

すべての CCX168 投薬群及び媒体対照群で、一般状態として口からの透明な分泌物、外陰部周辺の黄色又は褐色の被毛汚染及び無形便が観察された。これは媒体（PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）に起因するものであった。

いずれの投与量（500、1000 及び 2000 mg/kg/日）においても、CCX168 は小核を有する PCE について統計学的に有意な高値を示さなかった。加えて、PCE/NCE 比は統計学的に有意な低

値を示さず、骨髄に対する細胞毒性は認められなかった。CCX168 投薬群及び媒体対照群におけるすべての平均値及び個別値は背景値の範囲内であった。陽性対照群では、小核を有する PCE の有意な高値が認められ、試験の妥当性が確認された（PC0320_168）。

小核試験をサポートするための薬物動態試験として、若齢成熟の SD ラット（各群雄 4 匹）に、*in vivo* 骨髄小核試験（PC0320_168）と同様の条件下で、CCX168 を 500、1000 及び 2000 mg/kg/日で 2 日間、強制経口投与した（PC0637_168）。投与容量は急性毒性試験においてのみ適用可能とされる 20 mL/kg とした。試験成績を表 2.6.6.4.3-1 に示す。

血漿中の CCX168 及び CCX168-M1 の平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 500 mg/kg/日群でそれぞれ 95900 ng•hr/mL 及び 13800 ng•hr/mL であった（PC0637_168）。1000 及び 2000 mg/kg/日群における CCX168 及び CCX168-M1 の曝露量は 500 mg/kg/日群における曝露と同程度又は減少した。この結果は、CCX168 の毒性試験でこの媒体（PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）を用いて調製した被験液に関する最適化検討過程（PC0357_168、PC0385_168、PC0383_168）において得られた PK データ（PC0482_168、PC0368_168、PC0365_168_a）と一致し、溶解限度を超えた場合に CCX168 の全身曝露は頭打ち又は減少することを示唆した。

以上、ラットでの骨髄小核試験において限界用量 2000 mg/kg/日まで連続 2 日間経口投与したとき、CCX168 は小核誘発性を有しないと判断した（PC0320_168）。

表 2.6.6.4.3-1　ラット骨髄小核試験に対する薬物動態サポート試験における CCX168 経口投与後の CCX168 及び CCX168-M1 の TK パラメータ

Dose (mg/kg)	Analyte [a]	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)
500	CCX168	5060	2.7	95900
	CCX168-M1	741	3.2	13800
1000	CCX168	4140	2.7	71200
	CCX168-M1	589	4.7	10900
2000	CCX168	4290	2.1	68400
	CCX168-M1	744	3.4	9430

[a] GLP 非適用試験：n = 4、雄、Sprague-Dawley ラット

2.6.6.4.4 遺伝毒性試験の要約

表 2.6.6.4.4-1　　CCX168 の遺伝毒性試験の要約

Study Title (Report Number)	Concentration/Doses	Test	Noteworthy Findings	GLP Compliance
Evaluation of CCX168 in a Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay (PC0378_168)	6.67 to 5000 µg/plate in preliminary dose range-finding assay (±S9), and 33.3 to 5000 µg/plate in the initial and confirmatory definitive assay (±S9)	Ability to induce reverse mutations in either the presence or absence of mammalian microsomal enzymes. The definitive mutagenicity assays were conducted in *Salmonella typhimurium* tester strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537 and *Escherichia coli* tester strain WP2*uvr*A.	CCX168 did not cause an increase in the mean number of revertants per plate with any of the tester strains either in the presence or absence of microsomal enzymes prepared from Aroclor™ induced rat liver (S9).	Yes
Evaluation of CCX168 in a L5178Y TK+/-Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay (PC0379_168)	1.97 to 1000 µg/mL in preliminary dose range-finding assay (±S9), 0.781 to 500 µg/mL (±S9) in the initial and confirmatory definitive assays performed with a 4 hour treatment period and with a 24 hour treatment period	CCX168 was evaluated for its ability to induce mutations at the thymidine kinase (TK) locus in the mouse lymphoma L5178Y cell line.	CCX168 was negative for inducing forward mutations at the TK locus in L5178Y mouse lymphoma cells, under activation and non-activation conditions used for this assay.	Yes
Evaluation of the Effects of CCX168 on Bone Marrow Micronucleus Formation in Sprague-Dawley Rats Following Oral Administration (PC0320_168)	500, 1000, and 2000 mg/kg/day in males for two consecutive days in the definitive assay.	CCX168 was evaluated for *in vivo* clastogenic activity and/or ability to disrupt the mitotic apparatus by detecting micronuclei in polychromatic erythrocytes (PCE) in Sprague-Dawley rat bone marrow.	Clinical signs seen at all doses were not considered test article-related, and may have been caused by the formulation used ([redacted] PEG-400/Kolliphor HS-15). No evidence of genotoxicity or bone marrow damage at any dose.	Yes

2.6.6.5 がん原性試験

ラット及びハムスターにおける 2 年間がん原性試験について表 2.6.6.5.3-1 に示すとともに、以下に要約する。両試験とも FDA の eCAC との協議で設定した中止基準に従って早期に投与を終了した。両試験の投与量は忍容性と最大曝露を考慮して設定した。

2.6.6.5.1 ラット 2 年間がん原性試験

添付資料 4.2.3.4.1.1

若齢成熟 SD ラット（57 匹/性/群）に CCX168 を 0（媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）、0（水）、10、30 及び 100 mg/kg/日で投与した。投与容量は 2.5 mL/kg とし、1 日 1 回経口投与した。さらに、サテライト動物（3 又は 9 匹/性/群）を TK 評価に用いた。eCAC との書面による合意に基づき、雄では 97 週目に水対照群の生存動物が 20 匹の終了基準に達した後に、雌では 92 週目に媒体対照群の生存動物が 20 匹の終了基準に達した後に、それぞれ投与を終了した。死亡率、臨床症状観察（腫瘤の触診を含む）、一般状態、体重、摂餌量並びに臨床及び病理検査を実施した。TK 評価のための血液サンプルの採取は投与 4 週目に実施した（PC0675_168）。

結果を表 2.6.6.5.3-1 に要約する。

CCX168 に関連する死亡は認められず、臨床症状及び一般状態の変化も認められなかった。

触診による腫瘤の発生率、多発性及び大きさに何ら影響は認められなかった。

体重、体重増加量及び摂餌量にも投薬による影響は認められなかった。

剖検時の血液検査では、いずれの群においても白血病の発症傾向を示さなかった。

剖検時の肉眼観察では、投薬による影響を示唆する所見は認められなかった。

病理組織検査では、雄の甲状腺のみで非腫瘍性及び腫瘍性所見の発現率の高値が認められた。甲状腺では、100 mg/kg/日群の雄のみに巣状 C 細胞過形成（非腫瘍性）及び良性 C 細胞腺腫（腫瘍性）の発現率がわずかに増加した。しかしながら、良性 C 細胞腺腫の発生率の増加は統計学的な有意差を伴わず、巣状 C 細胞過形成及び良性 C 細胞腺腫の発生率は試験実施会社における背景値の範囲内であった。甲状腺 C 細胞におけるこれらの前がん病変及び腫瘍性病変は、老齢 SD ラットにおいて自然発生性に発症することが知られている [1), 2), 3)]。

TK の結果を表 2.6.6.5.3-2 に示す。10～30 mg/kg/日では投与量の増加に応じて CCX168 の血漿中曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は増加したが、30～100 mg/kg/日では投与量の増加に伴って曝露は減少した。CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ における性差は 2 倍未満であった。雄の 10～100 mg/kg/日では投与量の増加に応じて CCX168-M1 の血漿中曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は増加したが、その増加は投与量の増加比を下回った。雌の 10～100 mg/kg/日では投与量の増加に応じて CCX168-M1 の血漿中曝露の増加は認められなかった。CCX168-M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ における性差は、おおむね 2 倍以上であり、その曝露量は雄に比べて雌で高値であった。CCX168 に対する CCX168-M1 の曝露比は、C_{max} で 0.0288～0.181、$AUC_{0\text{-}24hr}$ で 0.0386～0.269 であった。

以上、ラットに CCX168 の 10、30 及び 100 mg/kg/日を雄では 97 週間まで、雌では 92 週間まで強制経口投与した結果、CCX168 に関連する死亡率及び剖検時肉眼所見の変化は雌雄ともに認められなかった。病理組織学的変化としては、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、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有意差は認められなかった。TK 評価では CCX168 の曝露量は雌雄ともに 30 mg/kg/日で飽和し、CCX168-M1 の曝露量は雄よりも雌で 2 倍高いことが示されている。したがって、100 mg/kg/日の雄の甲状腺で認められた巣状 C 細胞過形成及び C 細胞腺腫の発生率の増加は、CCX168 投与に関連しないと考えられた。

投与 4 週目における血漿中 CCX168 の平均曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、雄（30 mg/kg/日）で 25600 ng•hr/mL、雌（30 mg/kg/日）で 33400 ng•hr/mL であり、血漿中 CCX168-M1 の平均曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、雄（100 mg/kg/日）で1440 ng•hr/mL、雌（10 mg/kg/日）で3670 ng•hr/mLであった。

2.6.6.5.2 ハムスター2 年間がん原性試験

添付資料 4.2.3.4.1.2

若齢成熟ハムスター（65 匹/性/群）に CCX168 を 0（媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [[redacted], v/v]）、0（水）、10、30 及び 100 mg/kg/日で投与した。投与容量は 5 mL/kg とし、1 日 1 回経口投与した。さらに、サテライト動物（6 又は 12 匹/性/群）を TK 評価に用いた。eCAC との書面による合意に基づき、雄では 98 週目に媒体対照群の生存動物が 20 匹の終了基準に達した後に、雌では 92 週目に水対照群の生存動物が 20 匹の終了基準に達した後に、それぞれ投与を終了した。死亡率、臨床症状観察（腫瘤の触診を含む）、一般状態、体重、摂餌量並びに臨床及び病理検査を実施した。TK 評価のための血液サンプルの採取は投与 26 週目に実施した（PC0674_168）。

結果を表 2.6.6.5.3-1 に要約する。

CCX168 に関連する死亡は認められなかった。水対照群の雄を除き、死亡率は全群の雌雄でおおむね同程度であった。また、死因も水対照群の雄を除く全群の雌雄で同様であり、この系統のハムスターで通常観察されるものであった。最も共通する死因は、投与量に関わらず、媒体対照群及び CCX168 群のすべてにおいて、雄では慢性進行性腎症（CPN）であり、雌では CPN 又は心血管系病変であった。

CCX168 に関連する臨床症状及び一般状態の変化は認められなかった。触診による腫瘤の発生率、多発性及び大きさにも何ら影響は認められなかった。

本試験の最初の数ヵ月間に、主に 30 及び 100 mg/kg/日群において有意な体重の高値が認められ、また主に CCX168 群において有意な摂餌量の高値が認められた。これらの増加後、残りの試験期間中の体重及び摂餌量は対照群とおおむね一致していた。体重及び摂餌量に対する CCX168 の有害作用は認められなかった。

血液検査では投薬に関連する影響は認められず、剖検時の血液検査ではいずれの群においても白血病の発症傾向を示さなかった。

剖検時の肉眼観察では、投薬による影響を示唆する所見は認められなかった。

病理組織検査では、CCX168 の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。30 及び 100 mg/kg/日群の雌の卵巣では鉱質沈着の増加が認められた。この所見の程度は、ほぼすべての動物で軽微であった。その他、投薬に関連する非腫瘍性病変は認められなかった。

TK の結果を表 2.6.6.5.3-2 に示す。10～100 mg/kg/日では投与量の増加に応じて CCX168、CCX168-M1 及び CCX168-[redacted] の血漿中曝露（C_{max} 及び AUC_{0-24hr}）は増加した。CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} 及び AUC_{0-24hr} の性差は 2 倍未満であった。CCX168-[redacted] の C_{max} 及び AUC_{0-24hr} の性差はおおむね 2 倍以上であり、その曝露量は雄に比べて雌で高値であった。CCX168 に対する CCX168-M1 の曝露比は、C_{max} で 0.0305～0.0646、AUC_{0-24hr} で 0.0654～0.0716 であった。CCX168 に対する CCX168-[redacted] の曝露比は、C_{max} で 0.0160～0.0662、AUC_{0-24hr} で 0.0290～0.0823 であった。

以上、ハムスターに CCX168 の 10、30 及び 100 mg/kg/日を雄では 98 週間まで、雌では 92 週間まで強制経口投与した結果、生存率に影響は認められず、生存中の毒性学的変化も認められなかった。また、CCX168 の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。30 及び 100 mg/kg/日群の雌の卵巣では、病理組織学的に鉱質沈着の増加が認められたが、この所見の程度はほぼすべての動物で軽微であり、ラットの 2 年間がん原性試験及びサルの 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。

投与 26 週目の 100 mg/kg/日群における血漿中 CCX168 の平均曝露量（AUC_{0-24hr}）は、雄で 42000 ng•hr/mL、雌で 35600 ng•hr/mL、血漿中 CCX168-M1 の平均曝露量（AUC_{0-24hr}）は、雄で 2850 ng•hr/mL、雌で 2500 ng•hr/mL、血漿中 CCX168-[redacted] の平均曝露量（AUC_{0-24hr}）は、雄で 1220 ng•hr/mL、雌で 2570 ng•hr/mL であった。

2.6.6.5.3 がん原性試験の要約及び TK パラメータ

表 2.6.6.5.3-1　　ラット及びハムスターにおける CCX168 のがん原性試験の要約

Study Title (Report Number)	Species/ Strain	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and Number per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance
CCX168: 2-Year Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Rat (PC0675_168)	Rat / Sprague-Dawley	97 Weeks for Males[a] and 92 Weeks for Females[a]	10, 30, 100 q.d.	Male / Female (n = 57 / sex / group)	No neoplastic or non-neoplastic findings related to the test article were observed.	Yes
CCX168: 2-Year Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Hamster (PC0674_168)	Hamster / Golden Syrian	98 Weeks for Males[b] and 92 Weeks for Females[b]	10, 30, 100 q.d.	Male / Female (n = 65 / sex / group)	Aside from minor histopathology changes (increased mineralization in the ovaries), no neoplastic or non-neoplastic findings related to the test article were observed.	Yes

[a] 雌雄ともに媒体又は水対照群の生存動物が終了基準に達したため早期に投与を終了した。雄では 97 週間に、雌では 92 週間に、それぞれ投与期間を短縮した。

[b] 雌雄ともに媒体又は水対照群の生存動物が終了基準に達したため早期に投与を終了した。雄では 98 週間に、雌では 92 週間に、それぞれ投与期間を短縮した。

表 2.6.6.5.3-2　　ラット及びハムスターにおける CCX168 のがん原性試験の TK パラメータ

Study Title (Report Number)	Analyte	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (hr)		$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	
			M	F	M	F	M	F
CCX168: 2-Year Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Rat (PC0675_168)	CCX168	10	1270	1670	1.0	2.0	11500	13600
		30	2710	3310	2.0	2.0	25600	33400
		100	1890	2350	1.0	4.0	17400	21400
	CCX168-M1	10	36.7	303	4.0	0.0	445	3670
		30	97.7	125	4.0	7.0	1140	1830
		100	157	346	2.0	4.0	1440	1970
CCX168: 2-Year Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Hamster (PC0674_168)	CCX168	10	689	458	2.0	1.0	5560	4290
		30	1780	1820	2.0	1.0	21600	24500
		100	5650	3540	2.0	2.0	42000	35600
	CCX168-M1	10	25.7	23.1	4.0	2.0	363	283
		30	94.1	118	7.0	7.0	1550	1750
		100	173	175	7.0	4.0	2850	2500
	CCX168-[redacted]	10	17.7	24.2	4.0	4.0	227	353
		30	42.7	121	4.0	7.0	712	1890
		100	90.5	154	2.0	4.0	1220	2570

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 ハムスター受胎能及び初期胚発生試験

添付資料 4.2.3.5.1.1

性成熟した雌雄の GS ハムスター（CCX168 投与群：25 匹/性/群、媒体投与群：17 匹/性/群）に CCX168 を 0、10、30 及び 100 mg/kg/回で 1 日 1 回又は 0 及び 500 mg/kg/回で 1 日 2 回（1000 mg/kg/日）、交配前雄には 4 週間、雌には 2 週間投与し、交配期間を通して妊娠 12 日まで連日投与した。CCX168 は媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [[redacted], v/v]を用いて調製した。投与容量は、1 日 1 回投与では 5 mL/kg、1 日 2 回投与では 2.5 mL/kg とした。雄（9 匹/群）を無作為に選別して GLP 非適用の TK 評価に用いた。この TK 評価は、投与 50 日目に 24 時間にわたって 1 匹当たり最大 2 試料を採取するように計画した（PC0670_168）。

雄には雌との同居開始前 28 日から CCX168 又は媒体を 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与し、交配期間及び安楽死の前日まで投与を継続した。雌には雄との同居開始前 15 日から CCX168 又は媒体を 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与し、交配期間及び妊娠 12 日まで投与を継続した。

動物の生死、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、発情観察、生殖能、TK パラメータ（選別した動物を用いて CCX168 及びその代謝物 CCX168-M1 について）、剖検所見、雄の生殖評価（臓器重量、精子運動性及び濃度）、性周期、卵巣及び子宮内容物（黄体数、着床数、胎盤観察、初期及び後期吸収胚）観察並びに胎児検査を実施した。

雌雄のハムスターに交配前（雄は 28 日間、雌は 15 日間）及び交配期間、交配後又は妊娠期間を通じて CCX168 を毎日投与した結果、雌雄ともに十分な忍容性が確認された。雌雄のいずれにおいても投薬に起因する死亡は認められず、一般状態、剖検所見、交配及び受胎能に影響は認められなかった。雄の生殖器重量、精子の運動性及び濃度に影響は認められず、雌の性周期、卵巣又は子宮内観察結果にも影響は認められなかった。また、胎児の外表観察において影響は認められなかった。

以上、CCX168 の雌雄親動物における一般毒性及び生殖毒性（受胎能を含む）に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）と判断した。1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）における CCX168 の曝露量は雄で C_{max} が 4140 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24hr}$ が 47340 ng•hr/mL であった。本試験において雌の曝露量は測定しなかった（PC0670_168）。

2.6.6.6.2 ハムスター胚胎児発生毒性試験のための用量設定試験

添付資料 4.2.3.5.2.3 及び 4.2.3.5.2.4

非妊娠 GS ハムスターにおいて CCX168 を経口投与した際に最も高い全身曝露が得られる媒体を選別し、その忍容性及び TK を評価することを目的として 1 つ目の用量設定試験を計画した。第 1 期として、CCX168 を 4 種類の異なる媒体（PEG-400、propylene glycol、PEG-400/Kolliphor HS-15 [[redacted], v/v]又は PEG-400/Cremophor RH-40 [[redacted], v/v]）を用いて調製し、非妊娠のハムスターに 1～9 群には 1 日 1 回、10 及び 11 群には約 8 時間間隔で 1 日 2 回経口投与した（表 2.6.6.6.2-1）。各動物への 1 日当たりの総投与容量は 5 mL/日とした。第 1 期の動物について動物の生死、一般状態、体重、体重増加量及び TK パラメータを評価した。群構成は下表の通り（PC0648_168）とした。

表 2.6.6.6.2-1　　ハムスターにおける TK 及び忍容性の比較のための群構成：第 1 期

Group No.	Vehicle Composition[a]	Dose Level of CCX168 (mg/kg/day)	Dose Volume (mL/kg)	Concentration (mg/mL)	No. of Animals
1	PEG-400/Kolliphor	100	5	20	6
2	PEG-400/Cremophor	100	5	20	6
3	PEG-400/Kolliphor	300	5	60	6
4	PEG-400/Cremophor	300	5	60	6
5	PEG-400/Kolliphor	100	5	20	6
6	PEG-400/Kolliphor	300	5	60	6
7	Propylene glycol	100	5	20	6
8	PEG-400	100	5	20	6
9	PEG-400/Kolliphor	50	5	10	6
10[b,c]	PEG-400/Kolliphor	100	5	20	9
11[b,c]	PEG-400/Kolliphor	200	5	40	9

[a] PEG-400 と Kolliphor 又は Cremophor の比は [redacted] (v/v)
[b] ハムスターには 1 日 2 回投与（約 8 時間間隔）
[c] 投与容量は 2.5 mL/kg/回

第 2 期として、PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted, v/v]をハムスターに妊娠 6～12 日まで 1 日 2 回経口投与した。投与容量は 2.5 mL/kg/回とし、約 8 時間間隔で毎日同時刻に投与した（表 2.6.6.6.2-2）。第 2 期の動物について動物の生死、一般状態、体重、体重増加量、剖検並びに卵巣及び子宮内観察について評価した。

表 2.6.6.6.2-2　　ハムスターにおける TK 及び忍容性の比較のための群構成:第 2 期

Group No.	Vehicle Composition	Dose Level of Control Article (mL/kg)	Dose Volume (mL/kg)	No. of Animals
12	PEG-400/Kolliphor [a]	5	2.5	6

[a] ハムスターに約 8 時間間隔で PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted, v/v]を 1 日 2 回投与

CCX168 を 300 mg/kg/日まで非妊娠ハムスターに単回経口投与した際に十分な忍容性が確認された。CCX168 又は媒体投与に起因した一般状態の異常は認められず、体重にも投薬に関連した変化は認められなかった。

CCX168 の 100 mg/kg/日（100 mg/kg/回の 1 日 1 回又は 50 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）群における CCX168 の最大曝露は、$AUC_{0\text{-}24hr}$ として 39900 ng•hr/mL（雄）及び 37400 ng•hr/mL（雌）であり、CCX168-M1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ として 3370 ng•hr/mL（雄）及び 3060 ng•hr/mL（雌）であった。300 mg/kg/日まで投与量を増加したところ、CCX168 及び CCX168-M1 の全身曝露量は減少した。CCX168 の 100 mg/kg/日群の全身曝露に性差は認められなかった（PC0648_168）。

媒体の PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted, v/v]を妊娠ハムスターの妊娠 6～12 日に、5 mL/kg/日（2.5 mL/kg/回の 1 日 2 回投与）で投与した。試験終了時に 6 例中 5 例の妊娠が確認された。平均黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胚・胎児数並びに着床前及び着床後胚死亡率はいずれも本系統のハムスターの正常範囲内であった。全例死亡胚の母動物は認められず、胎盤の外観に関してもすべて正常であった。この媒体は、妊娠ハムスターに 5 mL/kg/日で 7 日間（妊娠 6～12 日）投与した際に十分な忍容性が認められ、妊娠指標に変化は認められなかった。

2 つ目の用量設定試験は、GS ハムスターを用いた胚胎児発生毒性試験の用量設定に関する情

報を得ること並びに CCX168 の妊娠及び胚胎児発生に及ぼす影響を予備的に評価することを目的として実施した（PC0667_168）。

妊娠ハムスターを 2 回にわたり入荷し、媒体（PEG-400/Kolliphor HS-15 [[redacted], v/v]）又はこの媒体を用いて調製した CCX168 を妊娠 6～12 日に毎日 1 日 1 回（4～7 群）又は 1 日 2 回（1～3 群）経口投与した。1 回目に入荷した動物を 1～3 群に、2 回目に入荷した動物を 4～7 群に割当てた。1～3 群については 1 日 2 回投与を約 8 時間間隔で行った。4～7 群の動物への投与時刻は、1～3 群の動物の各日の 1 回目の投与とほぼ同時刻とした。各動物への投与容量は、最新の体重測定値に基づいて算出した。群構成を下表（表 2.6.6.6.2-3 及び表 2.6.6.6.2-4）に示す。

表 2.6.6.6.2-3　　ハムスター胚胎児発生毒性試験のための用量設定試験の群構成：1 日 2 回投与群（1 回目に入荷した動物を使用）

Group No.	Test Material [a]	Dose Level (mg/kg/dose)	Dose Level (mg/kg/day)	Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg/dose) [b]	No. of Animals	
						Main Study	Toxicokinetic Study [c]
1	Control Article	0	0	0	2.5	8	3+1
2	CCX168	100	200	40	2.5	8	12+1
3	CCX168	500	1000	200	2.5	8	12+1

[a] 1 日 2 回投与（約 8 時間間隔）
[b] 1 日当たりの総投与容量として 5 mL/kg/日
[c] 血液採取の予備動物として群当たり 1 例を追加投与

表 2.6.6.6.2-4　　ハムスター胚胎児発生毒性試験のための用量設定試験の群構成：1 日 1 回投与群（2 回目に入荷した動物を使用）

Group No.	Test Material [a]	Dose Level (mg/kg/day)	Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg/day)	No. of Animals	
					Main Study	Toxicokinetic Study
4	Control Article	0	0	5	6	3
5	CCX168	10	2	5	8	9
6	CCX168	30	6	5	8	9
7	CCX168	100	20	5	8	9

[a] 1～3 群の動物の各投与日の 1 回目の投与とほぼ同時刻に 1 日 1 回投与

動物の生死、一般状態、母動物の体重、母動物の体重増加量、母動物の摂餌量、TK パラメータ、母動物の剖検所見、卵巣及び子宮内容物（黄体数、着床数、胎盤（大きさ、色調及び形）、生存及び死亡胎児、初期又は後期吸収胚）、胎児の性別、胎児重量並びに胎児の外表、内臓及び骨格形態を評価した。

主試験群のすべての動物は計画剖検時まで生存した（PC0667_168）。

1～3 群（1 日 2 回投与）：0、200、1000 mg/kg/日

体重は、すべての群で同等であった。200 及び 1000 mg/kg/日群における妊娠 14 日の体重は、対照群（1 群）のそれぞれ 99.2%及び 95.7%であった。1000 mg/kg/日群における妊娠 0～14 日の体重増加量は、対照群に比して 14%低値であった。200 mg/kg/日群における妊娠 0～14 日の体重増加量は、対照群に比して差は 1%以内であった（PC0667_168）。

摂餌量では、対照群（1 群）、200 及び 1000 mg/kg/日群において 4 群（媒体を 1 日 1 回投与）

に比して妊娠 6～9 日に減少した。これは、媒体をより頻回投与したことに起因するものであった。妊娠 9～12 日の摂餌量は、両対照群の間（1 群及び 4 群）で同等であった。一方、1000 mg/kg/日群では、対照群（1 群）に比して継続して低値を示した。妊娠 12～14 日の摂餌量は、対照群（1 群）では 4 群に比して低下し、200 及び 1000 mg/kg/日群の摂餌量は、1 群に比して継続して低値を示した。妊娠 6～14 日のより長期間にわたる摂餌量変化は、4 群に比して 1～3 群のすべてにおいて低下した。しかしながら、摂餌量の低下の程度は軽度であり、関連所見又は体重への影響も認められなかったことから、毒性とはみなさなかった。

4～7 群（1 日 1 回投与）：0、10、30、100 mg/kg/日

体重では、すべての群間で差が認められなかった。妊娠 14 日の体重は、10、30 及び 100 mg/kg/日群で対照群（4 群）に比してそれぞれ 102%、99.2%、100.9%であった。また、すべての群間（4～7 群）で体重増加量に差は認められなかった（PC0667_168）。

摂餌量では、妊娠 6～9 日、9～12 日及び 6～14 日においてすべての群間（4～7 群）で差は認められなかった。妊娠 12～14 日の摂餌量は、10、30 及び 100 mg/kg/日群において 4 群に比して低下した。試験期間を通した摂餌量は、全群で同等であり、個体間の摂餌量にばらつきが大きかったことから、この摂餌量の低下は毒性とはみなさなかった。

1 日 1 回投与群の 10～100 mg/kg/日では、投与量の増加に伴った CCX168 及び CCX168-M1 の曝露の増加が認められた。この用量範囲において、CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} の増加は投与量の増加比を下回った。一方、CCX168 及び CCX168-M1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、投与量の増加に応じて増加した。1 日 2 回投与（100～500 mg/kg/回）群の 200～1000 mg/kg/日では、投与量の増加に伴った CCX168 及び CCX168-M1 の曝露の増加は認められなかった。妊娠ハムスターへの CCX168 の 1 日 1 回又は 1 日 2 回の反復投与により、CCX168 及び CCX168-M1 の蓄積性が認められた（PC0667_168）。

いずれの動物にも剖検所見に異常は認められなかった。また、すべての胎盤の外観は正常であった（PC0667_168）。

妊娠動物数は、0（対照：1 群）、200 及び 1000 mg/kg/日群でそれぞれ 7、8 及び 6 例、また、0（対照：4 群）、10、30 及び 100 mg/kg/日群でそれぞれ 6、7、8 及び 8 例であった。妊娠 14 日の帝王切開時の生存胎児について観察した。評価母体数は、0（媒体対照）、200 及び 1000 mg/kg/日群でそれぞれ 7、8 及び 6 腹、0（媒体対照）、10、30 及び 100 mg/kg/日群でそれぞれ 6、7、8 及び 8 腹であった。

帝王切開所見又は同腹児パラメータに、1000 mg/kg/日まで投薬の影響は認められなかった。胎児の外表、内臓又は骨格観察で 1000 mg/kg/日まで変化は認められなかった。骨格変異として主に骨化遅延又は未骨化が認められたが、これらは妊娠 14 日のハムスター胎児としては正常であった。外表異常として陥没巨大眼又は髄膜ヘルニアが、媒体対照（1 群）及び 100 mg/kg/日群でそれぞれ 1 児に認められた。これらの外表異常は、1 例は対照群であり、他 1 例は試験施設の背景値の範囲内であったことから、いずれについても投薬由来の変化とは考えなかった。

1000 mg/kg/日まで投薬に関連する一般状態の異常は認められなかった。

以上、用量設定試験においてハムスターに CCX168 を 1000 mg/kg/日で経口投与した結果、母動物又は胚胎児発生に対して何ら毒性は認められなかった（PC0667_168）。

2.6.6.6.3 ハムスター胚胎児発生毒性試験の本試験

添付資料 4.2.3.5.2.1

着床から硬口蓋閉鎖までの GS ハムスター母動物に CCX168 を経口投与し、CCX168 の母動物及び胚胎児発生に対する影響を明らかにした（PC0671_168）。

群構成を表 2.6.6.6.3-1 及び表 2.6.6.6.3-2 に示す。

表 2.6.6.6.3-1　　ハムスター胚胎児発生試験の本試験の群構成：1 日 1 回投与群

Group No.	Test Material [a]	Dose Level (mg/kg/day)	Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg/day)	No. of Animals	
					Main Study [b]	Toxicokinetic Study
1	Control Article	0	0	5	17	3
2	CCX168	10	2	5	19	9
3	CCX168	30	6	5	19	9
4	CCX168	100	20	5	19	9

[a] 1 日 1 回投与
[b] 2、3 及び 4 群には 19 例を割当てた。

表 2.6.6.6.3-2　　ハムスター胚胎児発生試験の本試験の群構成：1 日 2 回投与群

Group No.	Test Material [a]	Dose Level (mg/kg /dose)	Dose Level (mg/kg /day)	Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg/dose) [b]	No. of Animals	
						Main Study [c]	Toxicokinetic Study
5	CCX168	0	0	0	2.5	17	12
6	CCX168	500	1000	200	2.5	19	12

[a] 1 日 2 回投与（約 8 時間間隔）
[b] 1 日当たりの総投与容量は 5 mL/kg/日
[c] 6 群には 19 例を割当てた。

CCX168 又は媒体（PGE-400/Kolliphor HS-15 [[redacted], v/v]）を 1～4 群には 1 日 1 回、5 及び 6 群には 1 日 2 回（約 8 時間間隔）、妊娠 6～12 日までの間、経口投与した（PC0671_168）。

動物の生死、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、TK パラメータ、剖検所見、卵巣及び子宮内観察、胎児観察（性別、体重、外表、骨格及び内臓観察）を評価した。

10 mg/kg/日群（2 群）の 1 例が妊娠 14 日に、100 mg/kg/日群（4 群）の 1 例が妊娠 13 日にそれぞれ分娩した。いずれの同腹児も胎児体重は正常であったことから、妊娠日の誤りであったと考えられた。妊娠 15 日に分娩した母動物は、妊娠 15 日の計画剖検時まで生存したと考えた。

体重及び摂餌量では 1 日 1 回投与群の 100 mg/kg/日まで又は 1 日 2 回投与群の 1000 mg/kg/日まで投薬の影響は認められなかった。

剖検では、すべての動物において異常は認められなかった。

TK では、10～100 mg/kg/日にかけて投与量の増加に伴った CCX168 及び CCX168-M1 の曝露量の増加が認められた。この CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加は、おおむね用量依存的であった。妊娠ハムスターへの 1 日 1 回又は 1 日 2 回の反復投与により、CCX168 及び CCX168-M1 の蓄積性が認められた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ に関する代謝物と CCX168 の比から、妊娠動物に CCX168 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与のいずれの場合でも CCX168 代謝による CCX168-M1 又は CCX168-[redacted] の生成は多くはないと考えられた（PC0671_168）。

帝王切開所見又は同腹児の検査項目では、CCX168 を 100 mg/kg/回で 1 日 1 回投与又は

500 mg/kg/回で 1 日 2 回投与による影響は認められなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格観察（異常又は変異）では、100 mg/kg/回までの 1 日 1 回投与又は 500 mg/kg/回で 1 日 2 回投与による影響は認められなかった。胎児の外表又は内臓異常を有する母体又は胎児の発現頻度に用量相関性又は有意差は認められなかった。短小過剰肋骨を有する母体又は胎児の発現頻度の増加が 1000 mg/kg/日群で認められ、その胎児頻度は 33.6%、母体頻度は 100%であった。発生が進むと短小過剰肋骨は椎弓に吸収されることが知られていることから、当該所見の増加は毒性とはみなさなかった。

以上、母動物及び胚胎児発生に対する無毒性量は、500 mg/kg/回で 1 日 2 回投与による 1000 mg/kg/日であった。主に短小過剰肋骨が 1000 mg/kg/日群において認められ、この骨格変異を有する母体数及び胎児数が増加したが、本所見は媒体対照群においても同程度認められており、毒性とは判断しなかった（PC0671_168）。

2.6.6.6.4 ウサギ胚胎児発生毒性試験のための用量設定試験

添付資料 4.2.3.5.2.5

ウサギ胚胎児発生毒性試験の用量設定に関する情報を得ること並びに CCX168 の妊娠及び胚胎児発生に及ぼす影響を予備的に評価することを目的として実施した（PC0666_168）。

また、CCX168 及び CCX168-M1 の TK についても解析した。試験は、下表の通り数段階に分けて動物を割り当てた。CCX168 の 1 日 1 回投与群（表 2.6.6.6.4-1、1～6 群）及び 1 日 2 回投与群（表 2.6.6.6.4-2、7 及び 8 群）について評価した。1～8 群において媒体（PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）に関連した過度の毒性が認められたため、媒体投与群（表 2.6.6.6.4-3、9 群）を設けた。その結果、投与容量を 1 mL/kg に減じることで媒体に対する忍容性が改善された。最後に、CCX168 を 0（媒体）、10、30 及び 200 mg/kg/日で 1 日 1 回、投与容量 1 mL/kg にて投与した（表 2.6.6.6.4-4、10～13 群）。卵巣、子宮内及び胎児指標の評価は 10～13 群（PC0666_168）についてのみ行った。

群構成を下表に示す。

表 2.6.6.6.4-1　ウサギ胚胎児発生毒性試験のための用量設定試験の群構成：投与容量を中～多量にて、1 日 1 回投与

Group No.	Test Material [a]	Dose Level (mg/kg/day)	Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg/day) [b]	No. of Females	
					Main Study	Toxicokinetic Animals
1	Control Article	0	0	2.5/1.5	6	3
2	CCX168	10	4/6.66	2.5/1.5	6	4[c]
3	CCX168	30	12/20	2.5/1.5	6	4[c]
4	CCX168	100	40/66.66	2.5/1.5	6	4[c]
5	CCX168	300	120/200	2.5/1.5	6	4[c]
6	CCX168	1000	200	5	6	4[c]

[a] 7 及び 8 群の動物の各投与日の 1 回目の投与とほぼ同時刻に 1 日 1 回投与
[b] 媒体に関連した毒性が認められたため、投与期間中に投与容量を減量
[c] 不妊動物がいた際の血液採取の予備動物として各群当たり 1 例を追加投与

表 2.6.6.6.4-2　ウサギ胚胎児発生毒性試験のための用量設定試験の群構成：投与容量を中量にて１日２回投与

Group No.	Test Material [a]	Dose Level (mg/kg/dose)	Dose Level (mg/kg/day)	Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg/dose) [b]	No. of Females	
						Main Study	Toxico-kinetic Animals
7	Control Article	0	0	0	1.25/0.75	6	3
8	CCX168	50	100	40/66.6	1.25/0.75	6	4[c]

[a] 1 日 2 回投与（約 8 時間間隔）
[b] 投与期間中に投与容量を減量。1 日当たりの総投与容量は 2.5/1.5 mL/kg/日
[c] 不妊動物がいた際の血液採取の予備動物として 1 例を追加投与

表 2.6.6.6.4-3　ウサギ胚胎児発生毒性試験のための用量設定試験の群構成：投与容量を減じて１日１回投与し、忍容性確認

Group No.	Test Material	Dose Level (mg/kg/day)	Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg/day)	No. of Females
9	Control Article	0	0	1	4

表 2.6.6.6.4-4　ウサギ胚胎児発生毒性試験のための用量設定試験の群構成：投与容量を減じて１日１回投与

Group No.	Test Material	Dose Level (mg/kg/day)	Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg/day)	No. of Females
10	Control Article	0	0	1	3
11	CCX168	10	10	1	6
12	CCX168	30	30	1	6
13	CCX168	200	200	1	6

CCX168 又は媒体を妊娠 6～18 日まで、1 日 1 回で 1～6 群（表 2.6.6.6.4-1）及び 10～13 群（表 2.6.6.6.4-4）又は 1 日 2 回で 7 及び 8 群（表 2.6.6.6.4-2）の動物に経口胃チューブを用いて投与した。1 日 1 回投与群には、毎日ほぼ同時刻に投与した（7 及び 8 群の各投与日の 1 回目の投与とほぼ同時刻に 1～6 群の動物に投与した）。7 及び 8 群への投与（1 日 2 回投与）は、8 時間以上の間隔をおいて実施した。投与容量は最新の体重値を基に算出した。

9 群については、投与容量 1 mL/kg の忍容性を確認するために投与期間を通じて媒体のみ投与した。

動物の生死、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、TK パラメータ（CCX168 及び代謝物）、剖検所見、卵巣及び子宮内観察、胎児観察（外表異常、性別、体重、識別分類、内臓観察）について評価した。卵巣、子宮及び胎児観察は、10～13 群についてのみ実施した（PC0666_168）。

1～8 群：投与容量 2.5/1.5 mL/kg/日にて CCX168 を 0、10、30、100、300 mg/kg/日で、投与容量 5 mL/kg/日にて 1000 mg/kg/日で投与した。1 日 2 回投与は、投与容量 1.25/0.75 mL/kg/回にて CCX168 を投与量 0 及び 100 mg/kg/日で投与した。

全群において媒体による過度な毒性が認められため、ほとんどの動物を早期に安楽死させた。また、1000 mg/kg/日群の全動物を妊娠 17 日までに安楽死させた。摂餌量では、すべての群において妊娠 6～14 日に 80%超の減少が認められた。1000 mg/kg/日群を除いたすべての群について妊娠 13～15 日の間に投与容量を 2.5 mL/kg/日から 1.5 mL/kg/日（1～5 群）に、又は 1.25 mL/kg/回から 0.75 mL/kg/回（7 及び 8 群）に変更した。しかし、その後も摂餌量は回復せ

ず、すべての群で体重の有意な低値が認められた。一般状態として水様便及び軟便を含む様々な所見が認められた。すべての群で複数の動物を早期に安楽死させた。また、流産の増加も認められたことから、すべての動物を妊娠 23～24 日に安楽死させた。これらの変化は、投薬に関連するものではなく、媒体の投与容量に起因すると考えられた（PC0666_168）。

9 群：媒体のみ、投与容量 1 mL/kg にて投与した。

最初の追加検討において（9 群）、一般状態及び体重に異常は認められなかったが、摂餌量の減少が認められた（PC0666_168）。

10～13 群：CCX168 を 0、10、30 及び 200 mg/kg/日で投与した。

投薬に関連した死亡、流産及び早産は認められなかった。10 mg/kg/日群の 1 例が妊娠 6 日に死亡した。この死亡は投与失宜による死亡であった。この動物においては妊娠 6 日の一般状態観察で、呼吸困難、歩行失調及び横臥が認められた。他のすべての用量の動物は計画した剖検時まで生存した。

0、10、30 及び 200 mg/kg/日群で便量減少が 0、2、3 及び 2 例に、軟便が 1、2、3 及び 4 例に、被毛粗剛が 0、2、2 及び 1 例に認められた。これらの所見は 10 群（対照群）には認められなかったことから、投薬に関連するものと考えられた。

体重、体重増加量及び摂餌量では、妊娠 6～19 日に CCX168 の 200 mg/kg/日までの投与による影響は認められなかった。10、30 及び 200 mg/kg/日群における妊娠 19 日（最終投与日）の体重は対照群のそれぞれ 106.2%、105.6%及び 106.3%であった。また、妊娠 29 日（剖検日）の体重でそれぞれ 105.5%、105.2%及び 105.4%であった。

すべての投与群で剖検所見に異常は認められなかった。帝王切開所見又は同腹児パラメータに CCX168 の 200 mg/kg/日までの投与による影響は認められなかった。外表又は内臓異常（異常又は変異）に投薬に起因する変化は認められなかった。200 mg/kg/日群の胎児 1 例において大動脈弓拡張及び肺動脈幹狭窄が認められた。しかしながら、これらの所見の発現頻度は試験施設の背景値の範囲内であることから、投薬に起因しないと考えられた。

CCX168 から CCX168-M1 への代謝は乏しかった（CCX168 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は代謝物の 10 倍以上であった）。10～30 mg/kg/回の 1 日 1 回投与では、CCX168 及び CCX168-M1 の曝露量は投与量の増加に伴い増加した。一方、30 mg/kg/日超では、投与量の増加に伴った曝露量の増加は認められなかった。11～13 群において、妊娠 18 日の曝露量は 30 及び 200 mg/kg/日で同等であったことから、曝露の飽和が示唆された。10 及び 30 mg/kg/日を 1 mL/kg/日にて投与した場合（11 及び 12 群）と比較し、同投与量を 1.5 mL/kg/日にて投与した場合（2 及び 3 群）、妊娠 18 日における CCX168 及び CCX168-M1 の曝露量はより高値であった。投与容量が 1.5/5 mL/kg/日又は 1 mL/kg/日の 1 日 1 回投与による CCX168 及び CCX168-M1 の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、投与量の増加比を下回った。妊娠ウサギにおいて 1 日 1 回及び 1 日 2 回反復投与により CCX168 の蓄積性が認められた。一方、CCX168-M1 の蓄積性は認められなかった（PC0666_168）。

以上、ウサギにおいて CCX168 を 1 mL/kg にて 1 日 1 回、200 mg/kg/日で経口投与により良好な忍容性が認められた。当該用量においても発生毒性は認められず、CCX168 の曝露として $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 4680 ng•hr/mL であった。当試験の結果から（PC0666_168）、ウサギ胚胎児発生毒性試験の本試験の投与量として、1 日 1 回投与で 10、30 及び 200 mg/kg/日を設定した。

2.6.6.6.5 ウサギ胚胎児発生毒性試験の本試験

添付資料 4.2.3.5.2.2

着床から硬口蓋閉鎖までの NZW 妊娠ウサギに CCX168 を経口投与し、母動物及び胚胎児発生に対する影響を明らかにした。また、CCX168 及び CCX168-M1 の TK についても評価した。CCX168 は媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [[redacted], v/v]で調製した（PC0672_168）。

群構成を下表に示す（表 2.6.6.6.5-1）。

表 2.6.6.6.5-1　　ウサギ胚胎児発生毒性試験の群構成

Group No.	Test Material	Dose Level (mg/kg/day)	Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg/day)	No. of Females	
					Main Study	Toxicokinetic Study
1	Control Article	0	0	1.0	20	3
2	CCX168	10	10	1.0	20	4[a]
3	CCX168	30	30	1.0	20	4[a]
4	CCX168	200	200	1.0	20	4[a]

[a] 不妊動物がいた際の血液採取の予備動物として各群当たり 1 例を追加投与

CCX168 又は媒体を妊娠 6～18 日に 1 日 1 回、胃チューブを用いて経口投与した。投与容量は最新の体重値を基に算出し、毎日ほぼ同時刻に投与を実施した。

動物の生死、一般状態、母動物の体重、体重増加量、摂餌量、TK パラメータ、剖検所見、卵巣及び子宮内観察（着床部位、黄体数及び分布、初期及び後期吸収胚、死亡胎児、生存胎児）、胎児観察（外表、性別、体重、内臓及び骨格観察）を評価した（PC0672_168）。

流産が 0、10、30 及び 200 mg/kg/日群でそれぞれ 1、2、2 及び 5 例に認められた。低用量群の 1 匹が安楽死前の妊娠 29 日に分娩を開始した。200 mg/kg/日群における流産動物数の増加は、母動物毒性の結果として二次的に認められたと考えられた。200 mg/kg/日群においては一般状態所見として、便量減少、削痩、赤色娩出組織及び赤色流産物等が認められた。10 及び 30 mg/kg/日群で認められた流産及び早産については、用量相関性が伴わないことから投薬に関連した変化とは考えなかった。

体重、体重増加量及び摂餌量では、200 mg/kg/日まで妊娠ウサギに影響しなかった。

剖検では、投薬に関連した所見は認められなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格観察（異常又は変異）では、投薬に関連した変化は認められなかった。

TK では、CCX168 及び CCX168-M1 の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ について、CCX168 の 10～30 mg/kg/日では投与量増加に伴い曝露量は増加した。一方、30～200 mg/kg/日では、曝露量のさらなる増加は認められなかった。妊娠ウサギにおける CCX168 の反復投与による CCX168 の蓄積比は、C_{max} で 1.24～3.32 倍、$AUC_{0\text{-}24hr}$ で 1.80～2.80 倍であった。

妊娠ウサギにおける CCX168 の反復投与による CCX168-M1 の蓄積比は、Cmax で 0.754～4.12 倍、$AUC_{0\text{-}24hr}$ で 1.25～2.91 倍であった。CCX168-M1（代謝物）と CCX168（親化合物）の比率は、C_{max} で 0.089～0.15 倍、$AUC_{0\text{-}24hr}$ で 0.16～0.29 であった（PC0672_168）。

以上、NZW 妊娠ウサギに妊娠 6～18 日の間、毎日 1 回 CCX168 を 10、30 及び 200 mg/kg/日で経口投与した。200 mg/kg/日において流産の増加及び一般状態所見の異常が認められたため、

母動物に対する無毒性量は 30 mg/kg/日（妊娠 18 日の C_{max} は 729 ng/mL、AUC_{0-24hr} は 3990 ng•hr/mL）と判断した。胚胎児発生に対する無毒性量は 200 mg/kg/日と判断した（妊娠 18 日の CCX168 の C_{max} は 509 ng/mL、AUC_{0-24hr} は 4180 ng•hr/mL）。投薬に関連した胎児の外表、内臓及び骨格の変化（異常又は変異）は 200 mg/kg/日まで認められなかった。CCX168 に胚胎児発生毒性はないと考えられた（PC0672_168）。

2.6.6.6.6 ハムスター出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験

添付資料 4.2.3.5.3.1

GLP 適用の GS ハムスターを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験を実施した（PC0673_168）。

着床から哺育及び離乳までを通して雌性ハムスターに CCX168 を経口投与し、母動物及び出生児の発生に対する毒性を明らかにすることを目的とした。器官形成から哺育の間の影響が遅延して発現することがあるため、F1 世代の観察は性成熟に至るまで実施した。また、哺育期の母動物 F0 における TK について評価した。同様に哺育期の出生児の TK も評価した。

1～4 群の動物には CCX168 又は媒体を妊娠 6～分娩後 20 日（出産した動物）又は妊娠 20 日（出産しなかった動物）までの間、1 日 1 回経口投与した。投与容量は最新の体重値を基に算出し、投与は毎日ほぼ同時刻に実施した（表 2.6.6.6.6-1）。

5 及び 6 群の動物には CCX168 又は媒体を妊娠 6～分娩後 20 日（出産した動物）又は妊娠 20 日（出産しなかった動物）までの間、1 日 2 回（約 8 時間間隔）経口投与した。投与容量は最新の体重値を基に算出し、投与は毎日ほぼ同時刻に実施した（表 2.6.6.6.6-2）。

表 2.6.6.6.6-1　　ハムスター母動物への 1 日 1 回投与の群構成

Group No.	Test Material	Dose Level (mg/kg/day) [a]	Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg/day)	No. of Hamsters	
					Main Study	Toxico-kinetic
1	Vehicle	0	0	5	22	5
2	CCX168	10	2	5	22	6
3	CCX168	30	6	5	22	6
4	CCX168	100	20	5	22	6

[a] 5 及び 6 群（1 日 2 回投与）の動物の各投与日の 1 回目の投与とほぼ同時刻に投与

表 2.6.6.6.6-2　　ハムスター母動物への 1 日 2 回投与の群構成

Group No.	Test Material	Dose Level (mg/kg/dose) [a]	Total Daily Dose (mg/kg/day)	Dose Volume (mL/kg/dose)[b]	No. of Hamsters	
					Main Study	Toxico-kinetic
5	Vehicle	0	0	2.5	22	5
6	CCX168	500	1000	2.5	22	6

[a] 約 8 時間の間隔で 1 日 2 回投与

[b] 1 日の総投与容量は 5 mL/kg/日であり、媒体は PEG400/Kolliphor HS-15 [[redacted], v/v]

本試験において出生児 F1 に直接 CCX168 又は媒体を投与するのではなく、母動物の妊娠期間は胎盤移行（子宮内曝露）及び哺育期間は乳汁移行を介して出生児は曝露されたと考えられた。

母動物 F0 に投薬に関連した死亡は認められなかった。1 日 2 回投与の媒体投与群の 1 例が妊

娠 16 日に死亡した。対照群において認められた死亡であるため、投薬に関連する死亡ではないと判断した。他のすべての F0 動物は、計画剖検時まで生存した。

母動物 F0 の体重、体重増加量、摂餌量、自然分娩及び同腹児観察、F1 の一般状態観察、F0 又は F1 動物の剖検所見及び臓器重量について、CCX168 の 1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）まで影響は認められなかった。

雌雄 F1 動物ともに CCX168 に関連した死亡は認められなかった。雄 3 例（1 日 1 回投与の 0 及び 100 mg/kg/日群並びに 1 日 2 回投与の 0 mg/kg/日群）を一般状態が悪化したため安楽死させた。また、雌 F1 動物の 1 例（1 日 2 回投与の 0 mg/kg/日群）が離乳後の期間に死亡した。さらに、30 mg/kg/日群の雌 F1 動物の 2 例が早期に分娩を開始したことから安楽死させた。これらの死亡は用量相関性が認められないため、投薬に関連した死亡ではないと考えられた。他のすべての雌雄 F1 動物は計画剖検時まで生存した。

CCX168 を母動物に 1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回）投与しても、雌雄 F1 動物の一般状態観察、体重及び体重増加量、摂餌量、受動回避パラメータ、性成熟、運動活動能、性周期、交尾及び受胎能、剖検所見、血液学的検査パラメータ、生殖器重量、帝王切開所見及び同腹児所見に影響は認められなかった。

TK では、母動物 F0 における CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ について評価した結果、10～100 mg/kg/日では投与量の増加に伴い曝露量は増加した。一方、100～1000 mg/kg/日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。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加は、10～30 mg/kg/日では投与量の増加比を上回ったが、30～100 mg/kg/日では投与量の増加比を下回った。CCX168 に対する CCX168-M1 の比率は、C_{max} では 0.0355～0.0788、$AUC_{0\text{-}24hr}$ では 0.0650～0.105 であった。母動物へ CCX168 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回で投与することにより、CCX168 及び CCX168-M1 のいずれも出生児に分布することが示された。母動物の血漿中 CCX168 濃度に対する出生児の血漿中 CCX168 濃度の比は 2～4 群の投与後 2 時間において 0.00888～0.0733、6 群の初回投与後 10 時間において 0.373 であった。以上から、哺育期の出生児は、CCX168 が投与された母動物から乳汁を介して CCX168 及び代謝物に曝露されたことが示された。

1 日 1 回投与の 30 及び 100 mg/kg/日群並びに 1 日 2 回投与の 1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）群の雄 F1 動物において陰茎亀頭と包皮分離の日齢について統計学的に有意なわずかな遅延が認められた。しかしながら、この遅延は試験施設の背景値の範囲内であった。統計学的有意差は、本試験における陰茎亀頭と包皮分離の日齢のばらつきが小さいことによると考えられた（PC0673_168）。

以上、母動物 F0、母動物 F0 の生殖機能、及び雌雄 F1 動物の発生に対して投薬に関連した毒性学的意義のある所見は認められず、母動物 F0 に対する無毒性量は、1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）と判断した。母動物 F0 の生殖機能、F1 動物の生存性、発育及び生殖機能に対する無毒性量も 1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）と判断した。

2.6.6.6.7 生殖発生毒性試験の要約

表 2.6.6.6.7-1　　ハムスター及びウサギにおける CCX168 の生殖発生毒性試験の要約

Study Title (Report Number)	Species/ Strain	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and Number per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	GLP Compliance
Fertility and Early Embryonic Development Study of CCX168 in Hamsters following Oral Gavage Administration (PC0670_168)	Hamster / Golden Syrian	28/15 (M/F)	10, 30, 100 q.d.; 1000 (500 b.i.d.)	Male / Female, (n=17 / sex / group in control group; n=25 / sex / group in CCX168 treated groups)	1000	No effects attributable to treatment with the test article were observed.	Yes
A Dose Range-finding Embryo-Fetal Development Study of CCX168 by Oral Gavage in Hamsters (PC0667_168)	Hamster / Golden Syrian	GD 6-12	10, 30, 100 q.d.; 200 (100 b.i.d.), 1000 (500 b.i.d.)	Pregnant Female (8 / group) in main study ; 3-12 / group for TK	1000 (developmental)	No maternal embryo-fetal effects attributable to treatment with the test article were observed.	Yes
An Embryo-fetal Development Toxicity Study of CCX168 in Hamsters following Oral Gavage Administration (PC0671_168)	Hamster / Golden Syrian	GD 6-12	10, 30, 100 q.d.; 1000 (500 b.i.d.)	Pregnant Female (17-19 / group) in main study ; 3-12 / group for TK	1000 (developmental)	Dose-dependent reduction in maternal body weight gain was observed. The NOAEL for developmental toxicity was 1000 mg/kg/day. Findings were limited to an increase in the number of litters and fetuses with skeletal variations, principally supernumerary ribs, in the 500 mg/kg/dose group, but this increase was not considered adverse.	Yes
A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of CCX168 by Oral (Stomach Tube) in Rabbits (PC0666_168)	Rabbit / New Zealand White	GD 6-18	10, 30, 200 q.d. (embryo-fetal assessment study phase)	Pregnant Female (3-6 / group) in main study ; 3-4 / group for TK	200 (developmental)	No embryo-fetal effects attributable to treatment with the test article were observed. Dose volumes beyond 1 mL/kg/day not tolerated.	Yes

表 2.6.6.6.7-2　　ハムスター及びウサギにおける CCX168 の生殖発生毒性試験の要約（続き）

Study Title (Report Number)	Species/ Strain	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and Number per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	GLP Compliance
An Embryo-Fetal Development Study of CCX168 by Oral (Stomach Tube) in Rabbits (PC0672_168)	Rabbit / New Zealand White	GD 6-18	10, 30, 200 q.d.	Pregnant Female (20 / group) in main study ; 3-4 / group for TK	200 (developmental)	An increased incidence of abortions as well as increased incidence of selected clinical signs were seen at 200 mg/kg/day. No embryo-fetal effects attributable to treatment with the test article was observed.	Yes
An Oral (Gavage) Prenatal/Postnatal Developmental Toxicity Study of CCX168 in Hamsters, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation (PC0673_168)	Hamster / Golden Syrian	GD 6 to Day 20 post-partum (if offspring were delivered	10, 30, 100 q.d.; 1000 (500 b.i.d.)	Pregnant and Lactating Female (22 / group) in main study ; 5-6 / group for TK	1000 (maternal and offspring)	There were no F_0 or F_1 effects of CCX168, including reproductive viability, immunological organ assessment, or behavioral / reflex effects, up to and including 1000 mg/kg/day (500 b.i.d.).	Yes

2.6.6.7 局所刺激性試験

CCX168 の臨床適用経路は経口投与であるため、局所刺激性試験を実施していない。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 ラット免疫毒性試験

添付資料 4.2.3.7.2.1

KLH に対する一次及び二次抗体産生反応に及ぼす CCX168 の影響を 2 つの試験で検討した。SD ラット 13 週間反復投与毒性試験において、TK 評価のためのサテライト動物を用いて投与開始から 28 日間に採取した血清について KLH 特異的な IgM 及び IgG 抗体産生を評価した（PC0356_168）。本試験では、CCX168 の抗体産生に及ぼす影響は認められなかったが、陽性対照（デキサメタゾン）が強い抗体産生抑制作用を示さなかったことから、試験系の妥当性に懸念が生じ、Fisher ラットを用いて別途、免疫毒性試験を実施した（PC0496_168）。

13 週間反復投与毒性試験においては、SD ラット（10 匹/性/群）に CCX168 を 0（媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）、3、15 及び 100 mg/kg/日で投与した。陽性対照群としてデキサメタゾン（0.3 mg/kg/日で経口投与）を用いた。CCX168 の投与 8 及び 22 日目に KLH で免疫した後、KLH 特異的な IgM 及び IgG 産生反応を投与 14 及び 28 日目に評価した。CCX168 は KLH による T 細胞依存性抗体産生応答に影響を及ぼさなかった（PC0356_168）。

別途実施した 28 日間反復投与免疫原性試験では、Fisher ラット（10 匹/性/群）に CCX168 を 0（媒体 PEG-400/Kolliphor HS-15 [redacted], v/v]）、3、15 又は 100 mg/kg/日で投与した。陽性対照群としてシクロホスファミド（10 mg/kg/日で経口投与）を用いた。CCX168 の投与 15 日目に KLH で免疫した後、KLH 特異的な IgM 及び IgG 産生反応を投与 20 及び 29 日目に評価した。本験条件下では、CCX168 は KLH による T 細胞依存性抗体産生応答に影響を及ぼさなかった。陽性対照（シクロホスファミド）は、雌雄ラットにおいて、KLH に対する IgG 及び IgM 抗体産生反応を有意に抑制し、本評価系の妥当性が確認された（PC0496_168）。

以上、100 mg/kg/日までの CCX168 をラットに経口投与しても KLH による T 細胞依存性抗体産生応答に影響を及ぼさないことが示された。これらの CCX168 が免疫毒性を有しない結果は、サル 44 週間反復投与試験において KLH による T 細胞依存性抗体産生応答及びリンパ球サブセットに及ぼす影響が認められなかった結果と一致した。

2.6.6.8.2 *In Vitro* 光毒性試験

添付資料 4.2.3.7.7.1～4.2.3.7.7.3

CCX168 は光安全性評価が必要となる 290～370 nm に光吸収を認めた。紫外可視吸光度を *in vitro* において分光光度計を用いて測定した（表 2.6.6.8.5-1）。290 nm におけるモル吸光係数は 2989 L mol^{-1} cm^{-1} であり、さらなる光安全性評価を実施した（PC0664_168）。

In vitro において CCX168 処理した BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞の紫外線照射時と非照射時の細胞生存率を比較することで CCX168 の光毒性について評価した。

陽性対照としてプロメタジンを使用した。紫外線照射した培養細胞において、最高濃度（CCX168 の 10 µg/mL）まで光毒性を示さなかった（PC0663_168）。最高濃度は培地である 1% DMSO ダルベッコリン酸緩衝生理食塩液への溶解限界に基づいて設定した（PC0668_168）。

2.6.6.8.3 不純物の安全性評価

添付資料 4.2.3.7.6.1

原薬中に含まれる実際の変異原性不純物及び潜在的変異原性不純物について TTC の 30%に相当する 50 ppm 未満であることを保証するため、開発した分析法を用いてバッチ解析データを収集した。原薬ロット中に潜在的変異原性不純物は検出されなかった（3.2.S.3.2）。

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*：代謝物 CCX168-[redacted]）、[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*）については、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]%まで含まれていた。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。なお、[redacted]不純物（不純物A*）は代謝物 CCX168-[redacted] でもあるが、主要な毒性試験において CCX168 とともに十分な曝露下で評価されている。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。

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 とみなされ、非変異原性物質として扱われ、ICH Q3A 及び Q3B に従って管理される。

詳細は 3.2.S.3.2.に示す。

2.6.6.8.4 潜在的不純物の *In Silico* 変異原性評価

添付資料 4.2.3.7.6.2～4.2.3.7.6.6

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（表 2.6.6.8.5-1）。ルールベース（[redacted]）及び統計ベース（[redacted]）の相補的な *in silico* 法により評価した。不純物、出発物質、中間体について各 *in silico* ソフトウェアの推測データについて陽性又は陰性予測の妥当性の検証及び相反する結果の原因の明確化のためにレビューを行い、全体的な変異原性を予測した。

出発物質化合物A*([redacted])及び合成中間体化合物B*([redacted])を含む CCX168 の化学合成に使用されている合計 14 化合物がクラス 3 とみなされた（PC0678_168_b、PC0679_168、PC0714_168、PC0730_168）。クラス 3 の潜在的不純物は臨床投与期間に応じた TTC 以下で管理する必要がある。化合物A*及び化合物B*を以前はそれぞれ化合物D*及び化合物E*と呼称していた。

別の合成中間体　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、変異原性を示さなかった（PC0729_168）。

さらに、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。遺伝毒性不純物として既知の又は可能性のある各構造は 3.2.S.3.2 の表 27 及び 28 に記載した。こ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

れらの潜在的不純物は最終的な原薬中に検出されていない（3.2.S.3.2）。 不純物E* は化合物B*/不純物F*の合成に用いられ、原薬ロット中には検出されていない。 不純物E*の潜在量は ICH M7(R1)ガイドライン[4)]で設定されている 1 日許容摂取量の [redacted] mg/日よりもはるかに低い。その他の中間体や出発物質由来の潜在的不純物のすべてはクラス 4 又は 5 と考えられ、非変異原性不純物（PC0678_168_b、PC0679_168、PC0714_168、PC0730_168）として扱い、ICH Q3A 及び Q3B に従って管理する予定である。

ICH M7 ガイドラインに従い、10 年超から一生涯までの投与期間を想定し各遺伝毒性不純物について 1 日最大許容摂取量を 1.5 µg/日とする予定である。CCX168 の 1 日最大投与量 60 mg/日から各遺伝毒性不純物の TTC は 25 ppm（1.5 µg/0.06 g = 25 ppm）に相当すると算出された。加えて、すべての遺伝毒性不純物の合計 TTC は 83 ppm に相当すると算出された（10 年超から一生涯までの投与期間を想定し、すべての遺伝毒性不純物の合計 1 日許容摂取量を 5 µg/日として計算）。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.8.5 その他の毒性試験の要約

表 2.6.6.8.5-1　　その他の CCX168 の毒性試験の要約

Study Title (Report Number)	Species/ Strain	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and Number per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	GLP Compliance
Immunotoxicity							
Effects of CCX168 Administered by Oral Gavage on T-Cell Dependent Antibody Response to KLH in Fisher Rats (PC0496_168)	Rat / Fisher	28 Days	3, 15, 100	Male/Female (n = 10 / sex / group)	100	No effects upon T-cell dependent antibody responses induced by KLH were observed.	Yes
Phototoxicity							
Effects of CCX168 in a Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts (PC0663_168)	Balb/c Mouse 3T3 Cells	NA	Up to 10 µg/mL	NA	NA	No evidence of phototoxicity was observed.	Yes
Ultraviolet Radiation and Visible Light Absorption (290 to 700 nm) Profile Study of CCX168 (PC0664_168)	NA	NA	NA	NA	NA	The peak MEC was 2989 L mol^{-1} cm^{-1} at 290 nm. Therefore, CCX168 may be photoreactive between 290 and 370 nm.	No
***In Silico* Mutagenicity Evaluations**							
In silico Mutagenicity Evaluation of Impurities of CCX168 (PC0678_168_b)	NA	NA	NA	NA	NA	化合物A* (formerly 化合物D*) & 化合物B* (formerly 化合物E*) are considered Class 3.	No
In Silico Mutagenicity Evaluation of Impurities and Potential Impurities	NA	NA	NA	NA	NA	Six structures are considered Class 3.	No

＊新薬承認情報提供時に置き換え

in the Manufacturing Starting Materials and Drug Substance for Avacopan (CCX168) (PC0679_168)							
Computational Mutagenicity Analysis of Impurities of CCX168 Avacopan (PC0714_168)	NA	NA	NA	NA	NA	One structure is considered Class 3.	No
In-Silico Mutagenic Evaluation of Process Intermediates and Potential Impurities in Avacopan (PC0730_168)	NA	NA	NA	NA	NA	Six structures are considered Class 3, one class 1 chemical with established safety limit.	No
***In Vitro* Mutagenicity Evaluations**							
Bacterial Reverse Mutation Assay [不純物A* (Lot [redacted])] (PC0719_168)	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 E. coli: WP2*uvr*A	NA	6.67 to 5000 µg/plate in preliminary dose range-finding assay (±S9), and 15.0 to 5000 µg/plate in the definitive assay (±S9)	NA	NA	不純物A* did not cause an increase in the mean number of revertants per plate with any of the tester strains either in the presence or absence of microsomal enzymes prepared from Aroclor™ induced rat liver (S9).	Yes
Bacterial Reverse Mutation Assay [不純物F* (Lot [redacted])] (PC0729_168)	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 E. coli: WP2*uvr*A	NA	6.67 to 5000 µg/plate in preliminary dose range-finding assay (±S9), and 5.00 to 5000 µg/plate in the definitive assay (±S9)	NA	NA	不純物F* did not cause an increase in the mean number of revertants per plate with any of the tester strains either in the presence or absence of microsomal enzymes prepared from Aroclor™ induced rat liver (S9).	Yes

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.8.6 依存性

CCX168 の CNS への分布は限定的であり、CNS 関連の毒性は安全性薬理試験及び毒性試験において認められなかった。加えて、CCX168 の薬理作用である C5aR 拮抗作用とヒトにおける薬物乱用を関連づける公知報告はない。ラットの中枢神経系に対する安全性薬理試験（PC0375_168）並びにラット、ハムスター及びサルの反復投与毒性試験において、神経行動学的な影響も認められていない。

CCX168 の選択性は 55 の C5aR に関連しない受容体及び膜結合タンパクパネルにより評価した。Na^+チャネル（site 2）に対してのみ弱い阻害が認められた（CCX168 の 10 µmol/L で 59%の阻害、PC0349_168）。CCX168 のケモカイン受容体選択性に関する結果を 2.6.2.3.1 に示す。

代謝物 CCX168-M1 について 17 のケモカイン関連受容体パネルと 55 の C5aR に関連しない受容体及び膜結合タンパクパネルにより評価した。カンナビノイド受容体 1 型（CCX168-M1 の 10 µmol/L で 53%の阻害）、Na^+チャネル（site 2）（CCX168-M1 の 10 µmol/L で 64%の阻害）、Cl^-チャネル（GABA-gated）（CCX168-M1 の 10 µmol/L で 51%の阻害、PC0486_168）に対して阻害が認められた。

CCX168 及び CCX168-M1 は、CNS の薬物乱用関連受容体に対する意義ある作用を認めず、CNS に影響を及ぼさないことが示唆された [5]。したがって、CCX168 の添付文書には薬物依存性に関する項を設ける必要はないと考えられた。

2.6.6.8.7 代謝物の毒性

代謝物 CCX168-M1 はヒトにおいて投与薬物に関連する総曝露量の 10%超を占める唯一の主要代謝物であり、ヒトとほぼ同等にカニクイザル及びハムスターでも薬理活性を示す（2.6.2.2.4.2）。

CCX168-M1 は本薬を投与した一連の毒性試験において曝露評価されており、ラット、ハムスター及びサルの長期反復投与毒性試験、ラット及びハムスターのがん原性試験、並びにハムスター及びウサギの胚胎児発生毒性試験の無毒性量（NOAEL）における CCX168-M1 の曝露量と臨床曝露量を比較した（表 2.6.6.8.7-1）。

反復投与毒性試験（ラット、ハムスター及びサルの 3 動物種）、がん原性試験（ラット及びハムスターの 2 動物種）及び胚胎児発生試験（ハムスターの 1 動物種）においてヒトでみられた曝露量の少なくとも 50%以上の十分な曝露量が得られており、本薬投与による毒性は認められなかった。

以上、これまでに実施した本薬の毒性試験において CCX168-M1 の安全性が適切に評価されていると考えられた。

表 2.6.6.8.7-1　各毒性試験の NOAEL における CCX168-M1 の曝露量とヒト臨床用量での曝露量比較

試験種 （NOAEL：mg/kg/day）	$AUC_{0\text{-}24hr}$ （ng•hr/mL）	安全域 a) （倍）
ラット 26 週間反復毒性 （200）	雄 7090 雌 3780	2.8 1.5
ハムスター13 週間反復毒性 （1000）	雄 2630 雌 2240	1.0 0.9
サル 44 週間間反復毒性 (45)	雄 9330 雌 9840	3.6 3.8
ラットがん原性 （100）	雄 1440 雌 1970	0.6 0.8
ハムスターがん原性 （100）	雄 2850 雌 2500	1.1 1.0
ハムスター胚胎児発生毒性 （1000）	1680	0.7
ウサギ胚胎児発生毒性 （200）	780	0.3

a): 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（CMR_168_Pop_PK2）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 CCX168-M1 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 2566 ng•hr/mL と比較した。

2.6.6.9 考察及び結論

CCX168 の安全性薬理試験、単回投与毒性試験、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、免疫毒性試験及び光毒性試験を実施した。

In vivo 安全性薬理試験として、CCX168 を最大 100 mg/kg/日でラットに投与し、神経薬理学的試験、腎機能試験、肺機能試験を実施した。また、心血管系への影響に関して *in vitro* hERG 試験及びテレメトリー装置を埋め込んだ覚醒カニクイザルで最大 50 mg/kg/日まで評価した結果、影響は認められなかった（2.6.2.4）。

単回投与毒性試験として、CCX168 をラットに 100 mg/kg/日まで、サルに 120 mg/kg/日まで投与しても特記すべき影響は認められなかった。GLP 適用の反復投与毒性試験をラットで最長 26 週間、カニクイザルで最長 44 週間反復投与により実施した。ラットに 200 mg/kg/日まで、サルに 45 mg/kg/日まで反復投与した結果、CCX168 の忍容性は良好であった。これらの投与量は各動物種において PEG-400/Kolliphor HS-15 [■■■■, v/v]の媒体を用いて、最適化した被験液によって経口投与後の全身最大曝露が得られる成績に基づいて設定した。

ヒトの主要代謝物である CCX168-M1 は、ヒト血漿中の放射能曝露量に基づくと約 12%存在した（CL004_168_MetID）。CCX168-M1 は反復投与毒性試験において定量され、ラット、ハムスター及びサル毒性試験において臨床曝露量を超える比較的高濃度の CCX168-M1 が血漿中に認められた。ヒトでの■■■■■代謝物である CCX168-■■（不純物A*）は、重要なラット、ハムスター及びサル反復投与毒性試験並びにハムスター及びウサギ胚胎児発生毒性試験における血漿を用いて測定されている。これらの毒性試験において CCX168-■■ の濃度はおおむね CCX168-M1 よりも低かった。また、CCX168-■■ は *in vitro* 下で、ラット肝 S9 分画と CCX168 とのインキュベーションにより生じ、*in vitro* 試験での比較により、血漿中の CCX168 に対する CCX168-■■ の比率は約 0.002～0.2%と算出される（PC0488_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

＊新薬承認情報提供時に置き換え

て、サルでは媒体関連の消化器症状が、ラットでは 100 mg/kg/日以上で臨床検査パラメータの軽微な影響が認められたが、その程度、回復性、その他に関連する臨床検査パラメータ及び病理学的所見を伴っていなかったことから、毒性学的な意義は乏しいと考えた。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無毒性量はラットで 200 mg/kg/日、サルで 30/45 mg/kg/日であった。

CCX168 のハムスター13 週間反復投与毒性試験において、投与量に相関した血清中の中性脂肪の高値が認められた（対照群に比して 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、中性脂肪は 4 週間の休薬により正常値に回復し、関連する剖検所見及び病理組織学的所見を伴っていないことから、毒性とは判断しなかった。C5a 受容体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が [6), 7)]、ハムスター13 週間反復投与毒性試験における中性脂肪の高値は可逆性の変化であり、肝臓における病理組織学的な変化も認められなかった（PC0677_168）。

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）及び *in vivo* でのラット骨髄小核試験を実施した。また、不純物について *in silico* 変異原性評価を行った。いずれの試験においても CCX168 の安全性に懸念はなかった。ヒトでの[redacted]代謝物である CCX168-[redacted]（不純物A*）及び合成中間体 不純物F* について細菌を用いる復帰突然変異試験により評価した。両化合物ともに代謝活性化系の有無にかかわらず、すべての試験菌株で変異原性を示さなかった（PC0719_168、PC0729_168）。

ラット及びハムスターの 2 年間がん原性試験において、100 mg/kg/日までの投与量で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 [1), 2), 3)]、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、甲状腺 C 細胞腺腫の発生率に統計学的有意差は認められなかった。以上から 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）。

CCX168 を交配前及び交配期間を通じてハムスターに投与した受胎能試験及び初期胚発生に関する試験において、無毒性量は 1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）であった（PC0670_168）。胚胎児発生に関する試験では、ウサギへの 200 mg/kg/回までの 1 日 1 回投与において及びハムスターへの 500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与において催奇形性を含め胎児に対する毒性は認められなかった（PC0671_168、PC0672_168）。ウサギの 200 mg/kg/日群で便量減少、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

削痩、赤色娩出物が認められ、流産増加を含む母動物毒性が認められた。ハムスターの出生前及び出生後の発生に関する試験において、母動物の一般毒性及び生殖機能並びに F1 出生児の生存、発育及び生殖機能に対する無毒性量はいずれも最高用量である 1000 mg/kg/日（500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与）であった（PC0673_168）。

CCX168 の薬理学的評価の適切動物種であるサルを用いた 44 週間反復投与毒性試験において、白血球パラメータのモニタリング及び免疫系組織の病理学的評価に加えて、T 細胞依存性抗体産生応答及びリンパ球サブセット解析を行った。また、KLH 抗原で免疫したときの IgG 及び IgM 抗体産生に及ぼす CCX168 の影響について、SD ラット 13 週間反復投与毒性試験及び Fisher ラット 4 週間反復投与免疫毒性試験にて 100 mg/kg/日までの投与量で評価した。CCX168 はラット及びサルに対して T 細胞依存性抗体産生応答及びリンパ球サブセットに影響しなかった（PC0654_168、PC0496_168)。

CCX168 は 290～370 nm の間の光吸収を有し、最大となるモル吸光係数は 290 nm における 2989 L mol^{-1} cm^{-1} であった。CCX168 の *in vitro* 光毒性試験として Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いて紫外線照射の有無の条件下で生存性を評価した。培養液での溶解限界である 10 µg/mL まで曝露した結果、CCX168 に光毒性の懸念はなかった（PC0663_168)。

CCX168 の合成の過程で生成する潜在的不純物及び実際の不純物について *in silico* での変異原性評価を ICH M7(R1)ガイドライン [4] に従って実施した（PC0678_168_b、PC0679_168、PC714_168、PC0730_168）。10 年超から一生涯までの投与期間の TTC に基づき、潜在的不純物について適切な管理戦略が設定されている（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（2.3.S.3.2 MF）。

以上、臨床曝露量を超える曝露条件下でラット、ハムスター及びサルを用いて毒性評価を行い、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 26 週間試験での軽微な臨床検査パラメータへの影響を除いて免疫学的、臨床学的、解剖病理学的パラメータにおいて毒性は認められなかった。原薬中のすべての不純物はラット、ハムスター及びサル反復投与毒性試験において評価した。

ラット、ハムスター及びサルの重要な慢性毒性試験（ラット 26 週間、ハムスター13 週間及びサル 44 週間反復投与毒性試験）の無毒性量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 回服用時の PK データとの比較による安全マージンを（表 2.6.6.9-1）に示す。慢性毒性試験の曝露マージンはハムスターで 4.8 倍、サルで 4.6 倍、ラットで 15 倍であった。ウサギ及びハムスターの胚胎児発生に対する無毒性量における曝露マージンは 0.6～5.3 倍であった（表 2.6.6.9-2）。ラットにおいて約 100 mg/kg/日、サルにおいて約 45～50 mg/kg/日では CCX168 の吸収飽和が認められた（2.6.7.3）。しかしながら、反復投与毒性試験の無毒性用量における曝露マージンから CCX168 の非臨床安全性の評価は十分になされていると考える。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.6.9-1　　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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ について臨床投与量（30 mg を 1 日 2 回服用）での曝露量と比較

Duration, 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 CCX1101 Day 7 [b]**	**Margin Relative to CCX168-M1 in 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.)	31700 / 33400	2630 / 2240	≤17	≤2.7	≤4.8	≤1.0
26-week, rat (200: 100 b.i.d.)	82700 / 106000	7090 / 3780	≤53	≤7.2	≤15	≤2.8
44-week, monkey (30/45: 15/22.5 b.i.d)	26400 / 32200	9330 / 9840	≤16	≤10	≤4.6	≤3.8

[a] 投与期間末期における AUC 値

[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 の 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] CCX-168 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。

表 2.6.6.9-2　胚胎児発生に関する試験における CCX168 及び CCX168-M1 の平均 $AUC_{0\text{-}24hr}$ について臨床投与量（30 mg を 1 日 2 回服用）での曝露量と比較

Species (Developmental NOAEL, mg/kg)	**CCX168 $AUC_{0\text{-}24hr}$ in Females (ng•hr/mL)[a]**	**CCX168-M1 $AUC_{0\text{-}24hr}$ in Females (ng•hr/mL)[a]**	**Margin Relative to CCX168 inCCX1101 Day 7 [b]**	**Margin Relative to CCX168-M1 in 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]**
Hamster (1000: 500 b.i.d.)	36400	1680	≤18	≤1.7	≤5.3	≤0.66
Rabbit (200)	4180	780	≤2.1	≤0.80	≤0.60	≤0.30

[a] 投与期間末期における AUC 値

[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 の 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] CCX-168 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。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献

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

2) 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.

3) 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.

4) 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，厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知，薬生薬審発 0627 第 1 号（2018 年 6 月 27 日）

5) FDA Guidance for Industry: Assessment of Abuse Potential of Drugs. Center for Drug Evaluation and Research, January 2017.

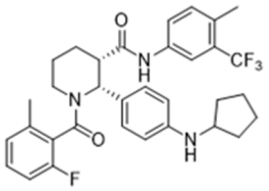
6) Bavia L, Castro IA, Cogliati B, Dettoni JB, Alves VAF, Isaac L. Complement C5 controls liver lipid profile, promotes liver homeostasis and inflammation in C57BL/6 genetic background. Immunology 2016, 221(7): 822-832.

7) 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.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：一覧表 10
2.6.7.3 トキシコキネティクス：試験成績の一覧 12
2.6.7.4 毒性試験：使用ロット 23
2.6.7.5 単回投与毒性試験 27
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 28
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 29
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 50
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 57
2.6.7.10 がん原性試験 59
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 81
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 82
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚胎児発生に関する試験 84
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 89
2.6.7.15 新生児を用いた試験 93
2.6.7.16 局所刺激性試験 93
2.6.7.17 その他の毒性試験 94

化合物一覧

略号・一般名	化学名	構造式	由来
CCX168 (Avacopan)	(2*R*,3*S*)-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
CCX168-[redacted] (不純物A*)			代謝物 不純物

＊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
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody	抗好中球細胞質抗体
AUC	Area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	Area under the curve from time 0 to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
b.i.d., BID	Twice per day	1 日 2 回投与
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限未満
C_{max}	Maximum (maximal) plasma concentration	最大（最高）血漿中濃度
DL	Day of lactation	哺育日
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DS	Day of study	試験日
ECG	Electrocardiogram	心電図
GD	Gestational day	妊娠日
GLP	Good laboratory practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GS	Golden Syrian	—
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
hr	Hour	時間
ICH	The International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
kg	Kilogram	キログラム
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
MEC	Molar extinction coefficient	モル吸光係数
mg	Milligram	ミリグラム
mL	Milliliter	ミリリットル
NA	Not applicable	該当なし
NCE	Normochromatic erythrocyte	正染赤血球
nc	Not calculated	算出なし
nd	Not done	未実施
NZW	New Zealand White	−
ng	Nanogram	ナノグラム
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
PCE	Polychromatic erythrocyte	多染赤血球
PEG-400	Polyethylene glycol 400	ポリエチレングリコール 400
PK	Pharmacokinetic(s)	ファーマコキネティクス
q.d.	Once per day	1 日 1 回投与
RRT	Relative retention time	相対保持時間
RSG	Relative suspension growth	相対浮遊細胞増殖率
SD	Sprague-Dawley	−
TDAR	T cell dependent antibody reaction	T 細胞依存性抗体産生応答
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
µg	Microgram	マイクログラム

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Overview of Toxicology Studies						**Test Article:** CCX168	
Type of Study	**Species and Strain**	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)[a]**	**GLP Compliance**	**Testing Facility**	**Report Number***
Single-Dose Toxicity	Rat / Sprague-Dawley	Oral (gavage)	Single Dose	5, 25, 100	Yes (not including dose formulation analysis)	[redacted]	PC0381_168_a PC0381_168_b
Repeat-Dose Toxicity	Rat / Sprague-Dawley	Oral (gavage)	7 Days	30, 100 q.d.	No	ChemoCentryx, Inc.	PC0374_168 PC0374_168_a
Repeat-Dose Toxicity	Rat / Sprague-Dawley	Oral (gavage)	29 Days	5, 25, 100 q.d.	Yes	[redacted]	PC0384_168
Repeat-Dose Toxicity	Rat / Sprague-Dawley	Oral (gavage)	13 Weeks	3, 15, 100 q.d.	Yes	[redacted]	PC0356_168 PC0356_168_a PC0356_168_b
Repeat-Dose Toxicity	Rat / Sprague-Dawley	Oral (gavage)	26 Weeks	5, 15, 100 q.d.; 200 (100 b.i.d.)	Yes	[redacted]	PC0655_168
Repeat-Dose Toxicity	Hamster / Golden Syrian	Oral (gavage)	7 Days	10, 100, 200 q.d.; 100, 200, 600 (50, 100, 300 b.i.d.)	No	[redacted]	PC0657_168

Overview of Toxicology Studies						**Test Article:** CCX168	
Type of Study	**Species and Strain**	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)[a]**	**GLP Compliance**	**Testing Facility**	**Report Number***
Repeat-Dose Toxicity	Hamster / Golden Syrian	Oral (gavage)	13 Weeks	10, 30, 100 q.d.; 1000 (500 b.i.d.)	Yes	[redacted]	PC0677_168 PC0677_168_a
Repeat-Dose Toxicity	Monkey / Cynomolgus *Macaca. fascicularis*	Nasogastric intubation	Phases 1-3: 4 days of dosing; Phase 4: 2 days of dosing	Phases 1- 3: 3, 50, 65 q.d. Phase 4: 80, 120 q.d.	No	[redacted]	PC0383_168_a PC0383_168_b
Repeat-Dose Toxicity	Monkey / Cynomolgus *Macaca. fascicularis*	Nasogastric intubation	29 Days	5, 15, 50 q.d.	Yes	[redacted]	PC0385_168
Repeat-Dose Toxicity	Monkey / Cynomolgus *Macaca. fascicularis*	Oral (gavage) / Nasogastric intubation	13/20 Weeks Dosing procedure changed Week 6 to enhance exposure	5, 15, 30 q.d.	Yes	[redacted]	PC0357_168 PC0357_168_a
Repeat-Dose Toxicity	Monkey / Cynomolgus *Macaca. fascicularis*	Nasogastric intubation / Oral (gavage)	39/44 Weeks Dosing procedure changed from nasogastric to oral gavage Week 5 Dose volumes were increased Week 26	5/7.25, 15/22.5 q.d.; 30/45 (15/22.5 b.i.d.)	Yes	[redacted]	PC0654_168

Overview of Toxicology Studies						**Test Article:** CCX168	
Type of Study	**Species and Strain**	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)[a]**	**GLP Compliance**	**Testing Facility**	**Report Number***
Genotoxicity: Bacterial Reverse Mutation Assay	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E. coli:* WP2*uvr*A	*In vitro*	52 ± 4 hours ± S9	Up to 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	PC0378_168
Genotoxicity: Mouse Lymphoma assay	Mouse Lymphoma: L5178Y	*In vitro*	4 hours w/ or w/o S9, 24-hours w/o S9	Up to 1000 µg/mL (poor solubility ≥500 µg/mL)	Yes	[redacted]	PC0379_168
Genotoxicity: Bone Marrow Micronucleus	Rat / Sprague-Dawley	Oral (gavage)	2 Days (M)	500, 1000, 2000 q.d.	Yes	[redacted]	PC0320_168
2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study	Rat / Sprague-Dawley	Oral (gavage)	Male: 97 Weeks, Female: 92 Weeks	10, 30, 100 q.d.	Yes	[redacted]	PC0675_168
2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study	Hamster / Golden Syrian	Oral (gavage)	Male: 98 Weeks, Female: 92 Weeks	10, 30, 100 q.d.	Yes	[redacted]	PC0674_168
Tolerability and Toxicokinetics	Hamster / Golden Syrian	Oral (gavage)	1 Day for non-pregnant animals; Gestation Days 6-12 for pregnant animals	50, 100, 300 q.d.; 100, 200 (50, 100 b.i.d.); 0 (PEG-400 /Kolliphor vehicle)	No	[redacted]	PC0648_168

Overview of Toxicology Studies						**Test Article:** CCX168	
Type of Study	**Species and Strain**	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)[a]**	**GLP Compliance**	**Testing Facility**	**Report Number***
Reproductive and Development Toxicity – Fertility and Early Development (Segment I)	Hamster / Golden Syrian	Oral (gavage)	28/15 (M/F)	10, 30, 100 q.d.; 1000 (500 b.i.d.)	Yes	[redacted]	PC0670_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II)	Hamster / Golden Syrian	Oral (gavage)	Gestation Days 6-12	10, 30, 100 q.d.; 200, 1000 (100, 500 b.i.d.)	Yes	[redacted]	PC0667_168
Embryo-Fetal Development (Segment II)	Hamster / Golden Syrian	Oral (gavage)	Gestation Days 6-12	10, 30, 100 q.d.; 1000 (500 b.i.d.)	Yes	[redacted]	PC0671_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II)	Rabbit / New Zealand White	Oral (gavage)	Gestation Days 6-18	10, 30, 100, 200, 300, 1000 q.d.; 100 (50 b.i.d.)	Yes	[redacted]c.	PC0666_168
Embryo-Fetal Development (Segment II)	Rabbit / New Zealand White	Oral (gavage)	Gestation Days 6-18	10, 30, 200 q.d.	Yes	[redacted]	PC0672_168

Overview of Toxicology Studies						**Test Article:** CCX168	
Type of Study	**Species and Strain**	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)[a]**	**GLP Compliance**	**Testing Facility**	**Report Number***
Pre- and Postnatal Development (Segment III)	Hamster / Golden Syrian	Oral (gavage)	Gestation Day 6 through post-partum Day 20	10, 30, 100 q.d.; 1000 (500 b.i.d.)	Yes	[redacted]	PC0673_168
Other Toxicity Studies: Immunotoxicity	Rat / Fisher	Oral (gavage)	28 Days	3, 15, 100 q.d.	Yes	[redacted]	PC0496_168
Other Toxicity Studies: Phototoxicity	Balb/ c Mouse Fibroblast 3T3 cells	*In vitro*	NA	Up to 10.0 µg/mL	Yes	[redacted]	PC0663_168
Ultraviolet and Visible Light Absorption (290 to 700 nm) Profile	NA	NA	NA	NA	No	[redacted]	PC0664_168
Other: Genotoxicity	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535,TA1537 *E. coli:*WP2*uvr*A	*In vitro*	48 to 72 hours ± S9	Up to 5000 µg/plate[b]	Yes	[redacted]	PC0719_168
Other: Genotoxicity	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535,TA1537 *E. coli*:WP2*uvr*A	*In vitro*	48 to 72 hours ± S9	Up to 5000 µg/plate[c]	Yes	[redacted]	PC0729_168
In Silico Mutagenicity Evaluation	NA	NA	NA	NA	No	[redacted]	PC0678_168_b
In Silico Mutagenicity Evaluation	NA	NA	NA	NA	No	[redacted]	PC0679_168

Overview of Toxicology Studies						**Test Article:** CCX168	
Type of Study	**Species and Strain**	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)[a]**	**GLP Compliance**	**Testing Facility**	**Report Number***
In Silico Mutagenicity Evaluation	NA	NA	NA	NA	No	[redacted]	PC0714_168
In Silico Mutagenicity Evaluation	NA	NA	NA	NA	No	[redacted]	PC0730_168

[a] The underlined values represent the NOAEL for each study. For the Segment II embryo-fetal studies, the developmental NOAEL is underlined.
[b] Test article: 不純物A*
[c] Test article: 不純物F*
*Replicate report numbers with different letter designations at the end refer to the main study report and supplementary study information, such as original or revised TK reports or revised pathology reports

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.2 トキシコキネティクス：一覧表

Overview of Toxicokinetics Studies			**Test Article:** CCX168		
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Doses (mg/kg/day)**	**GLP Compliance**	**Report Number***
Two-Day PK Study	Rat, acute	Oral (gavage)	500, 1000, 2000 q.d.	No	PC0637_168
Repeat-Dose Toxicity	Rat, 7 days	Oral (gavage)	30, 100 q.d.	No	PC0374_168 PC0374_168_a
Repeat-Dose Toxicity	Rat, 29 days	Oral (gavage)	5, 25, 100 q.d.	Yes	PC0384_168
Repeat-Dose Toxicity	Rat, 13 weeks	Oral (gavage)	3, 15, 100 q.d.	Yes	PC0356_168
Repeat-Dose Toxicity	Rat, 26 weeks	Oral (gavage)	5, 15, 100 q.d.; 200 (100 b.i.d)	Yes	PC0655_168
Repeat-Dose Toxicity	Hamster, 7 days	Oral (gavage)	10, 100, 200 q.d.; 100, 200, 600 (50, 100, 300 b.i.d.)	No	PC0657_168
Repeat-Dose Toxicity	Hamster, 13 weeks	Oral (gavage)	10, 30, 100 q.d.; 1000 (500 b.i.d.)	Yes	PC0677_168_a
Repeat-Dose Toxicity	Monkey, 2 or 4 days	Oral (nasogastric)	3, 50, 65, 80, 120 q.d.	No	PC0383_168_b
Repeat-Dose Toxicity	Monkey, 29 days	Oral (nasogastric)	5, 15, 50 q.d.	Yes	PC0385_168
Repeat-Dose Toxicity	Monkey, 20 weeks	Oral (gavage and nasogastric)	5, 15, 30 q.d.	Yes	PC0357_168
Repeat-Dose Toxicity	Monkey, 44 weeks	Oral (gavage and nasogastric)	5/7.25, 15/22.5 q.d.; 30/45(15/22.5 b.i.d.)	Yes	PC0654_168
Carcinogenicity Study	Rat, 2 years	Oral (gavage)	10, 30, 100 q.d.	Yes	PC0675_168
Carcinogenicity Study	Hamster, 2 years	Oral (gavage)	10, 30, 100 q.d.	Yes	PC0674_168
Fertility and Early Development (Segment I)	Hamster	Oral (gavage)	10, 30, 100 q.d.; 1000 (500 b.i.d.)	Yes (not for male only toxicokinetic portion of study)	PC0670_168

Overview of Toxicokinetics Studies			**Test Article:** CCX168		
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Doses (mg/kg/day)**	**GLP Compliance**	**Report Number***
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II)	Hamster	Oral (gavage)	10, 30, 100 q.d.; 200, 1000 (100, 500 b.i.d.)	Yes	PC0667_168
Embryo-Fetal Development (Segment II)	Hamster	Oral (gavage)	10, 30, 100 q.d.; 1000 (500 b.i.d.)	Yes	PC0671_168
Pharmacokinetic and Formulation Tolerability	Rabbit	Oral (gavage)	50, 100, 200, 300, 1000 q.d.	No	PC0203_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II)	Rabbit	Oral (gavage)	10, 30, 100, 200, 300, 1000 q.d.; 100 (50 b.i.d.)	Yes	PC0666_168
Embryo-Fetal Development (Segment II)	Rabbit	Oral (gavage)	10, 30, 200 q.d.	Yes	PC0672_168
Pre- and Postnatal Development (Segment III)	Hamster	Oral (gavage)	10, 30, 100 q.d.; 1000 (500 b.i.d.)	Yes	PC0673_168

*Replicate report numbers with different letter designations at the end refer to the main study report and supplementary study information, such as original or revised TK reports or revised pathology reports

2.6.7.3 トキシコキネティクス：試験成績の一覧

2.6.7.3A. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data; Rat

Overview of Toxicokinetics Data **Test Article:** CCX168

Species: Rat (Sprague-Dawley)

Study Type	Daily Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/ml) [a]		$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng•hr/ml) [a]		GLP Compliance	Report Number*
		Male	Female	Male	Female		
Two-day Dose Toxicokinetics	500	5060 (741)	-	95900 (13800)	-	No	PC0637_168
Two-day Dose Toxicokinetics	1000	4140 (589)	-	71200 (10900)	-	No	PC0637_168
Two-day Dose Toxicokinetics	2000	4290 (744)	-	68400 (9430)	-	No	PC0637_168
7-Day Dose Range-Finding Study	30	2010	2900	21300	25400	No	PC0374_168_a
7-Day Dose Range-Finding Study	100	4220	5630	45700	64700	No	PC0374_168_a
4-Week Repeat-Dose Study	5	739	427	5680	3800	Yes	PC0384_168
4-Week Repeat-Dose Study	25	2520	2640	26300	24600	Yes	PC0384_168
4-Week Repeat-Dose Study	100	3830	5090	50000	67200	Yes	PC0384_168
13-Week Repeat-Dose Study	3	320	402	3700	3800	Yes	PC0356_168
13-Week Repeat-Dose Study	15	2130	2420	18600	21600	Yes	PC0356_168
13-Week Repeat-Dose Study	100	3870 (517) [b]	10100 (877) [b]	56600 (9540) [b]	114000 (16700) [b]	Yes	PC0356_168

Overview of Toxicokinetics Data **Test Article:** CCX168

Species: Rat (Sprague-Dawley)

Study Type	Daily Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/ml) [a]		$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng•hr/ml) [a]		GLP Compliance	Report Number*
		Male	Female	Male	Female		
26-Week Repeat-Dose Study	5	1070 (138)	1190 (45.4)	9780 (1490)	9360 (403)	Yes	PC0655_168
26-Week Repeat-Dose Study	15	4000 (292)	3650 (67.2)	29800 (1690)	32300 (1100)	Yes	PC0655_168
26-Week Repeat-Dose Study	100	5430 (177)	11500 (198)	60400 (2420)	85900 (2500)	Yes	PC0655_168
26-Week Repeat-Dose Study	200 (100 b.i.d.)	6100 (545)	7370 (214)	82700 (7090)	106000 (3780)	Yes	PC0655_168
2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study	10	1270 (36.7)	1670 (303)	11500 (445)	13600 (3670)	Yes	PC0675_168
2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study	30	2710 (97.7)	3310 (125)	25600 (1140)	33400 (1830)	Yes	PC0675_168
2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study	100	1890 (157)	2350 (346)	17400 (1440)	21400 (1970)	Yes	PC0675_168

[a] Toxicokinetic values at steady state

[b] Footnoted values in parentheses represent CCX168-M1 parameter values as determined in PC0487_168_a and are non-GLP; all other CCX168-M1 values in parentheses were measured under GLP conditions

* Replicate report numbers with different letter designations at the end refer to the main study report and supplementary study information, such as original or revised TK reports or revised pathology reports

2.6.7.3B. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data; Hamster

Overview of Toxicokinetics Data **Test Article:** CCX168

Species: Hamster (Golden Syrian)

Study Type	Daily Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/ml) [a]		$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng•hr/ml) [a]		GLP Compliance	Report Number
		Male	Female	Male	Female		
7-Day Dose Range-Finding Study, Phase 1, Day 7	100	1600 (130)	1500 (140)	14300 (2100)	19100 (2180)	No	PC0657_168
7-Day Dose Range-Finding Study, Phase 1, Day 7	200	1170 (130)	1290 (130)	16000 (1980)	19500 (2510)	No	PC0657_168
7-Day Dose Range-Finding Study, Phase 2, Day 7	100 (50 b.i.d.)	1880 (170)	1870 (170)	18100 (2200)	24000 (2880)	No	PC0657_168
7-Day Dose Range-Finding Study, Phase 2, Day 7	200 (100 b.i.d.)	1750 (220)	1300 (220)	23700 (3900)	20100 (3900)	No	PC0657_168
7-Day Dose Range-Finding Study, Phase 2, Day 7	600 (300 b.i.d.)	1200 (180)	1000 (220)	16600 (3000)	20700 (4050)	No	PC0657_168
13-Week Repeat-Dose Study	10	1000 (39.9)	1420 (35.1)	6280 (427)	6610 (352)	Yes	PC0677_168_a
13-Week Repeat-Dose Study	30	3060 (101)	4700 (112)	18000 (1300)	21400 (1170)	Yes	PC0677_168_a
13-Week Repeat-Dose Study	100	4650 (186)	4790 (159)	40600 (2600)	39200 (2350)	Yes	PC0677_168_a
13-Week Repeat-Dose Study	1000 (500 b.i.d.)	1800 (133)	1890 (110)	31700 (2630)	33400 (2240)	Yes	PC0677_168_a
2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study	10	689 (25.7)	458 (23.1)	5560 (363)	4290 (283)	Yes	PC0674_168

Overview of Toxicokinetics Data **Test Article:** CCX168

Species: Hamster (Golden Syrian)

Study Type	Daily Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/ml) [a]		$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng•hr/ml) [a]		GLP Compliance	Report Number
		Male	Female	Male	Female		
2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study	30	1780 (94.1)	1820 (118)	21600 (1550)	24500 (1750)	Yes	PC0674_168
2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study	100	5650 (173)	3540 (175)	42000 (2850)	35600 (2500)	Yes	PC0674_168

a Values in parentheses represent CCX168-M1 parameter values

2.6.7.3C. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data; Monkey

Overview of Toxicokinetic Data **Test Article:** CCX168

Species: Monkey (Cynomolgus)

Study Type	Daily Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/ml) [a]		$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng•hr/ml) [a]		Study Duration	GLP Compliance	Report Number
		Male	Female	Male	Female			
4/2-Day Dose Range-Finding Study Fed	3	168	136	1540	910	4 Days	No	PC0383_168_b
4/2-Day Dose Range-Finding Study Fasted	3	225	85.8	1270	710	4 Days	No	PC0383_168_b
4/2-Day Dose Range-Finding Study Fed	50	3220	753	29300	7200	4 Days	No	PC0383_168_b
4/2-Day Dose Range-Finding Study Fasted	50	3160	1150	29400	5690	4 Days	No	PC0383_168_b
4/2-Day Dose Range-Finding Study Fed	65	2360	1570	16200	7230	4 Days	No	PC0383_168_b
4/2-Day Dose Range-Finding Study Fasted	65	4150	592	38400	3630	4 Days	No	PC0383_168_b
4/2-Day Dose Range-Finding Study Fed	80	3560	598	44300	5100	2 Days	No	PC0383_168_b

Overview of Toxicokinetic Data **Test Article:** CCX168

Species: Monkey (Cynomolgus)

Study Type	Daily Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/ml) [a]		$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng•hr/ml) [a]		Study Duration	GLP Compliance	Report Number
		Male	Female	Male	Female			
4/2-Day Dose Range-Finding Study Fed	120	2780	869	24700	5070	2 Days	No	PC0383_168_b
4-Week Repeat-Dose Study	5	444	151	2350	1020	29 Days	Yes	PC0385_168
4-Week Repeat-Dose Study	15	707	1230	5560	8970	29 Days	Yes	PC0385_168
4-Week Repeat-Dose Study	50	682	334	6830	2540	29 Days	Yes	PC0385_168
20-Week Repeat-Dose Study	5	384	245	2840	1930	20 Weeks	Yes	PC0357_168
20-Week Repeat-Dose Study	15	1530 (525) [a]	1850 (483) [a]	13400 (7260) [a]	18400 (7500) [a]	20 Weeks	Yes	PC0357_168
20-Week Repeat-Dose Study	30	1640 (573) [a]	1700 (549) [a]	15500 (7960) [a]	15200 (7420) [a]	20 Weeks	Yes	PC0357_168
44-Week Repeat-Dose Study	5/7.25	522 (213)	267 (140)	3930 (2540)	2880 (2070)	44 Weeks	Yes	PC0654_168
44-Week Repeat-Dose Study	15/22.5	1090 (363)	1710 (445)	13700 (5430)	19700 (6790)	44 Weeks	Yes	PC0654_168
44-Week Repeat-Dose Study	30/45 (15/22.5 b.i.d.)	2200 (538)	2470 (548)	26400 (9330)	32200 (9840)	44 Weeks	Yes	PC0654_168

a Numbers in parentheses represent CCX168-M1 parameter values (as determined in PC0487_168_a); non-GLP.

2.6.7.3D. Toxicokinetics; Overview of Toxicokinetics Data; Rat, Hamster and Monkey Compared to Human

	Overview of Toxicokinetics Data	Test Article: CCX168

Pivotal Toxicity Study Margins Compared to 30 mg b.i.d. in Humans

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 CCX1101 Day 7 [b]	Margin Relative to CCX168-M1 in 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 (500 mg/kg b.i.d.)	31700 / 33400	2630 / 2240	≤17	≤2.7	≤4.8	≤1.0
26-week rat (200: 100 b.i.d.)	82700 / 106000	7090 / 3780	≤53	≤7.2	≤15	≤2.8
44-week monkey (30/45: 15/22.5 b.i.d.)	26400 / 32200	9330 / 9840	≤16	≤10	≤4.6	≤3.8

[a] AUC values from end of treatment

[b] Human and animal pharmacokinetic data were used to derive anticipated exposure margins. In the 30 mg b.i.d. cohort D in clinical trial CCX1101, the Day 7 mean $AUC_{0\text{-}24hr}$ was 1991 ng•hr/mL for CCX168 and 978 ng•hr/mL for CCX168-M1, respectively, in healthy Caucasian subjects. The $AUC_{0\text{-}24hr}$ was derived from twice the calculated $AUC_{0\text{-}12hr}$ values.

[c] Based on the population PK analysis for ANCA–associated vasculitis patients given 30 mg BID, the projected CCX168 mean steady state $AUC_{0\text{-}24hr}$ was 6932 ng•hr/mL for CCX168 and 2566 ng•hr/mL for CCX168-M1, derived from twice the $AUC_{0\text{-}12hr}$ values (CMR_168_Pop_PK2).

2.6.7.3E. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data; Reproductive Toxicity Studies

	Overview of Toxicokinetics Data				**Test Article:** CCX168	
Species: Hamster						
Study Type	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**C_{max} (ng/ml) [a]**		**$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng•hr/ml) [a]**		**GLP Compliance**	**Report Number**
		Male	**Female**	**Male**	**Female**		
Fertility and Early Development (Segment I)	100	4710 (530)	-	39250 (6200)	-	Yes (not for TK)	PC0670_168
Fertility and Early Development (Segment I)	1000 (500 b.i.d.)	4140 (690)	-	47340 (7800)	-	Yes	PC0670_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II) GD12	200 (100 b.i.d.)	NA	4120[a] (117)	NA	50300[a] (2040)	Yes	PC0667_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II) GD12	1000 (500 b.i.d.)	NA	3670[a] (120)	NA	51900[a] (2240)	Yes	PC0667_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II) GD12	10	NA	591 (16.9)	NA	6670 (267)	Yes	PC0667_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II) GD12	30	NA	1840 (45.0)	NA	20400 (796)	Yes	PC0667_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II) GD12	100	NA	4250 (135)	NA	41400 (1570)	Yes	PC0667_168
Embryo-Fetal Development (Segment II) GD 12	10	NA	560 (12.6)	NA	5290 (204)	Yes	PC0671_168
Embryo-Fetal Development (Segment II) GD 12	30	NA	1840 (48.5)	NA	19600 (843)	Yes	PC0671_168

	Overview of Toxicokinetics Data				**Test Article:** CCX168	
Species: Hamster						
Study Type	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**C_{max} (ng/ml) [a]**		**$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng•hr/ml) [a]**		**GLP Compliance**	**Report Number**
		Male	**Female**	**Male**	**Female**		
Embryo-Fetal Development (Segment II) GD 12	100	NA	3620 (87.3)	NA	36600 (1610)	Yes	PC0671_168
Embryo-Fetal Development (Segment II) GD 12	1000 (500 b.i.d.)	NA	2150[a] (98.0)	NA	36400 (1680)	Yes	PC0671_168
Pre- and Postnatal Development (Segment III) DL 15	10	NA	783 (41.3)	NA	4910 (423)	Yes	PC0673_168
Pre- and Postnatal Development (Segment III) DL 15	30	NA	3950 (140)	NA	25300 (1650)	Yes	PC0673_168
Pre- and Postnatal Development (Segment III) DL 15	100	NA	4210 (202)	NA	43800 (2960)	Yes	PC0673_168
Pre- and Postnatal Development (Segment III) DL 15	1000 (500 b.i.d.)	NA	2400 (190)	NA	30900 (3260)	Yes	PC0673_168

NA = not applicable, GD= Day of gestation, DL= Day of lactation
[a] Numbers in parentheses represent CCX168-M1 parameter values

	Overview of Toxicokinetics Data					**Test Article:** CCX168
Species: Rabbit						
Study Type	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**C_{max} (ng/ml) [a]**		**$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng•hr/ml) [a]**		**GLP Compliance**	**Report Number**
		Male	**Female**	**Male**	**Female**		
PK and Formulation Tolerability	50	NA	603 (93.8)	NA	3950 (931)	No	PC0203_168
PK and Formulation Tolerability	100	NA	727 (146)	NA	4300 (1740)	No	PC0203_168
PK and Formulation Tolerability	200	NA	280 (39.6)	NA	3290 (642)	No	PC0203_168
PK and Formulation Tolerability	300	NA	422 (42.0)	NA	2880 (528)	No	PC0203_168
PK and Formulation Tolerability	1000	NA	144 (23.8)	NA	1800 (446)	No	PC0203_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II) GD18	10	NA	827 (40.2)	NA	6640 (572)	Yes	PC0666_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II) GD18 (Reduced Dose Volume)	10	NA	208 (19.8)	NA	1880 (286)	Yes	PC0666_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II) GD18	30	NA	1980 (105)	NA	23400 (1630)	Yes	PC0666_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II) GD18 (Reduced Dose Volume)	30	NA	347 (39.9)	NA	4620 (722)	Yes	PC0666_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II) GD18	100	NA	829 (62.9)	NA	11100 (1130)	Yes	PC0666_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II) GD18	200	NA	322 (46.7)	NA	4680 (736)	Yes	PC0666_168

	Overview of Toxicokinetics Data				**Test Article:** CCX168	
Species: Rabbit						
Study Type	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**C_{max} (ng/ml)[a]**		**$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng•hr/ml)[a]**		**GLP Compliance**	**Report Number**
		Male	**Female**	**Male**	**Female**		
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II) GD18	300	NA	491 (51.7)	NA	5690 (952)	Yes	PC0666_168
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development (Segment II) GD18	100 (50 b.i.d.)	NA	657 (61.3)	NA	9510 (1120)	Yes	PC0666_168
Embryo-Fetal Development (Segment II) GD18	10	NA	442 (35.7)	NA	2350 (364)	Yes	PC0672_168
Embryo-Fetal Development (Segment II) GD18	30	NA	729 (73.9)	NA	3990 (730)	Yes	PC0672_168
Embryo-Fetal Development (Segment II) GD18	200	NA	509 (65.1)	NA	4180 (780)	Yes	PC0672_168

NA = not applicable, GD= Day of gestation

[a] Numbers in parentheses represent CCX168-M1 parameter values

2.6.7.4 毒性試験：使用ロット

	Drug Substance	**Test Article:** CCX168	
Batch/Lot No.	**HPLC Purity (% AUC)**	**Specified Quantifiable Impurities** RRT [a] / (%)	**Report Number** [*]	**Type of Study**
[redacted]	[redacted]	([redacted]%) [b]	PC0203_168	Rabbit PK and Formulation Tolerability
[redacted]	[redacted]		PC0381_168_a PC0381_168_b	Rat Single-Dose Study
[redacted] [c]	[redacted]		PC0374_168, PC0374_168_a	Rat 7-Day Dose Range-Finding Study
[redacted]	[redacted]		PC0384_168	Rat 4-Week Repeat-Dose Study
[redacted] [c]	[redacted]		PC0356_168 PC0356_168_a PC0356_168_b	Rat 13-Week Repeat-Dose Study
[redacted]	[redacted]	[redacted] – [redacted] ([redacted]%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] – [redacted] ([redacted]%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] – [redacted] ([redacted]%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%) [redacted] ([redacted]%)	PC0655_168	Rat 26-Week Repeat-Dose Study
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%) [redacted] ([redacted]%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%) [redacted] ([redacted]%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%) [redacted] ([redacted]%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] – [redacted] ([redacted]%)	PC0637_168	Rat 2-Day PK Study

[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%)	PC0657_168	Hamster 7-Day Dose Range-Finding Study
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%) [redacted] ([redacted]%)	PC0677_168 PC0677_168_a	Hamster 13-Week Repeat-Dose Study
[redacted][c] [redacted][c]	[redacted]		PC0383_168_a PC0383_168_b	Monkey 4/2-Day Dose Range-Finding Study
[redacted][c]	[redacted]		PC0385_168	Monkey 4-Week Repeat-Dose Study
[redacted]	[redacted]	[redacted] – [redacted] ([redacted]%)	PC0357_168 PC0357_168_a	Monkey 20-Week Repeat-Dose Study
[redacted]	[redacted]	[redacted] – [redacted] ([redacted]%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] – [redacted] ([redacted]%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] – [redacted] ([redacted]%)		
[redacted][c]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%) [redacted] ([redacted]%)	PC0654_168	Monkey 44-Week Repeat-Dose Study
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%) [redacted] ([redacted]%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%) [redacted] ([redacted]%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%) [redacted] ([redacted]%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%) [redacted] ([redacted]%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%)	PC0378_168	Bacterial Reverse Mutation Assay *in vitro*
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%)	PC0379_168	Mouse Lymphoma Assay *in vitro*
[redacted]	[redacted]	[redacted] – [redacted] ([redacted]%)	PC0320_168	Rat Bone Marrow Micronucleus

[redacted]	[redacted]	[redacted] (%) [d] [redacted] (%)	PC0675_168	Rat Carcinogenicity Study
[redacted]	[redacted]	[redacted] (%) [d] [redacted] (%) (%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] (%) [d] [redacted] (%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] (%) [d] [redacted] (%)	PC0674_168	Hamster Carcinogenicity Study
[redacted]	[redacted]	[redacted] (%) [d] [redacted] (%) (%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] (%) [d] [redacted] (%)		
[redacted]	[redacted]	[redacted] – [redacted] (%)	PC0648_168	Hamster Tolerability and toxicokinetics
[redacted]	[redacted]	[redacted] (%) [redacted] (%)	PC0670_168	Hamster Fertility and Early Development
[redacted]	[redacted]	[redacted] (%) [redacted] (%)	PC0667_168	Hamster Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development
[redacted]	[redacted]	[redacted] (%) [redacted] (%)	PC0671_168	Hamster Embryo-Fetal Development
[redacted]	[redacted]	[redacted] (%) [redacted] (%)	PC0666_168	Rabbit Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development
[redacted]	[redacted]	[redacted] (%) [redacted] (%)	PC0672_168	Rabbit Embryo-Fetal Development
[redacted]	[redacted]	[redacted] (%) [redacted] (%)	PC0673_168	Hamster Pre- and Postnatal Development

[redacted][b]	[redacted] (retest)	< [redacted]%	PC0496_168	Rat Immunotoxicity
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%) [redacted] ([redacted]%)	PC0663_168	Phototoxicity 3T3 assay *in vitro*
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%) [redacted] ([redacted]%)	PC0664_168	Ultraviolet and Visible Light Absorption (290 to 700 nm)
[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted]%) [redacted] ([redacted]%)	PC0668_168	Solubility Assessment in 1% dimethylsulfoxide (DMSO)/ Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS) Buffer

[a] RRT: Relative Retention Time
[b] The RRT of the impurity was not specified in the certificate of analysis
[c] Individual purities either not reported or not quantifiable
[d] RRT: approximately [redacted]
[*] Replicate report numbers with different letter designations at the end refer to the main study report and supplementary study information, such as original or revised TK reports or revised pathology reports

2.6.7.5 単回投与毒性試験

						Test Article: CCX168	
						Location in CTD: 4.2.3.1.1	
Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Observed Maximum Non-lethal Dose (mg/kg)**	**Approximate Lethal Dose (mg/kg)**	**Noteworthy Findings**	**Report Number**
Rat / Sprague-Dawley	Oral gavage (PEG-400/ Kolliphor HS-15)	5, 25, 100	Male / Female (n = 5/group/sex)	100	Not established	No remarkable findings	PC0381_168_a PC0381_168_b

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

		Non-Pivotal Studies			Test Article: CCX168		
Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. Per Group**	**NOAEL (mg/kg)**	**Noteworthy Findings**	**Report Number**
Rat / Sprague-Dawley	Oral gavage (PEG-400/Kolliphor HS-15)	7 Days	30, 100	Male/Female (n = 5/sex/group)	100	No remarkable findings	PC0374_168 PC0374_168_a
Hamster / Golden Syrian	Oral gavage (PEG-400/Kolliphor HS-15)	7 Days	10, 100, 200 q.d.; 50, 100, 300 b.i.d.	Male/Female (n = 5/sex/group)	200	No remarkable findings	PC0657_168
Monkey / Cynomolgus	Oral nasogastric intubation (PEG-400/Kolliphor HS-15)	Phases 1-3: 4 Days of dosing; Phase 4: 2 days of dosing	Phases 1-3: 3, 50, 65 Phase 4: 80, 120	Phases 1-3: Male/Female (n = 1/sex) Phase 4: Male/Female (n = 2/sex)	120	No remarkable findings; exposure observed to plateau at or around 50 mg/kg	PC0383_168_a PC0383_168_b

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Rats with a 2-Week Recovery Phase

		Test Article: CCX168
Species/Strain: Rat / Sprague Dawley	**Duration of Dosing**: 4 weeks	**Report (Study) No.** PC0384_168 ([redacted]221)
Initial Age: 7 weeks old	**Duration of Recovery**: 2 weeks	**Location in CTD:** 4.2.3.2.1
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration**: Oral gavage	
	Vehicle Control Article: PEG-400/Kolliphor HS-15 ([redacted], v/v)	**GLP Compliance**: Yes
Special Features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		5		25		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	15	10	10	10	10	15	15
Number of Toxicokinetic Animals	3	3	10	10	10	10	10	10
Dosing Phase								
Toxicokinetics:								
Day 1								
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	3570	4330	18500	20700	50400	54900
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	423	443	1530	2110	4200	4190
Week 4								
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	5680	3800	26300	24600	50000	67200
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	739	427	2520	2640	3830	5090
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
Clinical Signs	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation (Prothrombin time)	18.3	18.9	18.1	19.1	19.5*	19.4	19.2*	18.9
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Urine Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity							Report (Study) No. PC0384_168 ([redacted]221) (cont.)	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		5		25		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. of Animals in Post Dose Evaluations	5	5	0	0	0	0	5	5
Noteworthy Findings: Post Dose Evaluations								
Hematology								
Day 15								
Reticulocyte (E3/µL)[b]	244.1	191.2	NA	NA	NA	NA	212.1	255.7*

- = No noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours post dose; BLQ = Below the lower limit of quantitation; C_{max} = Maximum (peak) observed drug concentration; GLP = Good Laboratory Practices; NA = Not applicable due to limited PK sampling in control animals.
* = Statistically significant ($p \leq 0.05$) based on actual data (not on percent difference).
[a] One male given 100 mg/kg/day was found dead on Day 9 of the dosing phase. No macroscopic observations or test article-related microscopic findings were observed. The death was not considered test article-related.
[b] A clear relationship between the increased reticulocyte count and prior treatment with CCX168 could not be established.

2.6.7.7B Repeat-Dose Toxicity: 13-Week General Toxicology and 4-Week T-Cell Dependent Antibody Production Study of CCX168 in Sprague-Dawley Rats Following Daily Oral Administration

		Test Article: CCX168
Species/Strain: Rat / Sprague-Dawley	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Report (Study) No.:** PC0356_168; PC0356_168_a; PC0356_168_b ([redacted]011)
Initial Age: Approximately 6 weeks of age	**Duration of Postdose/Recovery Period:** 4 weeks	**Location in CTD:** 4.2.3.2.2
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] (Groups 1-9) [redacted] 20[redacted] (Groups 10-14)	**Method of Administration:** Oral gavage (toxicology), intravenous bolus injections of KLH antigen on Days 8 and 22 (immunotoxicology)	**GLP Compliance:** Yes
Test Article Vehicle: PEG-400/Kolliphor HS-15 ([redacted], v/v)		
Immunosuppressant (Dexamethasone) Vehicle: 0.9% NaCl for injection, Phosphate Buffered Saline (pH 7.2 or 7.4), and endotoxin-free, sterile water.		
Special Features: Immunotoxicology		
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		15		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. of Toxicokinetic/KLH Animals	8	8	10	10	10	10	10	10
Toxicokinetics [a]:								
CCX168								
C_{max} (ng/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	340	371	1350	1360	4400	3930
Day 91	BLQ	BLQ	320	402	2130	2420	3870	10100
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)								
Day1	NA	NA	2730	2910	10100	12400	43800	52300
Day 91	NA	NA	3700	3800	18600	21600	56600	114000
CCX168-M1 [a]								
C_{max} (ng/mL)								
Day 91							517	877
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)								
Day 91							9540	16700
Toxicity:								
No. of Main Study Animals	17	17	12	12	12	12	17	17
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	1	0	0	0	1	0	1	0
Clinical Observations								
Salivation[b]	0/0	0/0	1/1	0/0	3/3	4/2	6/5	6/4

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		15		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. of Toxicokinetic/KLH Animals	8	8	10	10	10	10	10	10
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] CCX168-M1 plasma analyses were not measured under GLP and were filed separately from the main study report (PC0487_168_a).
[b] Number of times observed / total number of animals affected.

2.6.7.7.B Repeat-Dose Toxicity					**Report (Study) No.:** PC0356_168; PC0356_168_a; PC0356_168_b ([redacted]011) cont.			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		15		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. of Main Study Animals	17	17	12	12	12	12	17	17
Noteworthy Findings (cont.):								
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Immunotoxicology	The variability across study animals and lack of immunosuppressive activity in female dexamethasone positive controls did not allow for a definitive conclusion with respect to the effects of CCX168 upon T-cell antibody response (TDAR) to be made in this study.							
Post Dose Evaluations								
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		15		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Number of Animals Post Dose Evaluations	5	5	0	0	0	0	5	5
Noteworthy Findings: Post Dose Evaluations								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-

- = No noteworthy findings.
NA = Not applicable due to limited PK sampling in control animals.
BLQ = Below the lower limit of quantitation

2.6.7.7C Repeat-Dose Toxicity: 26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Rats with a 6-Week Recovery Phase

		Test Article: CCX168
Species/Strain: Rat / Sprague-Dawley	**Duration of Dosing**: 26 weeks	**Report (Study) No.** PC0655_168 ([redacted]673)
Initial Age: 6 to 7 weeks	**Duration of Recovery**: 6 weeks	**Location in CTD:** 4.2.3.2.3
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] (Males)	**Method of Administration**: Oral gavage	**GLP Compliance**: Yes
20[redacted] (Females)	**Vehicle Control Article**: PEG-400/Kolliphor HS-15 ([redacted], v/v)	
Special Features: none		
No Observed Adverse Effect Level: 200 mg/kg/day		

Daily Dose[a] (mg/kg)	0 (Control BID)	0 (Control BID)	5	5	15	15	100	100	0 (Control)	0 (Control)	200[a] (100 BID)	200[a] (100 BID)
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. of Toxicokinetic Animals	4	4	10	10	10	10	10	10	4	4	10	10
Toxicokinetics:												
CCX168												
Day 1												
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NA	NA	5270	5450	13400	15400	53200	52600	NA	NA	43600	32400
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	515	672	1780	1630	4980	3870	BLQ	BLQ	3120	2620
Week 3												
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	75900	64900
C_{max} (ng/mL)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	5180	4560
Week 26												
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NA	NA	9780	9360	29800	32300	60400	85900	NA	NA	82700	106000
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	1070	1190	4000	3650	5430	11500	BLQ	BLQ	6100	7370
CCX168-M1												
Day 1												
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NA	NA	409	323	649	934	1520	1720	NA	NA	2390	1350
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	34.5	44.7	115	65.6	95.9	130	BLQ	BLQ	206	85.7
Week 3												
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	5570	3170
C_{max} (ng/mL)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	433	163
Week 26												
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NA	NA	1490	403	1690	1100	2420	2500	NA	NA	7090	3780
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	138	45.4	292	67.2	177	198	BLQ	BLQ	545	214

2.6.7.7C Repeat-Dose Toxicity									**Report (Study) No.** PC0655_168 ([redacted]673) (cont.)			
Dose[a] (mg/kg)	0 (Control BID)	0 (Control BID)	5	5	15	15	100	100	0 (Control)	0 (Control)	200[a] (100 BID)	200[a] (100 BID)
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. of Main Study Animals	25	25	20	20	20	20	25	25	20	20	25	25
Toxicokinetics (cont.):												
No. of Toxicokinetic Animals	4	4	10	10	10	10	10	10	4	4	10	10
CCX168-[redacted]												
Day 1												
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	178	263	847	1010	4890	5550	NA	NA	1910	2810
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	19.3	27.8	61.6	85.8	368	377	BLQ	BLQ	159	176
Week 3												
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	4220	6040
C_{max} (ng/mL)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	248	352
Week 26												
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	339	666	2120	3540	5580	14700	NA	NA	6280	14600
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	34.0	54.2	132	232	483	888	BLQ	BLQ	481	697
Noteworthy Findings:												
Died or Sacrificed Moribund	0	1[b]	0	1[b]	0	1[b]	0	1[b]	0	1[b]	1[b]	0
Clinical Observations[c]												
Excretion; feces, nonformed; group observation												
Number of Observations[c]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number Affected	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Excretion; feces, nonformed; individual observation												
Number of Observations[c]	27	6	5	8	8	7	13	4	5	7	13	8
Number Affected	12	6	5	6	7	7	11	4	5	7	12	8
Body Weight (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology												
Day 87												
Mean corpuscular volume (fL)	-	56.1	-	56.2	-	56.1	-	55.3	-	56.1	-	54.8*†
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	-	18.8	-	18.8	-	18.8	-	18.6	-	18.8	-	18.3
Absolute lymphocyte	8.05	5.10	7.87	5.16	7.56	5.90	9.42*†	6.55*	7.85	5.93	9.28*†	6.24*
White blood cell (E3/µL)	-	6.69	-	6.68	-	7.70	-	8.14*	-	7.48	-	7.67

Hematology (continued)												
Day 184												
Mean corpuscular volume (fL)	-	57.4	-	57.7	-	57.6	-	56.7	-	57.3	-	55.6*†
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	-	18.2	-	18.3	-	18.3	-	18.1	-	18.2	-	17.7*†
Absolute lymphocyte	5.44	3.83	5.15	3.18	5.50	3.90	6.69*†	4.15	4.86	3.71	6.55*†	4.74*†
White blood cell (E3/µL)	-	5.28	-	4.59	-	5.10	-	5.56	-	5.02	-	6.20*†
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry												
Day 87												
Cholesterol (mg/dL)	101	-	105	-	103	-	93	-	105	-	84*†	-
Alanine Aminotransferase (U/L)	-	54	-	28*	-	40	-	33*	-	34*	-	56†
Calcium (mg/dL)	-	11.9	-	12.1*	-	12.0	-	12.0†	-	12.2*	-	11.8†
Day 184												
Cholesterol (mg/dL)	107	-	106	-	106	-	94*	-	105	-	87*†	-
Alanine Aminotransferase (U/L)	-	46	-	49	-	40	-	43	-	35	-	68*†
Calcium (mg/dL)	-	12.1	-	12.2	-	11.9	-	11.8*†	-	12.0	-	11.7*†
Urinalysis												
Day 184												
Urine Volume (mL)	14.2	-	15.2	-	18.2	-	14.4	-	15.0	-	20.0*†	-
Day 184												
Urine Volume (mL)	13.6	-	13.2	-	13.9	-	13.5	-	12.7	-	17.3*†	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7C Repeat Dose Toxicity

Report (Study) No. PC0655_168 ([redacted]673) (Cont.)

Daily Dose[a] (mg/kg)	0 (Control BID)	0 (Control BID)	5	5	15	15	100	100	0 (Control)	0 (Control)	200[a] (100 BID)	200[a] (100 BID)
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. of Animals Post dose Evaluation	5	5	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5

Noteworthy Findings Post Dose Evaluation Phase : None

- = No noteworthy findings; BID = b.i.d. twice daily; BLQ = Below the lower limit of quantitation; nd = Not done; NA = Not applicable due to limited PK sampling in control animals
* = Statistically significant ($p \leq 0.05$) when compared to Group 1;

† = Statistically significant ($p \leq 0.05$) when compared to Group 2.

[a] Animals in Groups 1 and 6 were dosed twice daily, with approximately 8 hours between each dose. Animals in Groups 2, 3, 4, and 5 were dosed once daily at the same time as the first daily dose for animals in Groups 1 and 6.

[b] One male given 200 mg/kg/day and one female given 15 mg/kg/day died at an unscheduled interval (Day 87 of the dosing phase) due to complications related to the blood collection procedure. The unscheduled deaths of two females, one from each control group (Days 166 and 160 of the dosing phase), and one female given 5 mg/kg/day (Day 9 of the dosing phase) were attributed to a reflux/inspiration of gavage material into the trachea. The cause of death for one female given 100 mg/kg/day was undetermined. None of these deaths were considered CCX168-related as the only unexplained death was not dose dependent and there were no microscopic pathologic changes in the high dose animals.

[c] Clinical observations were considered related to the vehicle, Polyethylene glycol 400/Kolliphor HS-15 ([redacted], v/v). Polyethylene glycol is an osmotic laxative and is known to increase the incidence of non-formed feces in rats. If an observation was seen multiple times per day on the same animal, the observation was only counted once.

2.6.7.7D Repeat-Dose Toxicity: 13-Week Toxicity and Toxicokinetic Study of CCX168 by Oral Gavage in Hamsters with a 4-Week Recovery Period

			Test Article: CCX168
Species/Strain: Hamster / Golden Syrian		**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Report (Study) No.:** PC0677_168; PC0677_168_a ([redacted]980);
Initial Age: Approximately M – 89 days; F – 62 days		**Duration of Postdose/Recovery Period:** 4 weeks	**Location in CTD:** 4.2.3.2.4
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]		**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
Test Article Vehicle: PEG-400/Kolliphor HS-15([redacted], v/v)			
Special Features: none			
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day (500 BID) (males and females)			

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		100		0 (Control BID)		1000 (500 BID)	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Number of TK Animals	3	3	9	9	9	9	9	9	3	3	12	12
Toxicokinetics:												
CCX168												
C_{max} (ng/mL)												
Day 1	BLQ	BLQ	893	632	1940	1520	4340	3500	BLQ	BLQ	1230	1530
Day 29	BLQ	BLQ	925	807	4100	3170	4610	4980	BLQ	BLQ	2140	3100
Day 91	BLQ	BLQ	1000	1420	3060	4700	4650	4790	BLQ	BLQ	1800	1890
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)												
Day1	NA	NA	5220	4240	13400	12100	25400	29800	NA	NA	16900	24400
Day29	NA	NA	6510	5810	21400	16200	48300	46200	NA	NA	32500	35100
Day 91	NA	NA	6280	6610	18000	21400	40600	39200	NA	NA	31700	33400
CCX168-M1												
C_{max} (ng/mL)												
Day 1	BLQ	BLQ	34.5	22.9	80.7	50.6	90.4	122	BLQ	BLQ	49.0	102
Day 29	BLQ	BLQ	54.9	24.2	95.9	77.5	180	168	BLQ	BLQ	127	123
Day 91	BLQ	BLQ	39.9	35.1	101	112	186	159	BLQ	BLQ	133	110
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)												
Day1	NA	NA	319	230	936	849	1450	1730	NA	NA	944	1400
Day29	NA	NA	435	296	1370	1070	3210	2330	NA	NA	2510	2250
Day 91	NA	NA	427	352	1300	1170	2600	2350	NA	NA	2630	2240
CCX168-[redacted]												
C_{max} (ng/mL)												
Day 1	BLQ	BLQ	13.4	20.9	33.0	52.0	42.1	73.9	BLQ	BLQ	23.5	52.6
Day 29	BLQ	BLQ	18.2	29.3	49.9	84.0	69.6	190	BLQ	BLQ	46.4	126
Day 91	BLQ	BLQ	17.9	39.4	55.0	130	85.5	159	BLQ	BLQ	51.3	120

$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)												
Day1	NA	NA	136	233	371	732	608	1400	NA	NA	479	1020
Day29	NA	NA	173	377	526	1140	1150	2360	NA	NA	961	2190
Day 91	NA	NA	190	431	566	1260	998	2220	NA	NA	1010	2320
NA = Not applicable due to limited PK sampling in control animals BLQ = Below the lower limit of quantitation												

2.6.7.7D Repeat-Dose Toxicity									Report (Study) No. PC0677_168; PC0677_168_a ([redacted]980) cont.			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		100		0 (Control BID)		1000 (500 BID)	
Gender:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. of Main Study Animals	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Noteworthy Findings:												
Found Dead	-	-	1	-	-	2	-	-	-	-	-	-
Unscheduled Euthanasia	1	1	1	-	1	-	1	1	-	-	-	1
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-			-	-
Body Weight(%)[ab]	137.6 g	158.9 g	-1.2	-1.3	-0.4	-5.1	+2.0	+2.2	+7.2*	+9.9	+7.1*	+9.3
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-		-	-			-	
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry[a]												
Alanine Aminotransferase	49.1	70.7	-	-	-	-	-	-	48.2	105.2	+105.0*	-
Aspartate Aminotransferase	58.6	55.1	-	-	-	-	-	-	42.6	73.5	+45.7	-
Triglycerides[b]	61.1	83.5	+27.4	+18.8	+32.7	+10.0	+45.0**	+30.7*	74.5	102.9	+74.3**	+46.7**
Phosphorus[b]	4.99	5.49	-	-	-	-	-	-	5.84	5.31	+26.9**	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Liver[ab]												
Absolute Liver Weights	4.0151 g	4.9557 g	+0.3	-+4.0	+3.7	+6.7	+6.0	+13.1	+8.9	+14.3	+13.4**	+21.3**
Organ Weight to Body Weight Ratio (%)	2.9267	3.202	+1.1	+2.4	+4.0	+9.1	+5.7	+12.2**	+3.8	+2.4	+8.0	+9.4*
Organ Weight to Brain Weight Ratio (%)	369.338	449.188	+1.4	+4.8	+4.4	+5.5	+7.3	+14.4	+9.4	+13.6	+13.3*	+19.2*
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- = No noteworthy findings; BID = b.i.d. twice daily												

[a] For controls group means are shown. For treated groups, percent differences from single daily dose controls (Group 1) are shown. Statistical significance is based on actual data from the terminal sacrifice on Day 92 (not on the percent differences).

[b] Dunnett's or Dunn's Test * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$ compared to the single daily dose controls (Group 1) on Day 92

2.6.7.7D Repeat-Dose Toxicity									Report (Study) No.: PC0677_168; PC0677_168_a ([redacted]980) cont.			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		100		0 (Control BID)		1000 (500 BID)	
Gender:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. of Animals Post dose Evaluation	5	5	0	0	0	0	5		5	5	5	5
Post Dose Evaluation, Noteworthy Findings:												
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight(%)[ab]	144.8 g	166.3 g	N/A	N/A	N/A	N/A	-3.2	+4.9	+9.1*	-4.0	+9.8*	+2.0
Clinical Chemistry												
Alanine Aminotransferase [c]	71.4	145.5	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-	47.6	93.4	-	-
Aspartate Aminotransferase [c]	76.2	83.5	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-	61.4	77.6	-	-
Triglycerides [bc]	93.6	158.5	N/A	N/A	N/A	N/A	-		101.6	112.6	-	-
Phosphorus [bc]	6.20	6.60	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-	5.84	6.18	-	-
Organ Weights - Liver [ab]	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-	-	-	-	-

- = No noteworthy findings; BID = b.i.d. twice daily; N/A = Not applicable

[a] For controls group means are shown. For treated groups, percent differences from single daily dose controls (Group 1) are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[b] Dunnett's Test * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$ compared to the single daily dose controls (Group 1) on Day 113 or 120.

[c] Actual values.

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity: 4-Week Nasogastric Intubation Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Cynomolgus Monkeys with a 2-Week Recovery Phase

		Test Article: CCX168
Species/Strain: Monkeys/Cynomolgus (*M. fascicularis*)	**Duration of Dosing**: 4 weeks	**Report (Study) No.** PC0385_168 ([redacted]218)
Initial Age: 2 to 5 years	**Duration of Recovery**: 2 weeks	**Location in CTD:** 4.2.3.2.5
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration**: Nasogastric Intubation	
	Vehicle Control Article: PEG-400/Kolliphor HS-15 ([redacted], v/v)	**GLP Compliance**: Yes
Special Features: none		
No Observed Adverse Effect Level: 50 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		5		15		50	
Gender:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Number of Animals at Study Start	5	5	3	3	3	3	5	5
Toxicokinetics: CCX168 only								
Day 1								
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	1620	860	5250	6960	5250	6830
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	165	115	645	837	939	1310
Week 4								
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	2350	1020	5560	8970	6830	2540
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	444	151	707	1230	682	334
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	2[a]	0	0	0
Clinical Signs	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiographic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Urine Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity					**Report (Study) No.** PC0385_168 ([redacted]218) cont.			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		5		15		50	
Gender:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Post Dose Evaluations								
No. of Animals in Post Dose Evaluations	2	2	0	0	0	0	2	2
Noteworthy Findings in Post Dose Evaluations: None								

- = No noteworthy findings.
NA = Not applicable due to limited PK sampling in control animals
BLQ = Below the lower limit of quantitation
[a] On Day 3 of the dosing phase, a 15 mg/kg/day male died as a result of a dosing accident (gavage error: lung delivery). The animal was replaced. On Day 23 of the dosing phase, the replacement 15 mg/kg/day male was sacrificed in moribund condition, also because of a dosing accident (gavage error: lung delivery). Neither death was considered test article-related.

2.6.7.7F Repeat-Dose Toxicity: 20-Week General Toxicology Study of CCX168 in Cynomolgus Monkeys Following Daily Oral Administration

		Test Article: CCX168
Species/Strain: Cynomolgus monkey (*M. fascicularis*)	**Duration of Dosing:** 135 days	**Report (Study) No.:** PC0357_168; PC0357_168_a ([redacted]010)
Initial Age: Approx. 2 years, 4 months to 5 years, 11 months	**Duration of Postdose/Recovery Period:** 28 days	**Location in CTD:** 4.2.3.2.6
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (days 1-38) and Nasogastric intubation (days 39-135)	**GLP Compliance:** Yes
Vehicle: PEG-400/Kolliphor HS-15 ([redacted], v/v)		
Special Features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 30 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		5		15		30	
Gender:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Number of Toxicokinetic and Toxicity Animals	6	6	4	4	4	4	6	6
Toxicokinetics:								
CCX168								
C_{max} (ng/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	58.7	63.2	244	478	388	565
Week 7	BLQ	BLQ	330	267	1760	1400	1370	1460
Day 135	BLQ	BLQ	384	245	1530	1850	1640	1700
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)								
Day 1	NA	NA	424	355	1770	3450	2180	3370
Week 7	NA	NA	2020	1540	13060	13600	14600	14600
Day 135	NA	NA	2840	1930	13400	18400	15500	15200
CCX168-M1 [a]								
C_{max} (ng/mL)								
Day 135					525	483	573	549
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)								
Day 135					7260	7500	7960	7420
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Pressure	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiratory Rate	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7F Repeat-Dose Toxicity					Report (Study) No.: PC0357_168 ; PC0357_168_a ([redacted]010) cont.			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		5		15		30	
Gender:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Number of Toxicokinetic and Toxicity Animals	6	6	4	4	4	4	6	6
Noteworthy Findings (cont.)								
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-
No. Animals Post Dose Evaluations:	2	2	0	0	0	0	2	2
Post Dose Evaluations: Noteworthy Findings: none								

- = No noteworthy findings.
NA = Not applicable due to limited PK sampling in control animals
BLQ = Below the lower limit of quantitation

[a] CCX168-M1 bioanalytical and toxicokinetic analyses were non-GLP and filed as separate data sets to the GLP main report (PC0487_168_a).

2.6.7.7G Repeat-Dose Toxicity: 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 Recovery Phase

		Test Article: CCX168
Species/Strain: Cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*)	**Duration of Dosing**: 44 weeks	**Report (Study) No.** PC0654_168 ([redacted]672)
Initial Age: 2 to 3 years	**Duration of Recovery**: 6 weeks	**Location in CTD:** 4.2.3.2.7
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration**: Nasogastric intubation and oral gavage	
	Vehicle Control Article: PEG-400/Kolliphor HS-15 ([redacted], v/v)	**GLP Compliance**: Yes
Special Features: Vital signs, pulse oximetry, blood pressure, ECG, neurological examinations, physical examinations, peripheral blood immune-phenotyping, anti-KLH antibody analysis		
No Observed Effect Level: 30/45.0 mg/kg/day		

Daily Dose Week 1-25 (mg/kg)[a]	0 (Control BID)	0 (Control BID)	5	5	15	15	0 (Control)	0 (Control)	30 (15 BID)	30 (15 BID)
Daily Dose Week 26-44 (mg/kg)[a]	0 (Control BID)	0 (Control BID)	7.25	7.25	22.5	22.5	0 (Control)	0 (Control)	45.0 (22.5 BID)	45.0 (22.5 BID)
Gender:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Number of Animals	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Toxicokinetics:										
CCX168										
Day 1										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	159	109	537	456	BLQ	BLQ	377	406
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	799	531	3240	2980	NA	NA	3990	3990
Day 36										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	220	299	704	905	BLQ	BLQ	1130	1230
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	1380	1490	5740	7610	NA	NA	16300	14100
Week 18										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	118	150	387	608	BLQ	BLQ	743	1010
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	1030	1200	3920	6310	NA	NA	7750	11100
Week 26										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	424	444	999	1400	BLQ	BLQ	1310	1640
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	2480	3100	9630	10900	NA	NA	17900	23000
Week 42										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	522	267	1090	1710	BLQ	BLQ	2200	2470
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	3930	2880	13700	19700	NA	NA	26400	32200
CCX168-M1										
Day 1										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	82.1	73.4	241	259	BLQ	BLQ	192	148
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	867	733	2470	2510	NA	NA	3040	2110
Day 36										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	127	131	288	325	BLQ	BLQ	464	394
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	1300	1240	3540	4120	NA	NA	8100	6360

2.6.7.7G Repeat Dose Toxicity							**Report (Study) No.** PC0654_168 ([redacted]672) cont.			
Daily Dose Week 1-25 (mg/kg)[a]	0 (Control BID)	0 (Control BID)	5	5	15	15	0 (Control)	0 (Control)	30	30
Daily Dose Week 26-44 (mg/kg)[a]	0 (Control BID)	0 (Control BID)	7.25	7.25	22.5	22.5	0 (Control)	0 (Control)	45.0 (22.5 BID)	45.0 (22.5 BID)
Gender:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Number of Animals	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Toxicokinetics: cont.										
CCX168M1- cont.										
Week 18										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	90.7	97.1	194	227	BLQ	BLQ	239	267
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	1030	1130	2590	3150	NA	NA	4050	4590
Week 26										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	124	165	318	295	BLQ	BLQ	362	356
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	1390	1790	4420	3820	NA	NA	6510	6370
Week 42										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	213	140	363	445	BLQ	BLQ	538	548
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	2540	2070	5430	6790	NA	NA	9330	9840
CCX168-[redacted]										
Day 1										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	1.16[b]	1.08[b]	4.30	2.97	BLQ	BLQ	3.23	3.96
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	NA	NA	34.2	23.0	NA	NA	46.9	58.2
Day 36										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	1.24[b]	1.81	5.44	6.55	BLQ	BLQ	11.8	14.1
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	NA	NA	49.7	65.4	NA	NA	177	210
Week 18										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	1.09[b]	1.69[b]	3.72	4.77	BLQ	BLQ	5.50	9.52
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	NA	NA	36.6	52.0	NA	NA	76.8	154
Week 26										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	1.50	1.62	7.48	7.81	BLQ	BLQ	10.5	15.1
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	NA	7.98[b]	84.2	91.0	NA	NA	160	243
Week 42										
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	2.44	1.99	7.82	13.1	BLQ	BLQ	19.0	28.2
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	NA	26.1	33.0	107	196	NA	NA	289	462
Noteworthy Findings:										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations										
Excretion: feces, discolored, group observation, green[c]	0	4	0	2	0	2	4	4	6	4

2.6.7.7 G Repeat-Dose Toxicity							Report (Study) No. PC0654_168 ([redacted]672) cont.			
Daily Dose Week 1-25 (mg/kg)[a]	0 (Control BID)	0 (Control BID)	5	5	15	15	0 (Control)	0 (Control)	30 (15 BID)	30 (15 BID)
Daily Dose Week 26-44 (mg/kg)[a]	0 (Control BID)	0 (Control BID)	7.25	7.25	22.5	22.5	0 (Control)	0 (Control)	45.0 (22.5 BID)	45.0 (22.5 BID)
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Number of Animals	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Clinical Observations: cont.										
Excretion: feces, discolored, individual observation, black [c]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Excretion: feces, discolored, individual observation, orange [c]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Excretion: feces, discolored, individual observation, red [c]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Excretion: feces, liquid, group observation[c]	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Excretion: feces, liquid, individual observation[c]	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Excretion: feces, mucoid, group observation[c]	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Excretion: feces, mucoid, individual observation[c]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Excretion: feces, nonformed, group observation[c]	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Excretion: feces, nonformed, individual observation[c]	6	6	4	4	4	4	4	4	6	5
Body Weight (%)										
Week 26 (Day 183) [d,e]	3.2 kg	3.2 kg	+3.1	-3.1	+3.1	-6.2	+6.3	0.0	+9.4	-6.2
Week 36 (Day 253) [d,e]	3.4 kg	3.3 kg	+5.9	0.0	+5.9	0.0	+8.8	0.0	+17.6	0.0
Week 44 (Day 309) [d,e]	3.4 kg	3.3 kg	+8.8	-3.0	+11.8	-6.1	+14.7	-6.1	+20.6	-6.1
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiographic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Physical Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vital Signs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pulse Oximetry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Pressure Determination	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurological Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urine Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
peripheral blood immunophenotyping	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-Keyhole Limpet Hemocyanin Antibody Analysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7G Repeat-Dose Toxicity							Report (Study) No. PC0654_168 ([redacted]672) cont.			
Daily Dose Week 1-25 (mg/kg)[a]	0 (Control BID)	0 (Control BID)	5	5	15	15	0 (Control)	0 (Control)	30	30
Daily Dose Week 26-44 (mg/kg)[a]	0 (Control BID)	0 (Control BID)	7.25	7.25	22.5	22.5	0 (Control)	0 (Control)	45.0 (22.5 BID)	45.0 (22.5 BID)
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. Animals Post Dose Evaluation	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2
Post Dose Evaluation:, Noteworthy Findings: none										

- = No noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours post dose; C_{max} = Maximum (peak) observed drug or drug metabolite concentration; GLP = Good Laboratory Practices; NA = Not applicable due to limited PK sampling in control animals; BLQ = Below the lower limit of quantitation

[a] Animals in Groups 1 and 5 were dosed twice daily, b.i.d., with approximately 8 hours between each dose. Animals in Groups 2, 3, and 4 were dosed once daily at the same time as the first daily dose for animals in Groups 1 and 5.

[b] Value is not a mean and is presented for informational purposes only.

[c] Fecal abnormalities, including discolored, liquid, mucoid, or nonformed, were noted frequently in most animals of all dose groups, including the control. The vehicle control article is an osmotic laxative known to increase the incidence of nonformed feces in monkeys. Other clinical observations appeared rather infrequently, were transient, or occurred with comparable incidences as controls; therefore, they were not considered CCX168-related.

[d] No CCX168-related alterations in body weight or body weight gain were noted for animals given up to 45 mg/kg/day. All groups gained weight and were comparable to controls over the course of the study. The increase in vehicle volume during Week 26 resulted in transient body weight loss for almost all animals, including the controls and generally, they did not gain as much body weight during the second half of the study. Female mean body weight change was comparable to controls; however, on average, the females did not gain weight and two groups lost 0.1 to 0.2 kg.

[e] For control, group mean is shown. For treated groups, percent difference from controls is shown.

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8A Genotoxicity, *In Vitro*: Evaluation of CCX168 in a Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay

			Test Article: CCX168
Test for Induction of: His- /Trp - reverse mutations for *Salmonella typhimurium,* thymidine mutation for WP2*uvr*A		**No. of Independent Assays:** 2	**Report (Study) No.** PC0378_168 ([redacted]215)
Strains:TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2*uvr*A		**No. of Replicate Cultures:** 3	**Location in CTD:** 4.2.3.3.1.1
Metabolizing System: Aroclor-Induced Rat Liver S9		**No. of Cells Analyzed/Culture:** Not applicable	
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:** DMSO	**GLP Compliance:** Yes
Treatment: Plate incorporation method			**Date of Treatment:** [redacted] to [redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects: none			
Genotoxic Effects: none (number of revertants shown below)			

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
With Activation (initial assay)	CCX168	5000	15.0	88.0	7.3	5.0	7.0
		3330	18.7	87.3	7.3	2.7	8.7
		1000	21.3	89.0	9.3	6.7	14.0
		333	13.3	89.7	10.0	7.3	13.0
		100	19.3	90.3	10.0	8.0	8.0
		33.3	24.7	82.7	9.0	4.7	15.3
	DMSO	0	23.7	82.7	12.0	9.0	12.3
	Positive Control	varies	379.0	2489.7	288.3	148.7	390.0

2.6.7.8A Genotoxicity, *In Vitro*					Report (Study) No. PC0378_168 ([redacted]215) cont.		
Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
With Activation (confirmatory assay)	CCX168	5000	10.3	91.0	10.0	2.7	5.7
		3330	11.0	84.0	6.0	4.0	9.3
		1000	15.0	104.7	7.3	7.7	12.3
		333	15.0	112.7	9.7	5.7	18.0
		100	18.7	107.0	8.3	8.0	11.7
		33.3	18.7	101.0	16.3	7.0	13.0
	DMSO	0	22.3	101.3	12.0	4.7	16.3
	Positive Control	varies	370.3	2726.0	311.3	193.0	345.3
Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
Without Activation (initial assay)	CCX168	5000	10.3	114.3	16.3	6.3	10.3
		3330	18.0	102.3	16.3	6.3	10.7
		1000	22.3	124.0	14.3	7.3	11.7
		333	25.0	128.7	13.3	6.0	10.7
		100	16.0	109.0	20.3	5.7	9.3
		33.3	18.7	112.3	16.7	7.0	10.7
	DMSO	0	19.3	128.0	16.0	8.0	11.3
	Positive Control	varies	510.7	1202.7	979.7	612.7	290.7

2.6.7.8A Genotoxicity, *In Vitro*					Report (Study) No. PC0378_168 ([redacted]215) cont.		
Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
Without Activation (confirmatory assay)	CCX168	5000	6.0	86.7	9.0	1.7	6.0
		3330	6.3	81.7	8.0	2.3	7.7
		1000	5.7	103.3	7.7	2.0	10.3
		333	7.3	84.3	9.3	2.7	10.0
		100	10.0	108.3	15.3	5.0	12.0
		33.3	10.0	84.7	8.7	5.3	15.7
	DMSO	0	11.3	96.7	13.0	4.7	11.0
	Positive Control	varies	220.3	1071.0	870.0	534.7	240.3

2.6.7.8B Genotoxicity, *In Vitro*: Evaluation of CCX168 in a L5178Y TK$^{+/-}$Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay

						Test Article: CCX168	
Test for Induction of: Forward mutations at TK$^{+/-}$ locus			**No. of Independent Assays:** 2			**Report (Study) No.** PC0379_168 ([redacted]242)	
Strains: L5178Y TK $^{+/-}$ Mouse Lymphoma Cells			**No. of Replicate Cultures:** 3 for vehicle control, 1 for test article and positive control			**Location in CTD:** 4.2.3.3.1.2	
Metabolizing System: Aroclor-Induced Rat Liver S9			**No. of Cells Analyzed/Culture:** 3 × 10^6				
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO		**For Positive Controls:** DMSO			**GLP Compliance:** Yes	
Treatment: 4-hours (w/S9, w/o S9), 24-hours (w/o S9)						**Date of Treatment:** [redacted] to [redacted] 20[redacted]	
Cytotoxic Effects: yes							
Genotoxic Effects: none							
Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Total Mutant Colonies	Total Viable Colonies	Cloning Efficiency % [a]	Relative Growth (%)	Mutant Freq. (× 10^{-6})
Without Activation (initial assay)	CCX168	0	53-127	379-473	63.2-78.8	96.0-101.7	27.3-66.9
		0.781	101	405	97.8	92.0	49.7
		1.56	85	373	90.1	75.3	45.7
		6.25	90	475	114.7	88.2	37.9
		12.5	94	520	125.5	91.0	36.0
		50.0	108	340	82.1	68.9	63.4
		100	76	421	101.5	88.5	36.1
		200	101	523	126.1	89.0	38.5
		400	90	345	83.2	53.6	52.2
		500	78	433	104.4	32.5	36.2
	Positive control	varies	178-226	56-143	9.3-23.9	4.9-12.0	315.7-638.3

2.6.7.8B Genotoxicity, *In Vitro*					**Report (Study) No.** PC0379_168 ([redacted]242) cont		
Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Total Mutant Colonies	Total Viable Colonies	Cloning Efficiency % [a]	Relative Growth (%)	Mutant Freq. ($\times 10^{-6}$)
Without Activation (confirmatory assay)	CCX168	0	85-90	349-586	58.1-97.6	71.4-145.3	30.8-51.7
		1.56	76	376	83.9	70.4	40.4
		3.13	62	392	87.6	76.6	31.4
		25.0	65	340	75.9	64.9	38.3
		50.0	69	381	84.9	76.9	36.1
		100	78	327	73.0	65.0	47.8
		200	58	325	72.5	58.4	35.8
		300	62	368	82.0	44.7	33.5
		400	133	486	108.5	40.7	54.6
		500	108	346	77.2	31.5	62.3
	Positive Control	varies	165-294	50-167	8.3-27.9	2.2-18.4	351.8-661.9

2.6.7.8B Genotoxicity, *In Vitro*					**Report (Study) No.** PC0379_168 ([redacted]242) cont		
Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Total Mutant Colonies	Total Viable Colonies	Cloning Efficiency % [a]	Relative Growth (%)	Mutant Freq. ($\times 10^{-6}$)
With Activation (initial assay)	CCX168	0	122-190	401-511	66.8-85.2	90.5-113.9	51.6-79.9
		1.56	159	437	94.8	84.4	72.6
		3.13	171	433	93.8	82.2	78.9
		6.25	193	603	130.7	75.4	64.0
		12.5	166	434	94.0	53.3	76.5
		25.0	168	455	98.6	33.2	74.0
		50.0	173	439	95.0	35.2	78.9
		100	191	498	107.9	31.2	76.7
		300	154	460	99.7	32.1	67.0
		400	232	552	119.7	36.4	84.1
	Positive Control	varies	462-529	260-332	43.3-55.3	13.6-18.6	318.6-356.2

2.6.7.8B Genotoxicity, *In Vitro*					**Report (Study) No.** PC0379_168 ([redacted]242) cont.		
Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Total Mutant Colonies	Total Viable Colonies	Cloning Efficiency % [a]	Relative Growth (%)	Mutant Freq. ($\times 10^{-6}$)
With Activation (confirmatory assay)	CCX168	0	132-186	392-538	65.4-89.7	84.6-110.2	63.4-69.2
		0.781	95	472	100.4	107.4	40.2
		3.13	107	395	84.0	80.2	54.1
		6.25	127	401	85.3	65.0	63.3
		12.5	111	453	96.4	40.5	49.2
		50.0	119	426	90.6	30.8	55.7
		200	142	426	90.6	36.2	66.9
		300	109	391	83.3	25.3	55.8
		400	154	337	71.7	14.2	91.5
		500	142	349	74.2	18.4	81.6
	Positive Control	varies	443-485	255-263	42.5-43.9	15.3-18.3	336.9-380.5

[a] Cloning Efficiency = Total Viable Colony Count/Number of Cells Seeded x 100

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9A Genotoxicity, *In Vivo*: Evaluation of the Effects of CCX168 on Bone Marrow Micronucleus Formation in Sprague-Dawley Rats Following Oral Administration

		Test Article: CCX168
Test for Induction of: Bone marrow polychromatic erythrocyte (PCE) micronuclei	**Treatment Schedule:** 2 q.d. doses, consecutive days	**Report (Study) No.** PC0320_168 ([redacted]175)
Species/Strain: Male Rat / Sprague-Dawley	**Sampling Time:** 24 hours post-administration	**Location in CTD:** 4.2.3.3.2.1
Age: 8 Weeks	**Method of Administration:** Oral gavage	
Cells Evaluated: Bone marrow	**Vehicle/Formulation:** PEG-400/ Kolliphor HS-15 ([redacted], v/v)	**GLP Compliance:** Yes
No. of Cells Analyzed/Animal: 2000 PCEs		**Date of Dosing:** [redacted]20[redacted]
Special Features: none		
Toxic/Cytotoxic Effects: none		
Genotoxic Effects: none		
Evidence of Exposure: Exposure inferred from satellite study PC0637_168 (non-GLP analyses)		

Test Article	Dose (mg/kg)	No. of Animals	% Micronucleated PCEs Male	Ratio PCE:NCE (M)
Vehicle	0	5M	0.05 ± 0.05	0.61 ± 0.05
CCX168	500	5M	0.03 ± 0.03	0.72 ± 0.22
CCX168	1000	5M	0.03 ± 0.03	0.56 ± 0.09
CCX168	2000	5M	0.03 ± 0.04	0.66 ± 0.05
Cyclophosphamide	60	5M	1.13 ± 0.25[a]	0.55 ± 0.07

[a] Dunnett's Test $p<0.01$ relative to vehicle; M = male

Toxicokinetic data from PC0637_168 in male Sprague-Dawley rats. non-GLP analyses. CCX168 delivered orally (by gavage) using PEG-400/ Kolliphor HS-15 ([redacted], v/v) vehicle (20 mL/kg).

Daily Dose (mg/kg)	**500**	**1000**	**2000**
No. of TK Animals (males only)	4	4	4
CCX168 (Day 2)			
C_{max} (ng/mL)	5060	4140	4290
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	95900	71200	68400
T_{max} (hr)	2.7	2.7	2.1
CCX168-M1 (Day 2)			
C_{max} (ng/mL)	741	589	744
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	13800	10900	9430
T_{max} (hr)	3.2	4.7	3.4

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10A Carcinogenicity: 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study with CCX168 in Rats

		Test Article: CCX168
Species/Strain: Rat / Sprague-Dawley	**Duration of Dosing**: 2 Years	**Report (Study) No.** PC0675_168 ([redacted]142)
Initial Age: Approximately 6 to 7 weeks	**Method of Administration**: Oral Gavage	**Location in CTD:** 4.2.3.4.1.1
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle Control Article**: PEG-400/Kolliphor HS-15 ([redacted] v:v)	**GLP Compliance**: Yes
Basis for High-Dose Selection: The high dose of 100 mg/kg/day had exposure close to the no-observed-adverse-effect-level of 200 mg/kg/day in the 26-week study in rats.		
Special Features: The study was terminated early and was reduced to 97 weeks for males and 92 weeks for females due to reduced survival in the control groups necessitating termination of the sex.		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. of Toxicokinetic Animals	3	3	0	0	9	9	9	9	9	9
Toxicokinetics:										
CCX168										
C_{max} (ng/mL)										
Week 4	BLQ	BLQ	NA	NA	1270	1670	2710	3310	1890	2350
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)										
Week 4	NA	NA	NA	NA	11500	13600	25600	33400	17400	21400
CCX168-M1										
C_{max} (ng/mL)										
Week 4	BLQ	BLQ	NA	NA	36.7	303	97.7	125	157	346
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)										
Week 4	NA	NA	NA	NA	445	3670	1140	1830	1440	1970
No. of Main Study Animals										
At Start	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Died or Sacrificed Moribund	31	37	37	28	36	29	36	31	30	31
Terminal Sacrifice	26	20	20	29	21	28	21	26	27	26
Survival (%)	45.6	35.1	35.1	50.9	36.8	49.1	36.8	45.6	47.4	45.6
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (g)[a]										
Day 169	603.7	309.6	617.3	317.0	607.0	300.6	602.5	325.4*	604.0	316.1
Day 337	704.8	361.5	739.7	372.6	701.8	347.7	703.7	378.5	707.6	371.6
Day 505	763.4	435.7	811.4	438.9	752.9	409.7	763.3	454.0	777.0	432.3
Day 680/645[b]	748.3	486.8	832.0	454.4	771.2	457.3	781.2	483.0	776.9	463.5
Food Consumption (g/animal/day)										
Days 165-169	25.3	16.6	26.0	16.6	25.9	15.9	25.1	16.8	25.7	16.0
Days 333-337	26.0	16.1	26.6	16.2	25.7	16.3	25.5	16.0	26.1	16.8
Days 501-505	23.4	18.7	24.4	18.6	23.1	17.8	24.0	18.2	24.3	18.5
Days 669-673/641-645[c]	23.2	20.1	25.6	18.2	25.0	17.7	26.0	19.2	25.1	17.9

2.6.7.10A Carcinogenicity Toxicity									**Report (Study) No.** PC0675_168 ([redacted]142)	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. of Main Study Animals	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mcroscopic observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neoplastic Lesions										
Brain										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Locally invasive tumour (I)	0	4	1	3	1	5	1	4	1	3
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0
Glioma, mixed, malignant (M)	1	1	2	1	2	1	0	1	1	0
Tumour, granular cell, malignant (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Tumour, granular cell, benign (B)	2	0	0	0	1	0	2	0	0	1
Spinal Cord, Cervical										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Spinal Cord, Thoracic										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Adrenal										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
Carcinoma, cortex (M)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Phaeochromocytoma, malignant (M)	2	0	1	1	0	0	0	3	1	0
Adenoma, cortex (B)	0	1	1	0	1	0	0	1	3	3
Phaeochromocytoma, benign (B)	5	0	2	0	3	1	7	1	6	1
Pituitary										
No. Evaluated	56	56	57	57	57	57	57	57	57	56
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
Carcinoma, pars distalis (M)	0	4	1	3	1	5	1	4	1	3
Adenoma, pars distalis (B)[d]	17	31	27*	30	13	28	22	36	18	29
Adenoma, pars intermedia (B)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Nerve, Sciatic										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0
Eye										
No. Evaluated	56	57	57	57	57	57	57	56	55	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0

2.6.7.10A Carcinogenicity Toxicity									Report (Study) No. PC0675_168 ([redacted]142)	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Thyroid										
No. Evaluated	55	56	57	57	57	57	57	57	57	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
Carcinoma, C-cell (M)	1	0	1	0	0	1	1	0	2	1
Adenoma, C-cell (B)	7	5	6	5	9	8	9	10	13	4
Adenoma, follicular cell (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Parathyroid										
No. Evaluated	52	53	57	54	54	52	56	56	54	54
Adenoma (B)	2	0	1	0	0	0	0	1	2	1
Trachea										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Lung										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Metastatic tumour (N)	0	0	1	2	0	0	3	1	2	1
Haemolymphoreticular tumour (F)	1	2	0	1	4	1	2	0	0	0
Carcinoma, bronchiolo-alveolar (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Spleen										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	2	0	0	4	1	2	0	0	0
Sarcoma NOS (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thymus										
No. Evaluated	57	55	52	51	53	55	55	55	54	53
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	2	0	1	3	1	1	0	0	0
Thymoma, Benign (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Lymph Node, Mesenteric										
No. Evaluated	57	57	57	56	56	55	57	57	56	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	1	1	0	1	2	1	1	0	0	0
Haemangiosarcoma (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Haemangioma (B)	2	0	1	0	1	0	0	0	2	0

2.6.7.10A Carcinogenicity Toxicity									Report (Study) No. PC0675_168 ([redacted]142)	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Liver										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Metastatic tumour (N)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	1	1	0	2	4	1	2	0	0	0
Histiocytic sarcoma (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Carcinoma, hepatocyte (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Adenoma, hepatocyte (B)	0	1	0	1	2	1	0	0	0	0
Pancreas										
No. Evaluated	57	57	56	56	56	57	57	57	57	57
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0
Carcinoma, islet cell (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Adenoma, acinar cell (B)	2	0	1	0	2	0	1	2	2	0
Adenoma, islet cell (B)	3	1	3	2	3	2	4	0	2	2
Stomach										
No. Evaluated	57	57	56	57	57	57	57	57	57	57
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	1	2	1	0	0	0	0
Duodenum										
No. Evaluated	54	57	54	56	57	57	57	55	55	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
Jejunum										
No. Evaluated	54	57	53	55	52	56	52	57	54	55
Haemolymphoreticular tumour (F)	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
GALT/Peyer's Patch										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	55	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	1	2	1	1	0	0	0
Colon										
No. Evaluated	57	57	56	57	57	57	57	57	56	55
Haemolymphoreticular tumour (F)	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Ileum										
No. Evaluated	50	57	55	57	53	57	55	57	54	56
Haemolymphoreticular tumour (F)	1	1	0	2	3	1	1	0	0	0

2.6.7.10A Carcinogenicity Toxicity									Report (Study) No. PC0675_168 ([redacted]142)	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Caecum										
No. Evaluated	54	57	55	57	55	56	55	56	54	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	1	1	0	1	3	1	1	0	0	0
Rectum										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Haemolymphoreticular tumour (F)	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0
Mandibular Salivary Gland										
No. Evaluated	55	56	57	57	57	57	57	56	55	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0
Sublingual Salivary Gland										
No. Evaluated	55	56	57	57	56	57	57	56	55	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Lymph Node, Mandibular										
No. Evaluated	55	56	57	57	57	56	57	56	55	56
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	0	3	1	1	0	0	0
Carcinoma, metastatic, primary unknown (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Skin/Subcutis										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	1	4	1	2	0	0	0
Carcinoma, sebaceous cell (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Carcinoma, squamous cell (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Fibrosarcoma (M)[e]	1	1	1	0	5*	0	3	1	0	1
Haemangiosarcoma (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Sarcoma NOS (M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Schwannoma, malignant (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Tumour, basal cell, malignant (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Dermal fibroma (B)[f]	2[†]	0	5	1	0	1	1	1	4	0
Fibroma (B)	3	0	2	2	4	1	2	1	2	1
Keratoacanthoma (B)	2	0	2	0	2	0	0	0	2	0
Lipoma (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Papilloma, squamous cell (B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Tumour, basal cell, benign (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Tumour, hair follicle, benign (B)	2	0	4	0	2	0	5	0	3	0

2.6.7.10A Carcinogenicity Toxicity									Report (Study) No. PC0675_168 ([redacted]142)	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Tongue										
No. Evaluated	55	56	57	57	57	57	57	57	57	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0
Mammary Gland										
No. Evaluated	44	56	43	57	42	57	46	56	41	56
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Adenocarcinoma (M)	0	11	0	10	1	8	0	9	0	16
Carcinosarcoma (M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
Sarcoma arising in fibroadenoma (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Adenoma (B)	2	15	0	15	0	14	1	6	0	7
Fibroadenoma (B)	1	26	1	25	1	23	0	24	0	20
Heart										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	0	2	1	1	0	0	0
Schwannoma, endocardial (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Aorta										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Muscle, Biceps Femoris										
No. Evaluated	56	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0
Kidney										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	0	4	1	1	0	0	0
Adenoma (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
Urinary Bladder										
No. Evaluated	57	57	57	55	56	55	57	55	56	57
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	1	4	1	0	0	0	0
Fibroma (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.10A Carcinogenicity Toxicity										Report (Study) No. PC0675_168 ([redacted]142)
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Testis										
No. Evaluated	57	0	57	0	57	0	57	0	57	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
Carcinoma, Leydig cell (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adenoma, Leydig cell (B)	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Adenoma, rete testis (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Seminoma, benign (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Epididymis										
No. Evaluated	57	0	57	0	57	0	57	0	57	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Ovary										
No. Evaluated	0	57	0	57	0	57	0	57	0	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Tumor, granulosa cell, malignant (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Adenoma, tubulostromal (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Seminal Vesicle										
No. Evaluated	57	0	57	0	57	0	57	0	57	0
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
Prostate										
No. Evaluated	57	0	57	0	57	0	57	0	57	0
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	3	0	1	0	0	0
Adenocarcinoma (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Carcinosarcoma (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Uterus										
No. Evaluated	0	57	0	57	0	57	0	57	0	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Sarcoma, endometrial stromal (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Schwannoma, malignant (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Polyp, endometrial stromal (B)	0	4	0	5	0	5	0	7	0	2
Vagina										
No. Evaluated	0	57	0	57	0	57	0	57	0	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

2.6.7.10A Carcinogenicity Toxicity							Report (Study) No. PC0675_168 ([redacted]142)			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Femur + Marrow										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Metastatic tumour (N)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	0	4	1	2	0	0	0
Osteosarcoma (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Osteoma (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Sternum + Marrow										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	56	57	57	57	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	1	4	1	2	0	0	0
Preputial / Clitoral Gland										
No. Evaluated	54	48	53	52	53	52	55	55	57	53
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Carcinoma, squamous cell (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Hemolymphoreticular System										
No. Evaluated	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Histiocytic sarcoma (M)	0	1	0	2	3	0	1	0	0	0
Lymphocytic leukaemia (M)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Malignant lymphoma - lymphoblastic (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Sarcoma, NOS (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal Cavity										
No. Evaluated	0	0	0	2	1	0	1	1	2	0
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Mesothelioma, malignant (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Thoracic Cavity										
No. Evaluated	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10A Carcinogenicity Toxicity								Report (Study) No. PC0675_168 ([redacted]142)		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Connective Tissue										
No. Evaluated	2	5	7	3	2	5	4	3	4	3
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Osteosarcoma (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Fibroma (B)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Haemangioma (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymph Node, Axillary										
No. Evaluated	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Lymph Node, Mediastinal										
No. Evaluated	2	0	2	1	3	1	2	1	2	1
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
Lymph Node, Renal										
No. Evaluated	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Tail										
No. Evaluated	0	3	2	0	5	0	1	0	3	0
Keratoacanthoma (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Zymbal Gland										
No. Evaluated	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Carcinoma, squamous cell (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Noteworthy Findings										
Non-neoplastic Lesions										
Thyroid										
No. Evaluated	55	56	57	57	57	57	57	57	57	57
Hyperplasia, C-cell, focal										
Minimal	5	10	4	10	5	7	2	13	10	8
Slight	1	2	2	1	1	0	3	2	1	1
Moderate	0	2	0	0	0	3	2	1	0	1

2.6.7.10A Carcinogenicity Toxicity											**Report (Study) No.** PC0675_168 ([redacted]142)
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100		
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	
- = No noteworthy findings; Control I = Vehicle control group; Control II = Water control group; BLQ = Below the lower limit of quantitation; NA = Not applicable; B = Benign tumor; F = Infiltrating tumor; I = Invasive tumor; M = Malignant tumor; N = Metastatic tumor; X = Other tumor; [a] Dunnett's Test * - $p \leq 0.05$ compared to Control I. [b] Last measured day of body weight of males/females, respectively. [c] Last measured day of food consumption of males/females, respectively. [d] Peto Test * - $p \leq 0.05$ compared to Control I. [e] Log-Rank Test and Wilcoxon Test * - $p \leq 0.05$ compared to Control I. [f] Log-Rank Trend Test † - $p \leq 0.05$.										

2.6.7.10B Carcinogenicity: 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study with CCX168 in Hamsters

		Test Article: CCX168
Species/Strain: Hamster / Golden Syrian	**Duration of Dosing**: 2 Years	**Report (Study) No.** PC0674_168 ([redacted] 143)
Initial Age: Preferably less than 7 weeks but not more than 8 weeks.	**Method of Administration**: Oral Gavage	**Location in CTD:** 4.2.3.4.1.2
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle Control Article**: PEG-400/Kolliphor HS-15 ([redacted] v:v)	**GLP Compliance**: Yes
Basis for High-Dose Selection: The high dose of 100 mg/kg/day had exposure higher than the no-observed-adverse-effect-level of 1000 mg/kg/day in the 13-week study in hamsters.		
Special Features: The study was terminated early and was reduced to 98 weeks for males and 92 weeks for females due to reduced survival in the control groups necessitating termination of the sex.		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. of Toxicokinetic Animals	6	6	0	0	12	12	12	12	12	12
Toxicokinetics:										
CCX168										
C_{max} (ng/mL)										
Week 26	BLQ[a]	BLQ	NA	NA	689	458	1780	1820	5650	3540
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)										
Week 26	NA[a]	NA	NA	NA	5560	4290	21600	24500	42000	35600
CCX168-M1										
C_{max} (ng/mL)										
Week 26	BLQ	BLQ	NA	NA	25.7	23.1	94.1	118	173	175
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)										
Week 26	NA	NA	NA	NA	363	283	1550	1750	2850	2500
CCX168-[redacted]										
C_{max} (ng/mL)										
Week 26	BLQ	BLQ	NA	NA	17.7	24.2	42.7	121	90.5	154
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)										
Week 26	NA	NA	NA	NA	227	353	712	1890	1220	2570

2.6.7.10B Carcinogenicity Toxicity									**Report (Study) No.** PC0674_168 ([redacted]143)	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
No. of Main Study Animals										
At Start	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
Died or Sacrificed Moribund	45	43	24	45	39	39	39	47	39	45
Terminal Sacrifice	20	22	41	20	26	26	26	18	26	20
Survival (%)	30.8	33.8	63.1	30.8	40.0	40.0	40.0	27.7	40.0	30.8
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (g)[b]										
Day 169	162.4	177.4	177.0***	185.4**	158.7	176.3	161.8	174.3	165.0	181.7
Day 337	161.4	172.8	175.3***	181.2**	159.0	172.2	162.2	171.0	163.3	175.9
Day 505	154.9	173.0	171.6***	184.1**	155.4	170.9	159.1	167.7	161.9*	176.5
Day 680/638[c]	146.6	167.0	161.8***	174.5	146.6	165.3	150.4	158.4	153.0	169.8
Food Consumption (g/animal/day)[b]										
Days 162-169	5.7	3.4	6.4*	4.0	6.0	4.0	5.1	3.6	5.4	3.9
Days 330-337	6.5	7.4	6.5	7.2	5.9*	7.0	5.9*	7.0	6.0	6.5***
Days 498-505	6.1	6.1	6.2	5.4*	5.5	5.2***	5.2**	5.9	5.9	6.2
Days 666-673/610-617[d]	5.6	4.5	4.6	4.9	5.5	5.0	4.9	5.4	5.8	6.1
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mcroscopic observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neoplastic Lesions										
Brain										
No. Evaluated	65	65	65	65	64	65	65	65	65	65
Locally invasive tumour (I)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Adrenal										
No. Evaluated	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
Subcapsular cell adenoma (B)	17	9	31	7	18	8	10	5	13	11
Cortical adenoma (B)[e]	5	10	21**	11	13*	9	7	10	8	8
Benign phaeochromocytoma (B)[f]	1	3 †	5	3	3	0	3	2	4	6
Cortical carcinoma (M)	5	1	2	3	3	3	3	3	2	2
Malignant phaeochromocytoma (M)	1	3	0	1	0	1	0	1	0	1
Locally invasive tumour (I)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Metastatic tumour (N)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
Pituitary										
No. Evaluated	65	63	63	64	64	65	65	64	63	63
Adenoma (B)	0	8	0	12	0	8	0	6	0	10
Carcinoma (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0

2.6.7.10B Carcinogenicity Toxicity								Report (Study) No. PC0674_168 ([redacted]143)		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Nerve, Sciatic										
No. Evaluated	65	65	65	64	65	65	65	65	65	64
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Thyroid										
No. Evaluated	65	65	63	64	63	64	63	64	62	63
C-cell adenoma (B)	0	3	1	3	0	8	0	5	1	2
Follicular cell adenoma (B)	0	2	0	1	0	0	1	0	0	1
C-cell carcinoma (M)	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
Follicular cell carcinoma (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Parathyroid										
No. Evaluated	64	62	58	59	62	62	59	61	60	60
Adenoma (B)[e]	2	9	1	18*	0	16	3	17*	2	12
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lung										
No. Evaluated	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
Locally invasive tumour (I)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metastatic tumour (N)	3	1	1	1	2	1	1	1	1	2
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	2	1	0	0	0	0	1
Spleen										
No. Evaluated	64	65	65	65	65	65	65	65	65	65
Haemangioma (B)	0	0	1	0	0	2	1	0	0	0
Haemangiosarcoma (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	2	0	0	0	2	0	1
Thymus										
No. Evaluated	54	50	46	53	49	45	46	48	50	53
Benign thymoma (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignant thymoma (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	1	2	0	0	0	1	0	1
Lymph Node, Mesenteric										
No. Evaluated	54	55	59	62	58	59	55	58	57	59
Haemangioma (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Metastatic tumour (N)	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1

2.6.7.10B Carcinogenicity Toxicity								Report (Study) No. PC0674_168 ([redacted]143)		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Liver										
No. Evaluated	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
Hepatocellular adenoma (B)	1	4	0	2	1	0	1	0	0	0
Cholangioma (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Haemangioma (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Cholangiocarcinoma (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Haemangiosarcoma (M)	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0
Locally invasive tumour (I)	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0
Metastatic tumour (N)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	2	1	0	0	1	0	1
Gall Bladder										
No. Evaluated	65	65	64	64	63	64	64	64	62	63
Adenoma (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancreas										
No. Evaluated	65	65	65	65	65	64	65	65	65	65
Islet cell adenoma (B)	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0
Islet cell carcinoma (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Metastatic tumour (N)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1
Stomach										
No. Evaluated	65	65	64	65	65	65	65	65	65	65
Squamous cell papilloma (B)[f]	0 [†]	1	3	1	1	0	1	1	4	1
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Metastatic tumour (N)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Duodenum										
No. Evaluated	65	65	64	65	65	65	63	64	62	65
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Jejunum										
No. Evaluated	65	64	64	65	64	65	65	64	63	64
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1

2.6.7.10B Carcinogenicity Toxicity							Report (Study) No. PC0674_168 ([redacted]143)			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F	M	F	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
GALT / Peyer's Patch										
No. Evaluated	54	54	59	58	51	52	55	55	57	57
Haemolymphoreticular tumour (F)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Caecum										
No. Evaluated	64	65	65	65	65	65	64	65	65	65
Metastatic tumour (N)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Sarcoma nos (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Rectum										
No. Evaluated	64	65	64	65	64	65	65	64	64	65
Locally invasive tumour (I)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Metastatic tumour (N)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Adenoma (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Mandibular Salivary Gland										
No. Evaluated	65	65	65	65	64	65	63	65	63	64
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	2	0	0	1	0	0	0
Lymph Node, Mandibular										
No. Evaluated	64	65	65	65	63	65	63	65	63	64
Haemolymphoreticular tumour (F)	2	1	0	3	0	0	0	2	0	2
Tongue										
No. Evaluated	65	64	65	65	64	65	64	65	64	64
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10B Carcinogenicity Toxicity								Report (Study) No. PC0674_168 ([redacted]143)		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Skin / Subcutis										
No. Evaluated	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
Benign hair follicle tumour (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Squamous cell papilloma (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermal fibroma (B)	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0
Benign melanoma (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Plasmacytoma (B)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
Haemangioma (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Squamous cell carcinoma (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Malignant basal cell tumour (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Histiocytic sarcoma (M)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
Malignant schwannoma (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Haemangiosarcoma (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Sarcoma NOS (M)	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Locally invasive tumour (I)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	5	0	0	0	2	0	0
Heart										
No. Evaluated	65	65	64	65	65	65	65	65	65	65
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
Aorta										
No. Evaluated	65	64	65	65	65	65	65	65	65	64
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscle, Biceps Femoris										
No. Evaluated	65	65	65	65	64	65	65	65	65	65
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
Kidney										
No. Evaluated	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
Adenoma (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Locally invasive tumour (I)	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Metastatic tumour (N)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	2	1	0	0	1	0	0
Urinary Bladder										
No. Evaluated	65	65	65	65	65	65	65	65	65	64
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1

2.6.7.10B Carcinogenicity Toxicity									Report (Study) No. PC0674_168 ([redacted]143)	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Testis										
No. Evaluated	65	0	65	0	65	0	65	0	65	0
Locally invasive tumour (I)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Epididymis										
No. Evaluated	65	0	65	0	65	0	65	0	65	0
Locally invasive tumour (I)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Ovary										
No. Evaluated	0	64	0	64	0	64	0	64	0	65
Benign granulosa cell tumour (B)	0	2	0	2	0	0	0	1	0	2
Benign luteoma (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Benign mixed sex cord stromal tumour (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Thecoma (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Locally invasive tumour (I)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Seminal Vesicle										
No. Evaluated	65	0	65	0	65	0	65	0	65	0
Metastatic tumour (N)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Prostate										
No. Evaluated	65	0	65	0	65	0	65	0	65	0
Metastatic tumour (N)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Uterus										
No. Evaluated	0	65	0	65	0	65	0	65	0	65
Adenoma (B)[f]	0	1 †	0	0	0	1	0	1	0	4
Polyp, endometrial stromal (B)	0	2	0	3	0	3	0	2	0	2
Leiomyoma (B)	0	3	0	6	0	5	0	3	0	2
Adenocarcinoma (M)	0	5	0	6	0	9	0	5	0	5
Leiomyosarcoma (M)	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0
Haemangiosarcoma (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Tumor, locally invasive (I)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10B Carcinogenicity Toxicity									Report (Study) No. PC0674_168 ([redacted]143)	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Vagina										
No. Evaluated	0	65	0	65	0	65	0	65	0	65
Squamous cell papilloma (B)[ef]	0	0[†]	0	2	0	3	0	2	0	4*
Squamous cell carcinoma (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
Femur + Marrow										
No. Evaluated	65	64	65	65	65	65	65	65	65	65
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Sternum + Marrow										
No. Evaluated	65	65	65	65	65	65	65	64	65	65
Osteosarcoma (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
Preputial / Clitoral Gland										
No. Evaluated	48	37	56	34	50	37	42	35	40	37
Adenoma (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Squamous cell papilloma (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemolymphoreticular System										
No. Evaluated	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
Malignant lymphoma - lymphocytic (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Malignant lymphoma - pleomorphic (M)[f]	0	0[†]	0	3	1	0	0	1	0	3
Malignant lymphoma - plasmacytic (M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Malignant lymphoma - immunoblastic (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignant lymphoma NOS (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Granulocytic leukaemia (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Histiocytic sarcoma (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Ear										
No. Evaluated	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Oral Cavity										
No. Evaluated	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Schwannoma (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10B Carcinogenicity Toxicity								Report (Study) No. PC0674_168 ([redacted]143)		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Oral Mucosa										
No. Evaluated	7	30	14	32	8	23	5	20	6	26
Fibrosarcoma (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Sarcoma - NOS	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Lymph Node										
No. Evaluated	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Metastatic tumour (N)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Lymph Node, Axillary										
No. Evaluated	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0
Lymph Node, Renal										
No. Evaluated	1	1	0	2	1	1	1	1	1	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymph Node, Inguinal										
No. Evaluated	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Oviduct										
No. Evaluated	0	3	0	1	0	2	0	3	0	0
Adenoma (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Muscle, Other										
No. Evaluated	1	1	2	0	2	1	0	2	0	1
Osteosarcoma (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Haemangiosarcoma (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sarcoma NOS (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Leg										
No. Evaluated	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Sarcoma NOS (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Foot										
No. Evaluated	0	2	2	3	0	2	0	2	0	4
Haemangiosarcoma (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Tail										
No. Evaluated	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Hemangioma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10B Carcinogenicity Toxicity							Report (Study) No. PC0674_168 ([redacted]143)			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Neoplastic Lesions										
Connective Tissue										
No. Evaluated	2	8	10	4	5	0	4	3	1	5
Dermal fibroma (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma, pleomorphic (M)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Haemangiosarcoma (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Osteosarcoma (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Sarcoma NOS (M)	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
Metastatic tumour (N)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Abdominal Cavity										
No. Evaluated	1	0	0	0	0	3	0	0	3	1
Malignant mesothelioma (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Locally invasive tumour (I)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Blood										
No. Evaluated	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Haemolymphoreticular tumour (F)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Noteworthy Findings										
Non-neoplastic Lesions										
Ovary										
No. Evaluated	0	64	0	64	0	64	0	64	0	65
Mineralization										
Minimal	0	2	0	3	0	5	0	13	0	31
Slight	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Spleen										
No. Evaluated	64	65	65	65	65	65	65	65	65	65
Pigment										
Minimal	36	46	3	20	34	43	35	41	32	35
Slight	3	1	0	0	5	1	2	2	1	1
Moderate	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10B Carcinogenicity Toxicity							Report (Study) No. PC0674_168 ([redacted]143)			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Noteworthy Findings										
Non-neoplastic Lesions										
Mesenteric Lymph Node										
No. Evaluated	54	55	59	62	58	59	55	58	57	59
Pigment										
Minimal	21	18	0	4	16	18	15	23	20	23
Slight	19	24	0	0	32	22	22	17	21	15
Moderate	5	2	0	0	0	0	0	1	1	0
Liver										
No. Evaluated	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
Pigment										
Minimal	17	17	19	6	23	23	30	14	32	17
Slight	18	7	0	0	8	0	3	1	3	2
Moderate	6	1	0	1	1	0	0	0	0	0
Pigmented macrophages										
Minimal	11	28	30	16	21	38	23	38	32	36
Slight	15	25	5	4	14	11	19	9	12	7
Moderate	23	7	0	1	18	1	7	0	4	3
Marked	5	1	0	0	0	1	0	0	0	2
Colon										
No. Evaluated	65	65	64	65	64	65	64	64	64	65
Pigment										
Minimal	7	2	1	19	8	6	13	12	21	16
Slight	46	54	0	2	45	45	36	42	32	39
Moderate	2	7	0	0	4	7	1	1	0	3
Cecum										
No. Evaluated	64	65	65	65	65	65	64	65	65	65
Pigment										
Minimal	28	24	0	1	16	36	22	26	18	23
Slight	19	28	0	1	27	13	17	19	19	14
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

2.6.7.10B Carcinogenicity Toxicity

Report (Study) No. PC0674_168 ([redacted]143)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control I)		0 (Control II)		10		30		100	
Gender	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Noteworthy Findings										
Non-neoplastic Lesions										
Rectum										
No. Evaluated	64	65	64	65	64	65	65	64	64	65
Cystic glands										
Minimal	16	6	0	0	12	10	17	9	15	11
Slight	1	21	0	0	4	21	6	24	13	21
Moderate	0	19	0	0	1	18	0	19	2	17
Marked	0	3	0	0	0	7	0	3	0	2
Severe	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidney										
No. Evaluated	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
Nephropathy, chronic progressive										
Minimal	9	7	22	17	7	7	2	3	1	5
Slight	15	23	27	35	16	20	19	19	14	27
Moderate	20	23	9	9	23	24	23	29	17	21
Marked	15	10	1	1	14	9	15	8	22	8
Severe	1	0	0	0	3	2	1	2	3	3

- = No noteworthy findings; Control I = Vehicle control group; Control II = Water control group; BLQ = Below the lower limit of quantitation; NA = Not applicable;
B = Benign tumor; F = Infiltrating tumor; I = Invasive tumor; M = Malignant tumor; N = Metastatic tumor;
[a] Except for a measurable concentration (2.80 ng/mL) of CCX168 in one control male, which is unlikely to affect the inferences or conclusions drawn for the toxicokinetic analysis for this study as the value was slightly higher than the lower limit of quantitation (2.00 ng/mL) and greater than 200-fold lower than the mean concentration observed in the low dose group at 2 hours postdose.
[b] Dunnett's Test * - $p \leq 0.05$; ** - $p \leq 0.01$; *** - $p \leq 0.001$ compared to Control I.
[c] Last measured day of body weight of males/females, respectively.
[d] Last measured day of food consumption of males/females, respectively.
[e] Peto Test * - $p \leq 0.05$; ** - $p \leq 0.01$ compared to Control I.
[f] Peto Trend Test † - $p \leq 0.05$.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

					Test Article: CCX168	
Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Dosing Period**	**Doses (mg/kg)**	**No. Per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Hamster / Golden Syrian	Oral gavage (PEG-400/Kolliphor HS-15; PEG-400/ Cremophor RH-40; PEG-400; Propylene glycol)	1-Day	PEG-400/Kolliphor HS-15: 50, 100, 300 q.d.; 100, 200 (50, 100 b.i.d.) PEG-400/ Cremophor RH-40: 100, 300 q.d. PEG-400: 100 q.d. Propylene glycol: 100 q.d.	Females (n = 6-9/group)	No toxicity up to 300 mg/kg/day; maximal exposure achieved at 100 mg/kg/day of CCX168 in PEG-400/Kolliphor HS-15	PC0648_168
Hamster / Golden Syrian	Oral gavage (PEG-400/Kolliphor HS-15)	Gestation Days 6-12	10, 30, 100 q.d.; 200, 1000 (100, 500 b.i.d.)	Pregnant Females (n = 6-8/group)	No evidence of maternal or developmental toxicity	PC0667_168
Rabbit / New Zealand White	Oral gavage (PEG-400/Kolliphor HS-15)	Gestation Days 6-18	10, 30, 100, 300, 1000 q.d.; 100 (50 b.i.d.) 10, 30, 200 q.d.; (reduced dose volume = 1 mL/kg)	Pregnant Females (n = 3-6/group)	No remarkable developmental effects noted; Dose volumes beyond 1 mL/kg/day not tolerated in dams due to vehicle-related effects	PC0666_168

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

					Test Article: CCX168		
Design similar to ICH 4.1.1? Yes **Species/Strain:** Hamster/ Golden Syrian **Initial Age**: M: ~ 79 days; F: ~ 79 days		**Duration of Dosing:** M (Groups 1 to 6): 28 days prior to mating up to DSs 50 to 53 F (Groups 1 to 6): 15 days prior to mating through GD 12			**Report (Study) No.** PC0670_168 ([redacted]119)		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]		**Day of Mating:** GD 0			**Location in CTD:** 4.2.3.5.1.1		
Special Features: Male Reproductive Organ Weights		**Day of C-Section:** GD 14					
No Observed Adverse Effect Level: **F_0 Males Paternal:** 1000 mg/kg/day **F_0 Male Reproductive:** 1000 mg/kg/day **F_0 Females Maternal:** 1000 mg/kg/day **F_0 Females Reproductive:** 1000 mg/kg/day **F_1 Offspring:** 1000 mg/kg/day		**Method of Administration:** Oral gavage **Vehicle/Formulation:** PEG-400 / Kolliphor HS-15 ([redacted], v/v)			**GLP Compliance:** Yes		
Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	10	30	100	0 (Control BID)	1000† (500 BID)
F_0 Males:	**Toxicokinetics***						
	No. Toxicokinetic Animals	3	9	9	9	3	12
	CCX168						
	C_{max}	nd	1370	2620	4710	nd	4140
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	6320	18380	39250	NA	47340
	CCX168-M1						
	C_{max}	nd	107	317	530	nd	690
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NA	670	2490	6200	NA	7800
	No. Evaluated	17	25	25	25	17	25
	Found Dead, or Sacrificed Moribund	1	1	2	0	1	0
	Clinical Observations	-	-	-	-	-	-
	Necropsy Observations	-	-	-	-	-	-

DS = Day of study; BID = b.i.d. twice daily dosing; F = Females; M = Males; GD = Gestation day; nd = Not done/not analyzed; NA = Not applicable due to limited PK sampling in control animals.
* Toxicokinetic evaluation was performed only in the male hamsters and was performed non-GLP.
† Dosed as 500 mg/kg b.i.d., twice daily.
- = No noteworthy findings.

2.6.7.12 Effects on Fertility and Early Embryo Development to Implantation in Hamsters **Report (Study) No.** PC0670_168 ([redacted]119) cont.

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	10	30	100	0 (Control BID)	1000† (500 BID)
F₀ Males:	No. Evaluated	17	25	25	25	17	25
	Body Weight (%) [a]	136.8 g	+0.3	+2.3	+1.5	+1.2	+2.4
	Premating Food Consumption [a]	10.9 g	+0.9	+1.8	+11.0	N/A	+7.3
	Mean No. Days Prior to Mating	2.9	2.7	2.3	2.3	3.2	2.6
	No. of Males that Mated	16	23	23	24	15	25
	No. of Fertile Males	15	23	22	24	14	24
F₀ Females[c]	No. Evaluated	17	25	25	25	17	25
	Found Dead	0	0	0	1	0	0
	Unscheduled Euthanasia	0	1	0	0	0	0
	Clinical Observations	-	-	-	-	-	-
	Necropsy Observations	-	-	-	-	-	-
	Premating Body Weight (%)[a]	158.3 g	-0.8	+0.9	+1.6	+1.5	+2.0
	Gestation Body Weight (%)[a]	201.7 g	+2.9	+3.1	+3.5	+6.1	+6.3
	Premating Food Consumption (%)[a,b]	12.9 g	-19.4**	-17.8**	-21.7**	-10.9	-7.0
	Gestation Food Consumption (%)[a]	11.8 g	-9.3	-6.8	-5.1	+8.5	+9.3
	Mean No. of Days Prior to Mating	2.9	2.7	2.3	2.3	2.6	2.6
	No. of Females Sperm Positive (Fertility Index)[d]	16/17	24/24	24/25	24/24	16/17	24/25
	No. of Pregnant Females	16	24	24	24	16	24
	Mean No. Corpora Lutea	16.5	17.1	16.9	18.0	18.3	17.5
	Mean No. Implantations	15.9	17.0	16.6	17.8	17.9	17.3
	Mean % Preimplantation Loss	5.7	0.5	1.7	0.9	2.4	0.9
	Mean No. Live Conceptuses	15.2	16.4	15.3	17.2	17.5	16.7
	Mean No. Resorptions	0.7	0.6	1.3	0.5	0.4	0.6
	No. Dead Conceptuses	0	1	0	1	0	1
	Mean % Postimplantation Loss	3.7	3.9	8.0	3.1	2.3	3.8

- = No noteworthy findings; BID = b.i.d. twice daily dosing; N/A = Not applicable

† Dosed as 500 mg/kg b.i.d., twice daily.

[a] After 4 weeks of dosing for males and 2 weeks of dosing for females. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

[b] Dunnett's Test * - $p \leq 0.05$; ** - $p \leq 0.01$.

[c] No toxicokinetic evaluation was performed on the female hamsters.

[d] Number of pregnancies/number of hamsters that mated.

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚胎児発生に関する試験

2.6.7.13A Reproductive and Developmental Toxicity: An Embryo-Fetal Toxicity Study of CCX168 in Hamsters following Oral Gavage Administration

					Test Article: CCX168	
Design Similar to ICH 4.1.3? Yes			**Duration:** GD 6-12		**Report (Study) No.** PC0671_168 ([redacted]116)	
Species/Strain: Hamster / Golden Syrian			**Time of Mating:** GD 0		**Location in CTD:** 4.2.3.5.2.1	
Initial Age: 11-12 Weeks			**Method of Administration:** Oral gavage			
Day of C-Section: GD 15			**Vehicle/Formulation:** PEG-400/ Kolliphor HS-15 ([redacted], v/v)		**GLP Compliance:** Yes	
Special Features: Once daily (q.d.) and twice daily (b.i.d.) treatment groups					**Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted]	
No Observed Adverse Effect Level:						
F_0 Females: 1000 mg/kg/day						
F_1 Litters: 1000 mg/kg/day						
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**10**	**30**	**100**	**0 (Control BID)**	**1000 (500 BID)**
Toxicokinetics						
No. TK Animals	3	9	9	9	12	12
CCX168						
C_{max} (ng/mL) (GD 12)	BLQ	560	1840	3620	BLQ	2150
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) (GD 12)	NA	5290	19600	36600	NA	36400
CCX168-M1						
C_{max} (ng/mL) (GD 12)	BLQ	12.6	48.5	87.3	BLQ	98.0
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) (GD 12)	NA	204	843	1610	NA	1680
CCX168-[redacted]						
C_{max} (ng/mL) (GD 12)	BLQ	12.9	69.1	94.6	BLQ	92.0
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) (GD 12)	NA	220	853	1390	NA	1690
Noteworthy Findings:						
No. Pregnant	14	16	16	17	13	16
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0

2.6.7.13A Effects on Embryo-fetal Development					Report (Study) No. PC0671_168 ([redacted]116) cont.	
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**10**	**30**	**100**	**0 (Control BID)**	**1000 (500 BID)**
Noteworthy Findings: cont.						
No. Pregnant	14	16	16	17	13	16
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	1	0	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain (%) (GD6-14)	39.6 g	-0.9	-5.4	-7.0	-3.0	-10.0
Food Consumption (%) (GD6-15)	17.4 g	-12.6	-20.6	-24.4	-32.6	-25.9
Mean No. Corpora Lutea	15.3	15.2	15.4	15.2	15.3	14.8
Mean No. Implantations	15.1	14.9	14.9	15.1	15.2	14.4
Mean % Preimplantation Loss	0.95	1.46	2.69	0.94	1.28	3.63
No. Litters Evaluated	13	16	16	17	13	16
Mean No. Live Fetuses	14.4	14.5	14.6	14.8	15.0	14.3
Mean No. Resorptions	0.7	0.1	0.2	0.3	0.2	0.1
Mean No. of Dead Fetuses	0	0.4	0.1	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	7.14	3.91	2.41	2.52	0.94	0.37
Mean Fetal Body Weight (g)	2.645	2.509	2.653	2.598	2.603	2.638
Fetal Sex Ratios (M/F)(%)	47.51	37.90	47.17	52.74	54.88	47.39
Fetal Anomalies:						
Gross External	-	-	-	-	-	-
Visceral Anomalies	-	-	-	-	-	-
Skeletal Malformation (No. fetuses)	1	3	0	0	0	1

2.6.7.13A Effects on Embryo-fetal Development					Report (Study) No. PC0671_168 ([redacted]116) cont.	
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**10**	**30**	**100**	**0 (Control BID)**	**1000 (500 BID)**
Noteworthy Findings: cont.						
Supernumerary rib, thoracolumbar, short-variation No. Fetuses (Litters)	22(10)	11(6)	16(10)	25(12)	14(9)	40(16*)
GD = Gestation day; BLQ = Below the lower limit of quantitation; - = No noteworthy findings; NA = Not applicable due to limited PK sampling in control animals						

Fisher's Exact Test * - $p \leq 0.05$

2.6.7.13B Reproductive and Developmental Toxicity: An Embryo-Fetal Development Study of CCX168 by Oral (Stomach Tube) in Rabbits

		Test Article: CCX168

Design Similar to ICH 4.1.3? Yes	**Duration:** GD 6-18	**Report (Study) No.** PC0672_168 ([redacted]178)
Species/Strain: Rabbit / New Zealand White	**Time of Mating:** GD 0	**Location in CTD:** 4.2.3.5.2.2
Initial Age: 4-6 months	**Method of Administration:** Oral gavage	
Day of C-Section: GD 29	**Vehicle/Formulation:** PEG-400/ Kolliphor HS-15 ([redacted], v/v)	**GLP Compliance:** Yes
Special Features: none		**Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted]
No Observed Adverse Effect Level:		
F_0 Females: 30 mg/kg/day		
F_1 Litters: 200 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg)	**0**	**10**	**30**	**200**
Toxicokinetics	3	4	4	4
No. TK Animals				
CCX168				
C_{max} (ng/mL) (GD 18)	BLQ	442	729	509
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) (GD 18)	NA	2350	3990	4180
CCX168-M1				
C_{max} (ng/mL) (GD 18)	BLQ	35.7	73.9	65.1
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) (GD 18)	NA	364	730	780
CCX168-[redacted]				
C_{max} (ng/mL) (GD 18)	BLQ	14.0	28.4	21.1
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL) (GD 18)	NA	144	268	261
Noteworthy Findings:				
No. Pregnant	19	19	19	19
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Aborted	1	2	2	5
No. Total Resorption of Litter	1	1	0	2
Clinical Observations				Decreased fecal output, thin body condition, red aborted tissue/material

2.6.7.13B Effects on Embryo-fetal Development			Report (Study) No. PC0672_168 ([redacted]178) cont.

Daily Dose (mg/kg)	0	10	30	200
Noteworthy Findings: cont.				
No. Pregnant	19	19	19	19
Necropsy Observations	-	-	-	-
Body Weight Gain (%) GD6-19	112.06 g	106%	84%	89%
Food Consumption (%) GD6-19	111.1 g	90.7%	90.5%	97.5%
Mean No. Corpora Lutea	11.4	12.0	11.3	12.3
Mean No. Implantations	11.1	11.4	10.3	11.2
Mean % Preimplantation Loss	2.68	8.36	7.94	8.51
No. Litters Evaluated	17	16	18	14
Mean No. Live Fetuses	9.8	9.2	9.4	10.3
Mean No. Resorptions	1.3	2.2	0.9	0.9
Mean No. of Dead Fetuses	0	0	0	0.1
Mean % Postimplantation Loss	12.17	16.53	9.28	8.84
Mean Fetal Body Weight (g)	38.578	37.759	37.682	38.721
Fetal Sex Ratios (M/F) (%)	49.31	48.65	49.76	48.32
Fetal Anomalies:				
Gross External No. Fetuses (Litters)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Visceral Anomalies No. Fetuses (Litters)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Skeletal Malformation No. Fetuses (Litters)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Supernumerary rib, cervical, short-variation No. Fetuses (Litters)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	5 (3)

- = No noteworthy findings; NA = Not applicable due to limited PK sampling in control animals; BLQ = Below lower limit of quantitation
GD = Gestation day

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

			Test Article: CCX168			
Design Similar to ICH 4.1.3? Yes		**Duration:** DG 6 through LD 20 (hamsters that delivered a litter) or DG 20 (hamsters that did not deliver a litter)		**Report (Study) No. PC0673_168** ([redacted]287)		
Species/Strain: Hamster / Golden Syrian		**Time of Mating:** GD 0		**Location in CTD:** 4.2.3.5.3.1		
Initial Age: ~69 days		**Method of Administration:** Oral gavage				
Day of C-Section: GD 21		**Vehicle/Formulation:** PEG-400/ Kolliphor HS-15 ([redacted], v/v)		**GLP Compliance:** Yes		
Special Features: none				**Date of First Dose:** [redacted]20[redacted]		
No Observed Adverse Effect Level:						
F_0 Females: 1000 mg/kg/day (500 mg/kg BID)						
F_1 Litters: 1000 mg/kg/day (500 mg/kg BID)						
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**	**10**	**30**	**100**	**0 (Control BID)**	**1000 (500 BID)**
Toxicokinetics						
LD15 – CCX168						
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (hr.ng/mL)	NA	4910	25300	43800	NA	30900
C_{max} (ng/mL)	BLQ	783	3950	4210	BLQ	2400
LD 15 – CCX168-M1						
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (hr.ng/mL)	NA	423	1650	2960	NA	3260
C_{max} (ng/mL)	BLQ	41.3	140	202	BLQ	190
Mean Pup:Maternal Ratio						
CCX168 Ratio	nc	0.00888	0.0237	0.0733	nc	0.373
CCX168-M1 Ratio	nc	0.00815	0.0431	0.132	nc	0.382

LD = Lactation day; NA = Not applicable due to limited PK sampling in control animals; nc = Not calculated; BLQ = Below lower limit of quantitation

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	10	30	100	0 (Control BID)	1000 (500 BID)
F0 Females						
No. Pregnant	21	21	21	22	22	22
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	1	0
No. Aborted or with Total Res. of Litter	0	0	0	0	0	0
Euthanized Due to No Surviving Pups	1	0	0	0	1	1
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-	-	-
Gestation Body Weight (GD 14)[a]	183.1 g	+1.4%	+0.4%	+5.1%	+5.0%	+7.7%*
Lactation Body Weight (LD 21)[a]	134.8 g	-3.3%	-5.7%	+1.6%	+3.4%	+4.7%
Gestation Food Consumption (GDs 6 to 12)	10.4 g	+12.5%	+11.5%	+8.7%	0%	+2.9%
Lactation Food Consumption (LDs 1 to 12)	28.2 g	-0.4%	-0.7%	+11.3%	+8.5%	+12.1%
Mean Duration of Gestation (days)	16	16	16	16	16	16
Abnormal Partuition	-	-	-	-	-	-
Maternal Organ Weights	-	-	-	-	-	-
F1 Litters (Preweaning)						
No. Litters Evaluated	21	21	21	22	21	22
Mean No. of Implantations	15.3	15.0	16.0	15.5	15.7	15.7
Mean No. Pups/Litter	14.7	14.5	15.6	14.9	14.9	15.2
Mean No. Liveborn Pups/Litter	14.7	14.3	15.5	14.9	14.9	15.1
Mean No. of Litters With Stillborn Pups/Litter	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
Postnatal Survival to Day 4 (%)	75.6	80.7	77.2	81.7	70.9	77.4
Postnatal Surviving to Weaning (%)	93.6	97.5	97.2	94.0	94.6	96.9
No. of Euthanized Pups at Birth	1	2	0	1	6	3
Pup Body Weights (PND 21)	31.8 g	+0.3%	-6.6%	-2.2%	+7.9%	-0.9%
Pup Sex Ratios (% Males on PND 21)	49.7	50.3	44.7	52.0	47.9	52.6
Pup Clinical Signs	-	-	-	-	-	-
Pup Necropsy Observations	-	-	-	-	-	-

DS = Day of study; - = No noteworthy findings; BID = b.i.d. twice daily dosing.

* - $p \leq 0.05$

[a] At the end of gestation or lactation. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from control are shown. Statistical significance is based on the actual data (not the percent differences).

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	10	30	100	0 (Control BID)	1000 (500 BID)
F1 Males (Postweaning)						
No. Evaluated Postweaning	22	22	22	22	22	22
No. Unscheduled Euthanasia	1	0	0	1	1	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-	-	-
Histopathology[a]	-	N/A	N/A	-	-	-
Body Weight (PND 92)[b]	135.1 g	-0.5%	-0.7%	-0.9%	3.6%	1.4%
Food Consumption (PNDs 22 to 92)[b]	10.7 g	-2.8%	-4.7%	-0.9%	-0.9%	-2.8%
Age of Preputial Separation (days)	39.0	39.8	41.0**	41.6**	39.7	41.3**
Passive Avoidance	-	-	-	-	-	-
Motor Activity	-	-	-	-	-	-
Mean No. Days Prior to Mating	2.8	2.4	2.7	2.8	2.4	2.5
No. of Males that mated	19	22	21	21	20	21
No. of Fertile Males	17	22	20	20	20	18
F1 Females (Postweaning)						
No. Evaluated Postweaning	22	22	22	22	22	22
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	1	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-	-	-
Histopathology[a]	-	N/A	N/A	-	-	-
Body Weight (PND 92)[c]	145.3 g	-0.6%	+1.4%	-0.3%	+5.0%	+1.2%
Gestation Body Weight (GD 12)[c]	186.7 g	-0.7%	+4.1%	+0.1%	+3.3%	+1.3%
Premating Food Consumption (PNDs 22 to 92)	10.1 g	+2.0%	+3.0%	+5.0%	+2.0%	+5.9%
Gestation Food Consumption (GDs 0 to 10)	10.1 g	0%	+9.9%	+9.9%	-4.0%	+5.9%
Age of Vaginal Patency (days)	18	19	20	19	18	20
Passive Avoidance	-	-	-	-	-	-
Motor Activity	-	-	-	-	-	-
Estrous Stages/14 days	3.2	3.4	2.8	3.4	3.3	3.2
Mean No. of Days Prior to Mating	2.6	2.4	2.8	2.9	3.0	2.8
No. of Females Sperm Positive	22	22	22	22	21	21
No. of Pregnant Females	20	22	21	21	21	18
Mean No. Corpora Lutea	17.8	17.0	17.8	17.8	17.4	17.4
Mean No. Implantations	16.1	15.4	16.6	16.4	16.1	16.6
Mean % Pre-implantation Loss	9.2	9.4	5.6	7.4	7.2	4.4
Mean % Post-implantation Loss	4.3	5.4	3.8	4.6	5.5	5.4

- = No noteworthy findings; N/A = Not applicable; PND = Postnatal day; GD = Gestation day.
** - $p \leq 0.01$
[a] Histopathological evaluations were performed on the bone marrow, mandibular lymph nodes, mesenteric lymph nodes spleen and thymus.
[b] At the end of the premating or gestation periods. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from control are shown
[c] At the end of the premating or gestation periods. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from control are shown.

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

					Test Article: CCX168		
Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Report (Study) Number**
Immunotoxicity							
Rat / Fisher	Oral gavage	28 Days	3, 15, 100	Male/Female (n =10 /sex/group)	No CCX168-related effects upon T-cell dependent antibody responses induced by KLH. Cyclophosphamide significantly reduced the IgM response on Day 20 in both males and females and the IgG response for females on Day 29.	Yes	PC0496_168 ([redacted]004) **Location in CTD:** 4.2.3.7.2.1
Phototoxicity							
Balb/c Mouse 3T3 Cells	*In Vitro*	NA	Up to 10 µg/mL	NA	No evidence of phototoxicity up to 10 µg/mL	Yes	PC0663_168 ([redacted]082) **Location in CTD:** 4.2.3.7.7.1
Ultraviolet and Visible Light Absorption (290 to 700 nm) Profile	*In Vitro*	NA	NA	NA	Molar extinction coefficient = 2989 L mol^{-1} cm^{-1} at 290 nm	No	PC0664_168 ([redacted]083) **Location in CTD:** 4.2.3.7.7.2
Solubility Assessment in 1%DMSO/DPBS	NA	NA	NA	NA	Maximum solubility = 10 µg/mL in cell culture media for photosafety	No	PC0668_168 **Location in CTD:** 4.2.3.7.7.3

					Test Article: CCX168		
Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Report (Study) Number**
***In Silico* Mutagenicity**							
NA	*In Silico*	NA	NA	NA	Starting materials 1 & 3 are considered Class 3.	No	PC0678_168_b ([redacted]006) **Location in CTD:** 4.2.3.7.6.3
NA	*In Silico*	NA	NA	NA	Six structures are considered Class 3.	No	PC0679_168 ([redacted]009) **Location in CTD:** 4.2.3.7.6.4
NA	*In Silico*	NA	NA	NA	One structure is considered Class 3, three are Class 5.	No	PC0714_168 ([redacted]024) **Location in CTD:** 4.2.3.7.6.5
NA	*In Silico*	NA	NA	NA	Six structures are considered Class 3, one class 1 chemical with established safety limit.	No	PC0730_168 (PC0730_168) **Location in CTD:** 4.2.3.7.6.6
***In Vitro* Mutagenicity**							
S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 E. coli: WP2*uvr*A	*In Vitro*	NA	NA	NA	A potential CCX168 impurity (不純物A*; also formed as a [redacted] in vivo metabolite from CCX168, known at CCX168-[redacted]) was non-mutagenic in the Ames assay under all conditions tested.	Yes	PC0719_168 ([redacted]502[redacted]) **Location in CTD:** 4.2.3.7.6.1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

					Test Article: CCX168		
Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Report (Study) Number**
S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 E. coli: WP2*uvr*A	*In Vitro*	NA	NA	NA	A potential CCX168 impurity (不純物F*) was non-mutagenic in the Ames assay under all conditions tested.	Yes	PC0729_168 ([redacted]502[redacted]) **Location in CTD:** 4.2.3.7.6.2

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17A Other Genotoxicity, *In Vitro*

			Test Article: 不純物A*
Test for Induction of: His/Trp - reverse mutations for *Salmonella typhimurium,* thymidine mutation for WP2*uvr*A		**No. of Independent Assays:** 1	**Report (Study) No.** PC0719_168 ([redacted]502[redacted])
Strains:TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2*uvr*A		**No. of Replicate Cultures:** 3	**Location in CTD:** 4.2.3.7.6.1
Metabolizing System: Aroclor-Induced Rat Liver S9		**No. of Cells Analyzed/Culture:** **Not applicable**	
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:** DMSO, except sterile water for sodium azide	**GLP Compliance:** Yes
Treatment: Plate incorporation method			**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects: none			
Genotoxic Effects: none (number of revertants shown below)			

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
With Activation	不純物A*	5000	19	91	7	7	31
		1500	19	90	11	7	33
		500	21	86	8	6	34
		150	20	98	9	5	36
		50.0	20	90	10	4	41
		15.0	19	93	9	5	40
	DMSO	0	17	112	9	6	39
	Positive Control	varies	299	797	94	48	369

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17A Other Genotoxicity, *In Vitro*							**Report (Study) No.** PC0719_168 ([redacted]502[redacted]) cont.
Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
Without Activation	不純物A*	5000	11	70	11	3	26
		1500	13	78	10	3	17
		500	14	66	11	5	22
		150	12	67	11	4	24
		50.0	11	77	8	5	23
		15.0	16	88	12	4	18
	DMSO	0	12	77	10	4	20
	Positive Control	varies	59	688	769	234	419

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17B Other Genotoxicity, *In Vitro*

			Test Article: 不純物F*
Test for Induction of: His- /Trp - reverse mutations for *Salmonella typhimurium,* thymidine mutation for WP2*uvr*A		**No. of Independent Assays:** 2	**Report (Study) No.** PC0729_168 ([redacted]502[redacted])
Strains:TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2*uvr*A		**No. of Replicate Cultures:** 3	**Location in CTD:** 4.2.3.7.6.2
Metabolizing System: Aroclor-Induced Rat Liver S9		**No. of Cells Analyzed/Culture:** **Not applicable**	
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:** DMSO, sterile water for sodium azide	**GLP Compliance:** Yes
Treatment: Plate incorporation method			**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects: toxicity was observed beginning at 1500 or at 5000 µg per plate with all conditions			
Genotoxic Effects: none (number of revertants shown below)			

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
With Activation	不純物F*	5000	0	0	0	0	0
		1500	14	74	6	4	16
		500	16	93	8	5	29
		150	16	101	13	7	29
		50.0	18	88	11	4	35
		15.0	16	83	11	9	30
		5.00	17	93	9	5	32
	DMSO	0	14	92	10	6	32
	Positive Control	varies	249	873	105	44	355

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17B Other Genotoxicity, *In Vitro*					**Report (Study) No. PC0729_168 ([redacted]502[redacted]) cont.**		
Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
Without Activation	不純物F*	5000	0	0	0	0	0
		1500	10	61	4	2	16
		500	7	77	7	3	24
		150	7	77	7	6	28
		50.0	8	67	9	6	24
		15.0	14	74	12	5	20
		5.00	13	85	9	4	27
	DMSO	0	14	78	8	3	31
	Positive Control	varies	67	594	616	362	445

＊新薬承認情報提供時に置き換え