目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景 3
2.7.1.1.1 製剤開発 3
2.7.1.1.2 溶出プロファイル 5
2.7.1.1.3 分析法 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1 海外第 I 相試験 7
2.7.1.2.2 食事の影響評価試験 8
2.7.1.2.3 国内第 I 相試験 9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.1.3.1 剤形の影響 10
2.7.1.3.2 食事の影響 10
2.7.1.4 結論 11
2.7.1.5 参考文献 11
2.7.1.6 付録 12

略号一覧

略号	略していない表現	内容
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
ANOVA	Analysis of variance	共分散分析
AUC	Area under the curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12hr}$	Area under the curve from time of dosing to 12 hours post dose	12 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	Area under the curve from time of dosing to 24 hours post dose	24 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the curve from time zero to infinity	無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the curve from time zero to time t	最終濃度観測時点までの濃度-時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
Caco-2	Human colorectal carcinoma cell line designation; used to assess membrane permeability *in vitro*	*In vitro* 膜透過性試験に用いられるヒト結腸癌由来の細胞株
CL/F	Apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration	経口クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CV	Coefficient of variation	変動係数
[redacted]	[redacted]	[redacted]
GMP	Good manufacturing practice	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
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
LSM	Least squares mean	最小二乗平均
NA, n/a	Not available or not applicable	—
$P_{app(A\text{-}B)}$	Apparent permeability coefficient (apical to basolateral)	見かけの透過係数（頂端側から側底側）
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RH	Relative humidity	相対湿度
RRT	Relative retention time	相対保持時間
T_{max}	Time of maximum (maximal) concentration	最大血漿中濃度到達時間
[redacted]	[redacted]	[redacted]
V_z/F	Apparent volume of distribution	消失相における分布容積

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景

CCX168 製剤は、海外第 I 相試験の単回投与期では 溶媒A* 又は 溶媒B* に原薬を溶解した溶液製剤を用い、海外第 I 相試験の反復投与期では 溶媒C* 又は 溶媒D* に原薬を溶解し、カプセルに充てんした製剤を用いた。以降の臨床試験から市販まで、一貫してこの 溶媒D* のカプセル剤とした。

2.7.1.1.1 製剤開発

原薬は、水性溶媒への溶解性が低い。また、原薬は Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験法による評価の結果（$P_{app\ (A-B)}$ =25.2×10^{-6} cm/s）から、脂質二重層を透過できる高い膜透過性を示す（PC0361_168_a Table 2）。マスバランス試験では、原薬を液剤として経口投与した結果、ほぼ完全に吸収された（約 93%）（CL004_168_MetID Report Section 5.3）。これらの結果から、原薬は低溶解性及び高透過性を有する BCS クラス II の薬物に分類される。

原薬は水性溶媒への溶解性が低いことから、[redacted] 原薬の溶解性を評価した。その結果を表 2.7.1.1.1-1 に示した。

表 2.7.1.1.1-1 医薬品添加剤中の原薬の溶解性

Excipient	Temperature (°C)	Solubility (HPLC) (mg/mL)
[redacted]		

Source: Module 3.2.P.2.2.1-1, Table 1

溶解性の結果から [redacted]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]

海外第 I 相試験の単回投与期では、当初 溶媒A* 又は 溶媒B* に原薬を溶解した溶液製剤を使用した。海外第 I 相試験の反復投与期では、原薬 10 mg を含む 溶媒C* 又は 溶媒D* をゼラチンカプセルに充てんした製剤を用いて、30 mg 及び 50 mg の 1 日 2 回投与を行った。原薬 10 mg を含む 溶媒C* 処方及び 溶媒D* 処方のカプセル剤について健康被験者における相対比較試験を行ったところ、両処方は非常に類似した薬物動態学的パラメータ（C_{max}、T_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12hr}$）を示した（CL001_168_ Pharmacokinetic Report Table 19）。さらに、これらの PK プロファイルは、 溶媒A* 溶液処方又は 溶媒B* 溶液処方で観察されたものと類似していた。以上より、第 II 相試験及び第 III 相試験の治験薬として、 溶媒D* 処方を選択した（組成は表 2.7.1.1.1-2 参照）。

表 2.7.1.1.1-2 CCX168 10 mg カプセル（ 溶媒D* 処方）の組成

Component	Function	Quality Standard	10 mg Capsule	
			(mg)	% (w/w)
Avacopan	[redacted]			
Polyoxyl-40 hydrogenated castor oil / (Kolliphor RH40)				
Polyethylene glycol 4000 (PEG-4000)				
Gelatin capsule, Size 0, white opaque				
Gelatin sealing band, orange)				
Total (Approx.)			[redacted]	

Source: Table 4 in Module 3.2.P.2.2.1-1

溶媒D* 処方の治験薬は、6 つの第 I 相試験（海外第 I 相試験（CL001_168）、食事の影響評価試験（CL007_168）、薬物相互作用試験（CL008_168）、肝機能低下者試験（CL013_168）、国内第 I 相試験（CCX1101）、QT/QTc 評価試験（CL014_168））、ANCA 関連血管炎患者を対象とした 2 つの第 II 相試験（CL002_168 及び CL003_168）及び第 III 相試験（CL010_168）で用いられた（3.2.P.5.4）。

以上のことから、CCX168 10 mg カプセルは、申請及び市販製剤として、原薬 10 mg を含有する 溶媒D* をゼラチンカプセルに充てんしたカプセル剤とした。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.1.1.2 溶出プロファイル

溶媒D* 処方の CCX168 10 mg カプセルの溶出試験を実施した（試験液：[redacted]、37.0 ± 0.5℃、[redacted] 分）。その結果、いずれのロットとも [redacted] 分以内に 100%となり、速やかに溶出した（図 2.7.1.1.2-1）。

[redacted]

Source: Module 3.2.P.5.6-1 の図 3.2.P.5.6.5.2-1 及び図 3.2.P.5.6.5.2-2 より抜粋

図 2.7.1.1.2-1 CCX168 10 mg カプセル（ 溶媒D* ）[redacted] の溶出プロファイル

2.7.1.1.3 分析法

CCX168 製剤の定量及び純度試験並びに溶出試験に使用した HPLC 条件は、3.2.P.5.2-1 に示した。

臨床試験において薬物動態を評価するため、血漿試料中の CCX168 及び主要代謝物 CCX168-M1（2.6.4.5）濃度を LC-MS/MS 法により測定した。生物薬剤学試験、臨床薬理試験、並びに有効性及び安全性試験において、血漿中 CCX168 及び CCX168-M1 濃度の測定結果を担保するために、血漿中濃度測定にはバリデートされた試料処理及び LC-MS/MS による濃度分析法を用いた（表 2.7.1.1.3-1）。検量線は、CCX168 が 0.2～100 ng/mL 又は 1～500 ng/mL、CCX168-M1 が 1～100 ng/mL 又は 1～500 ng/mL の濃度範囲でバリデートされた。

バリデートされた LC-MS/MS 法による CCX168 及び CCX168-M1 濃度分析法は、すべて十分な精度及び真度が確認され、検量線及び QC 試料も判定基準を満たした。すべての濃度分析法について、顕著な妨害はなく、良好な選択性が確認された。試料処理及び保管中の血漿試料における CCX168 及び CX168-M1 の安定性については、十分に担保された。各濃度分析法の詳細は、2.7.1.6（表 2.7.1.6-2～表 2.7.1.6-6）に示した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.1.1.3-1　　LC-MS/MS による臨床血漿検体中の CCX168 及び CCX168-M1 濃度分析法の一覧

Method Validation Report		ChemoCentryx/ CRO Method ID	Analytes	Quantification Range	Clinical Study Using the Method	Type of Clinical Study	Study Duration (Days)
ChemoCentryx Study ID	CRO Study ID						
CLCCX1_168	NA	TM-004	CCX168	0.2–100 ng/mL	CL001_168	Phase 1	29 Days
CLCCX2_168	NA	TM-011	CCX168 CCX168-M1	1–500ng/mL（CCX168）; 1–500ng/mL（CCX168-M1）	CL002_168 (Steps 1&2)	Phase 2	169 Days
					CL004_168	Phase 1	29 Days
CL[redacted]383（R3）	[redacted]383（R3）	[redacted]	CCX168 CCX168-M1	1–500ng/mL（CCX168）; 1–500ng/mL（CCX168-M1）	CL002_168 (Step 3)	Phase 2	169 Days
					CL003_168	Phase 2	169 Days
					CL007_168	Phase 1	14 Days
					CL008_168	Phase 1	29 Days
					CL010_168	Phase 3	421 Days
					CL014_168	Phase 1	28 Days
CL[redacted]587	[redacted]587	[redacted]	CCX168 CCX168-M1	0.2–100ng/mL（CCX168）; 1–100ng/mL（CCX168-M1）	CL013_168	Phase 1	18 Days
_*	[redacted]377	_*	CCX168 CCX168-M1	1–500ng/mL（CCX168）; 1–500ng/mL（CCX168-M1）	CCX1101	Phase 1	14 Days

*No number assigned.

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

CCX168 の生物薬剤学的特性は、健康被験者を対象とした海外第 I 相試験、食事の影響評価試験及び国内第 I 相試験において評価した。

生物薬剤学試験及び使用した製剤の概要を表 2.7.1.2-1 に示した（詳細は表 2.7.1.6-1 参照）。

表 2.7.1.2-1　　生物薬剤学試験一覧

試験名／国	試験の相	主な試験目的	被験者集団	CCX168 剤形（経口）
海外第 I 相試験／スイス	第 I 相	安全性及び忍容性 薬物動態及び薬力学	健康被験者	液剤及び 10 mg カプセル剤
食事の影響評価試験／米国	第 I 相	食事の影響	健康被験者	3 mg 液剤、その他は 10 mg カプセル剤
国内第 I 相試験／日本	第 I 相	安全性及び忍容性 薬物動態	健康被験者（日本人及び白人）	10 mg カプセル剤

2.7.1.2.1 海外第 I 相試験

添付資料 5.3.3.1.2（参考）

海外第 I 相試験では、製剤間の相対的バイオアベイラビリティを評価した。本試験は無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、健康被験者 48 例を CCX168 群又はプラセボ群に割り付け（3:1）、単回又は反復経口投与（1 日 1 回又は 1 日 2 回投与）した。単回投与期は、CCX168 1、3、10、30 及び 100 mg の液剤を単回投与した。反復投与期は、CCX168 1、3 及び 10 mg の液剤を 1 日 1 回 7 日間、30 及び 50 mg のカプセル剤を 1 日 2 回 7 日間投与した。単回投与期の 1 mg 投与コホートでは CCX168 を 5 例、プラセボを 3 例、単回投与期のその他の用量及び反復投与期では CCX168 を 6 例、プラセボを 2 例に投与した。

単回投与期における薬物動態の結果を表 2.7.1.2.1-1 に示した。　溶媒A*　　又は　　溶媒B*　　に溶解した液剤を単回投与したとき、CCX168 は速やかに吸収され、投与後 1～2.5 時間で C_{max} に到達した。CCX168 の平均 C_{max} は 1.84～197 ng/mL（CCX168 1～100 mg 投与）、$AUC_{0-\infty}$は 628 及び 2030 ng•hr/mL（30 及び 100 mg 投与）であり、いずれもおおむね用量比例的に増加した。

反復投与期における薬物動態の結果を表 2.7.1.2.1-2（　溶媒A*　を使用した液剤として CCX168 1～10 mg 1 日 1 回経口投与）及び表 2.7.1.2.1-3（　溶媒C*　又は　溶媒D*　を使用したカプセル剤として CCX168 30 及び 50 mg 1 日 2 回経口投与）に示した。CCX168 を 1 日 1 回投与したときの CCX168 の C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は、1～10 mg の用量範囲でほぼ用量に比例した。CCX168 30 mg 及び 50 mg を 1 日 2 回投与したときの CCX168 の C_{max} 及び AUC_{0-12hr} は、わずかに用量比以上の増加が認められたものの、おおむね用量比例的に増加した。

溶媒C*　又は　溶媒D*　を使用したカプセル剤として CCX168 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの曝露（AUC_{0-12hr}）は（表 2.7.1.2.1-3）、液剤として CCX168 30 mg を単回投与したときの曝露（$AUC_{0-\infty}$）と同程度であった（表 2.7.1.2.1-1）。この結果から、　溶媒C*　又は　溶媒D*　を使用したカプセル剤と液剤に大きな違いはないことが示唆された。カプセル剤を反復投与したときの定常状態における曝露の個体間変動は、おおむね 30～40%の範囲であった（CL001_168_Pharmacokinetic Report Table 18）。CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

溶媒D*　カプセル剤及び　溶媒C*　カプセル剤の $AUC_{0\text{-}12hr}$ は、Day 1 では 528 及び 548 ng•hr/mL、Day 7 では 939 及び 908 ng•hr/mL であり、製剤間の差はごくわずかであった（表 2.7.1.2.1-3）。

表 2.7.1.2.1-1　CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（液剤、単回投与）

Parameter	1 mg[a] (N = 5)	3 mg[a] (N = 6)	10 mg[a] (N = 6)	30 mg[a] (N = 6[b])	100 mg[a] (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	1.84 (0.889)	9.17 (1.98)	25.3 (5.71)	78.7 (35.6)	197 (157)
T_{max} (hr)	1.1 (0.22)	1.2 (0.26)	1.7 (0.26)	1.7 (0.41)	2.5 (1.8)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•hr/mL)	5.15 (3.09)	23.4 (8.75)	122 (38.4)	557 (149)	1880 (999)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)	-[c]	-[c]	-[c]	628 (199)	2030 (1,070)

[a] Avacopan dose as a solution in　溶媒A*　or　溶媒B*
[b] N=5 for CL/F, V_z/F, $AUC_{0\text{-}t}$, and $AUC_{0\text{-}\infty}$
[c] Not included in this table, since the terminal PK profile for this dose was insufficiently characterized due to inadequate assay sensitivity at the lower CCX168 plasma concentrations.
平均値（標準偏差）
Source: CL001_168_Pharmacokinetic Report, Table 16

表 2.7.1.2.1-2　CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（液剤、1 日 1 回反復投与）

Parameter	1 mg[a] once daily (N = 5)		3 mg[a] once daily (N = 4)		10 mg[a] once daily (N = 6)	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
C_{max} (ng/mL)	2.59 (1.12)	2.86 (1.09)	9.94 (3.69)	13.5 (4.30)	19.2 (8.46)	31.4 (9.49)
T_{max} (hr)	1.5 (0.50)	1.0 (0.0)	1.3 (0.42)	1.2 (0.26)	1.8 (0.69)	1.9 (0.59)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	8.72 (4.56)	11.2 (5.24)	32.4 (11.2)	49.1 (16.8)	104 (45.3)	178 (51.2)

[a] CCX168 dose as a solution in　溶媒A*
平均値（標準偏差）
Source: CL001_168_Pharmacokinetic Report, Table 18

表 2.7.1.2.1-3　CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（カプセル剤、1 日 2 回反復投与）

Parameter	30 mg[a] twice daily Day 1 (N = 6)		30 mg[a] twice daily Day 7 (N = 6)		50 mg[a] twice daily Day 1 (N = 6)		50 mg[a] twice daily Day 7 (N = 6)	
Formulation	F1	F2	F1	F2	F1	F2	F1	F2
C_{max} (ng/mL)	190	182	179	173	290	335	409	376
T_{max} (hr)	1.9	2.0	2.5	2.0	2.2	2.2	2.3	2.8
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng•hr/mL)	528	548	939	908	1034	1191	2120	2395

[a] CCX168 dose as semi-solid filled gelatin capsules in　溶媒D*　[redacted]　or　溶媒C*　[redacted]. The C_{max}, T_{max} and $AUC_{0\text{-}12hr}$ are the average values from both morning and evening doses for each capsule formulation.
平均値
Source: CL001_168_Pharmacokinetic Report, Table 19

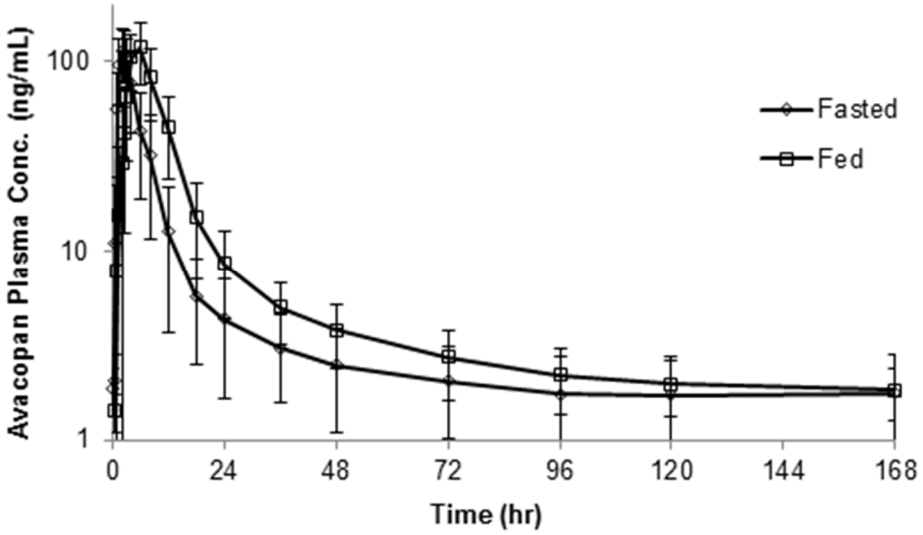
2.7.1.2.2 食事の影響評価試験

添付資料 5.3.1.1.1（参考）

食事の影響評価試験では高脂肪食（脂肪が総カロリー量の約 50%）による CCX168 の薬物動態への影響を評価した。本試験は CCX168 の　溶媒D*　カプセル剤を使用し、健康被験者 16 例を対象に高脂肪食が CCX168 の薬物動態に及ぼす影響を 2 期クロスオーバーデザインで評価し、休薬期間は 10 日以上とした。CCX168 30 mg を空腹時又は食後に単回経口投与した。高脂肪食摂取後に CCX168 30 mg を投与したとき、CCX168 の $AUC_{0\text{-}\infty}$は空腹時投与と比較して 1.72 倍増加したが、C_{max} は 8%増加した。食事により T_{max} は約 3 時間遅延した（図 2.7.1.2.2-1 及び表 2.7.1.2.2-1）。本試験における $AUC_{0\text{-}t}$ の個体内及び個体間変動は、それぞれ約 20%及び約 30～50%であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

本結果に基づき、第 III 相試験では CCX168 は食後投与で実施し、添付文書案では食後投与とした。



平均値（標準偏差）
Source: CSR CL007_168, Fig14.2.2.1.6

図 2.7.1.2.2-1　　血漿中 CCX168 濃度の推移（高脂肪食）

表 2.7.1.2.2-1　　CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（高脂肪食）

Parameter	Fed (Test)		Fasted (Reference)		GMR (%)	Confidence Intervals	Intra-subject CV%
	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n		90% Confidence	
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	1410.4	16	826.33	16	170.68	151.09 - 192.81	19.77
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	1646.0	16	959.23	14	171.60	147.12 - 200.15	23.23
C_{max} (ng/mL)	128.1	16	118.6	16	107.98	92.05 - 126.67	26.06
T_{max} (hr)	5.379	16	2.286	16	235.29	208.37 - 262.21	25.79

AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} parameters were ln-transformed prior to analysis. T_{max} was untransformed.
For ln-transformed PK parameters, geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from ANOVA. For the untransformed parameter T_{max}, the LSMs are straight from the ANOVA.
T_{max} is presented as the untransformed LSM.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100×(test/reference).
For ln-transformed PK parameters, intra-subject CV (CV%) = 100×(square root (exp[MSE]-1)).
For the untransformed parameter T_{max}, intra-subject CV (CV%) = 100×(square root [MSE])/(Average of the LSM).
MSE = Residual variance from ANOVA.
Source: CL007_168 Clinical Study Report, Table 11-4

2.7.1.2.3 国内第 I 相試験

添付資料 5.3.3.1.1

国内第 I 相試験では日本人健康被験者 8 例を対象に、低脂肪食（普通食）が CCX168 の薬物動態に及ぼす影響を評価した。　　溶媒D*　　カプセル剤として CCX168 30 mg を低脂肪食摂取後に単回投与したとき、空腹時投与と比較して血漿中 CCX168 の $AUC_{0-\infty}$が 2.11 倍増加したが、C_{max} は 8%増加したのみであった。この結果は、白人被験者を対象とした食事の影響評価試験の結果とおおむね同様であった（表 2.7.1.2.3-1、CSR CCX1101 Table 11-2, Table 11-8 及び Table 11-9）。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.1.2.3-1　　CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（低脂肪食）

PK Parameter[a]	30 mg (Fasted)	30 mg (Fed)	GMR (Fed/Fasted)[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	607.3	1279.6	2.11
C_{max} (ng/mL)	122.5	132.7	1.08
T_{max} (hr)	1.50	2.50	NA

[a] $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} are expressed as geometric mean and T_{max} is presented as median.
[b] GMR=Geometric Mean Ratio; NA=Not Applied.
Source: CSR CCX1101, Table 11-2, 11-8

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 剤形の影響

In vitro 溶解性と *in vivo* バイオアベイラビリティとの相関は確立されていないが、健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（単回及び反復投与）で CCX168 10 mg の　　溶媒D*　　カプセル剤及び　　溶媒C*　　カプセル剤は類似した薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max} 及び AUC_{0-12hr}）を示した（CL001_168_ Pharmacokinetic Report Table 19）。　　溶媒D*　　カプセル剤が、安定性、不純物の少なさ、スケーラビリティ及び溶液製剤と同様のバイオアベイラビリティに基づいて選択され、以降の臨床試験で使用された。

海外第 I 相試験、食事の影響評価試験及び国内第 I 相試験では、CCX168 の生物薬剤学的特性を評価した（表 2.7.1.3-1）。

表 2.7.1.3-1　　CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（液剤又はカプセル剤、30 mg）

Study	CL001_168 (SAD and MAD) (N = 3)[a]	CCX1101 (Ethnobridging) (N = 8)[b]	CL007_168 (Food Effect) (N = 14-16)[c]
Formulation	溶媒B* (Solution)	溶媒D* (Capsule)	溶媒D* (Capsule)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	765 ± 190	686 ± 234	1050 ± 621
C_{max} (ng/mL)	109 ± 17.6	119 ± 42.2	123 ± 35.5
T_{max} (hr)	1.7 ± 0.58	1.9 ± 0.32	2.3 ± 0.61

[a] PK parameters were derived from data for　　溶媒B*　　solution formulation.
Source: CL001_168_Pharmacokinetic Report, Table 17.

[b] PK parameters were derived from Cohort C2, Caucasian subjects.
Source: CSR CCX1101, Table 14.2-7.

[c] PK parameters were derived from Treatment B (fasted). N=14 for AUC and N=16 for C_{max} and T_{max}.
Source: CSR CL007_168, Table 14.2.1.1.6.

健康被験者に CCX168 の液剤又はカプセル剤を投与したときの薬物動態パラメータは、試験間でおおむね同程度であった（表 2.7.1.3-1）。したがって、　　溶媒D*　　カプセル剤は液剤と明らかな差はなく、すべての臨床試験で一貫した性能を示すことが示唆された。

ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験では、　　溶媒D*　　カプセル剤により CCX168 の十分な曝露が得られた。

2.7.1.3.2 食事の影響

食事の影響評価試験では、健康被験者に　　溶媒D*　　カプセル剤として CCX168 30 mg を単回経口投与したときの、CCX168 の薬物動態パラメータに対する高脂肪食の影響を評価した。高脂肪食により $AUC_{0-\infty}$が増加し（空腹時投与に対する食後投与の比

＊新薬承認情報提供時に置き換え

1.72)、吸収が遅延したが（平均 T_{max} が約 3 時間増加)、C_{max} は変わらなかった（表 2.7.1.2.2-1)。AUC_{0-t} の個体間変動（GCV%）は、食後投与で約 29%、空腹時投与で約 49%であった（CL007_168 Table 11-2)。国内第 I 相試験では低脂肪食の影響を検討し、食事の影響評価試験とおおむね同様な結果であった（表 2.7.1.2.3-1)。

第 III 相試験では CCX168 は食後投与で実施し、添付文書案では食後投与とした。

2.7.1.4 結論

- 原薬は、低溶解性及び高膜透過性の BCS クラス II に分類されると考えられた。
- CCX168 10 mg カプセルは、溶出試験、安定性試験、製造性、イヌ PK データ及び海外第 I 相試験の PK データから、　　溶媒D*　　に原薬 10 mg を溶解し、充てんした即放性のカプセル剤（0 号）とした。
- CCX168 10 mg カプセルは、溶出試験において[redacted]で速やかに溶出し、[redacted]分以内に完全に溶出した。
- このカプセル剤は、健康被験者を対象とした生物薬剤学試験（海外第 I 相試験、食事の影響評価試験、国内第 I 相試験）において使用された。これらの試験における CCX168 の曝露量は、バリデート済みの生体試料中薬物濃度分析法を用いて測定した。このカプセル剤を投与したときの CCX168 の相対的バイオアベイラビリティは、　　溶媒C*　　に原薬を溶解して充てんしたカプセル剤を被験者に投与した場合に観察されたものと同様であり、海外第 I 相試験で使用された液剤と同等であった。
- 　　溶媒D*　　処方の CCX168 カプセル剤を複数ロット製造し、第 III 相試験で使用した。
- 食事の影響評価試験において、高脂肪食を摂取した被験者に CCX168 カプセル剤を投与したとき、$AUC_{0-\infty}$が増加し（空腹時投与に対する食後投与の比 1.72)、吸収が遅延したが（平均 T_{max} が約 3 時間増加)、C_{max} は変わらなかった。曝露量（AUC_{0-t}）の個体内及び個体間変動は、それぞれ約 20%及び約 30～50%であった。第 III 相試験では CCX168 は食後投与で実施し、添付文書案では食後投与とした。

2.7.1.5 参考文献

該当なし。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.1.6 付録

表 2.7.1.6-1 Listing of Clinical Biopharmaceutic Studies

Study Number/ Country	Product ID/Batch No.	Study Phase	Main Study Objectives	Subject Population	Study Size and Dosing Period	Treatment Groups	Avacopan Dose Form
CL001_168/ Switzerland	API Lot Number: [redacted]	Phase 1	Safety and tolerability; pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles	Healthy volunteers	48 subjects; single dose in Period 1, once daily or twice daily dose for 7 days in Period 2	Period 1: Placebo (N = 11), 1, 3, 10, 30, and 100 mg avacopan (N = 6 in each avacopan group, except N = 5 in 1 mg group) Period 2: Placebo (N=11), 1, 3, 10 mg q.d., and 30 and 50 mg b.i.d. avacopan (N=6 in each avacopan group, except N=5 in 1 mg group)	Dosing solution in in 溶媒A* or 溶媒B* in Period 1 and 1, 3, and 10 mg in in 溶媒A* in q.d. groups in Period 2. 10 mg gelatin capsules in 溶媒C* or 溶媒D* in 30 and 50 mg b.i.d. groups in Period 2.
CL007_168/ United States	API Lot: [redacted] Capsule Lot No. [redacted]	Phase 1	Food effects	Healthy volunteers	16 subjects in 4 periods	Period 1: 30 mg avacopan single dose, fed or fasted; Period 2: 30 mg avacopan single dose, fed or fasted; Period 3: 3 mg avacopan single dose, fasted; Period 4: 100 mg avacopan single dose followed by 100 mg avacopan twice daily for 5 days, followed by 100 mg single dose for 1 day, fasted; Oral	The 3 mg dose was given as a solution; all other doses were given in 10 mg 溶媒D* capsules
CCX1101/ Japan	Capsule Lot No. [redacted]	Phase 1	Ethnobridging	Healthy Japanese and Caucasian volunteers	80 subjects (10 in each cohort [8 on avacopan, 2 on placebo]; 10, 30, or 100 single dose; 30 or 50 mg b.i.d.)	8 groups: 10 mg, 30 mg, 100 mg single dose in Japanese subjects; 30 mg and 50 mg BID ×7 days in Japanese subjects; 10 mg, 30 mg single dose in Caucasians; 30 mg BID ×7 days in Caucasians 8 subjects on avacopan and 2 on placebo in each group	10 mg avacopan 溶媒D* capsules

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.1.6-2 Bioanalytical Method Performance Summary for [redacted] Method [redacted]

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an HPLC Method Using MS/MS Detection for the Determination of CCX168 and CCX168-M1 in Human Plasma (Validation Report [redacted]383(R3)).		
Method description	Avacopan (CCX168), M1 (CCX168-M1, also known as metabolite M1) and the internal standard (ISTD), avacopan-d4, were extracted from human plasma by protein precipitation. The supernatant was analyzed using liquid chromatography (LC) with tandem mass spectrometric detection (MS/MS).		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Avacopan, Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 200.00 µg/mL] Avacopan, Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 200.00 µg/mL] M1, Lot No. [redacted](also known as [redacted]) [Primary stock concentration 200.00 µg/mL] Avacopan-d4 (also known as [redacted]), Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 100.00 µg/mL] Blank K_3EDTA human plasma		
Validated assay range	1.00 ng/mL to 500.00 ng/mL for avacopan and M1		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Avacopan, Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 200 µg/mL] Avacopan, Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 200 µg/mL] M1 (also known as [redacted]), Lot No. [redacted] (also known as [redacted]), [Primary stock concentration 200 µg/mL] Avacopan-d4 (also known as [redacted]), Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 100 µg/mL] Blank K_3EDTA human plasma		
Minimum required dilutions (MRDs)	n/a		
Source and lot of reagents	No special reagents were used		
Regression model and weighting	Weighted ($1/x^2$) linear ($y = mx + b$) least squares regression analysis for avacopan and M1		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	N = 10 for avacopan and M1	Table 32 and Table 34 of [redacted]383(R3)
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	The following values were derived from %Nominal data that were presented in the report:	Table 32 and Table 34 of [redacted]383(R3)
	Avacopan	-3.6% to 4.6%	
	M1	-2.9% to 2.0%	

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	The following values were derived from %Nominal data that were presented in the report:	Table 32 and Table 34 of [redacted]383(R3)
	Avacopan	≤5.5%	
	M1	≤ 6.6%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	The following values were derived from %Nominal data that were presented in the report:	Table 36 and Table 37 of [redacted]383(R3)
	QCs for avacopan: 1.00, 3.00, 50.00, 375.00, 250.00	-5.2% to -1.9%	
	QCs for M1: 1.00, 3.00, 50.00, 375.00, 250.00	-5.4% to 0.9%	
	Inter-batch %CV		Table 36 and Table 37 of [redacted]383(R3)
	QCs for avacopan: 1.00, 3.00, 50.00, 375.00, 250.00	≤9.1%	
	QCs for M1: 1.00, 3.00, 50.00, 375.00, 250.00	≤15.7%	
	Total Error (TE)	n/a	n/a
Selectivity & matrix effect	Matrix Factor: 8 lots of K_3EDTA plasma were tested (including one hemolyzed lot and one lipemic lot). %bias: n/a Avacopan: Precision (% CV) 1.8% for Low QC and 0.6% for High QC M1 Precision (% CV) 3.5% for Low QC and 2.2% for High QC		Table 44 and Table 45 of [redacted]383(R3)

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]		
Interference & specificity	Avacopan: No significant interference observed in the 6 blank matrix lots screened. Specificity in the presence of concomitantly administered compounds: no significant interference observed. %bias: 0.1% to 5.6% for Low QC and -9.1% to 7.7% for High QC (derived from %Nominal data that were presented in the report). M1: No significant interference observed in the 6 blank matrix lots screened. Specificity in the presence of concomitantly administered compounds: no significant interference observed. %bias: -6.9% to 8.4% for Low QC and -7.8% to 8.8% for High QC (derived from %Nominal data that were presented in the report). Avacopan-d4 (internal standard): No significant interference observed in the 6 blank matrix lots screened.	Table 2 through Table 28 of [redacted]383(R3)
Hemolysis effect	No significant interference or matrix effect observed in the blank matrix lots screened. Avacopan: %bias: -1.5% for Low QC and -0.6% for High QC M1: %bias: -1.7% for Low QC and -4.8% for High QC	Table 44 and Table 45 of [redacted]383(R3)
Lipemic effect	No significant interference or matrix effect observed in the blank matrix lots screened. Avacopan: %bias: 0.7% for Low QC and 0.9% for High QC M1: %bias: 0.7% for Low QC and -1.7% for High QC	Table 44 and Table 45 of [redacted]383(R3)

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
Dilution linearity & hook effect	Avacopan Tested at 2000.00 ng/mL using a 10-fold dilution: %bias: -6.2% (derived from %Nominal data that were presented in the report) M1 Tested at 1000.00 ng/mL using a 5-fold dilution: %bias: -9.3% (derived from %Nominal data that were presented in the report) Tested at 2000.00 ng/mL using a 10-fold dilution: %bias: -5.9% (derived from %Nominal data that were presented in the report)		Table 46 through Table 48 of [redacted] 383(R3)
Bench-top/process stability	Avacopan and M1 are stable in human plasma at 4 °C nominal for 25.9 hours.		Table 89 and Table 90 of [redacted] 383(R3)
Freeze-Thaw stability	Avacopan and M1 are stable in human plasma after 5 freeze-thaw cycles at -80 °C nominal.		Table 101 and Table 102 of [redacted] 383(R3)
Long-term storage	Avacopan and M1 are stable in human plasma after 834 days at -80 °C nominal and after 221 days at -20°C nominal.		Table 109, Table 114, Table115 and Table 116 of [redacted] 383(R3)
Parallelism	n/a		n/a
Carry over	Evaluated by injecting a ULOQ sample followed by 3 analyte-free samples without internal standard (blanks). This sequence was injected 3 times serially. No significant interference was observed in all injections of analyte-free samples at the retention times and mass transitions of avacopan, M1 and avacopan-d4.		Table 29 through Table 31 of [redacted] 383(R3)
Method Performance in Study CL002_168 (Phase 2, Safety and Efficacy)			
Assay passing rate	Include incurred sample re-analysis passing rate	100.0% assay passing rate (13 out of 13 runs for avacopan and M1)	Table 2 of CL002_168
Standard curve performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -4.1 to 4.4% M1: -2.7 to 2.0	Table 3 and Table 4 of CL002_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤4.6% CV M1: ≤6.9% CV	
QC performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -4.8 to 3.6% M1: -1.4 to 0.8%	Table 5 and Table 6 of CL002_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤5.3% CV M1: ≤6.5% CV	
Method reproducibility	E.g., ISR was performed in x% of study samples, and x% of the samples met the pre-specified criteria	Avacopan: ISR was performed in 10.7% of study samples (50 out of 468 samples), and 100.0% of the samples met the pre-specified criteria For M1, ISR was performed in 10.5% of study samples (49 out of 468 samples), and 98.0% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 11 and Table 12 of CL002_168

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
Study sample analysis/ stability	Describe the length of storage stability for standard/QCs and study samples and the coverage	Length of storage stability to cover calibrant/QCs: 161 days at -80 °C nominal required. Length of storage stability to cover samples: 748 days at -80°C nominal required. Stability for 834 days at -80 °C nominal has been established.	Section 2.5 and 5.3 of CL002_168; Table 109 and Table 114 of [redacted]383(R3)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Provide the number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Avacopan: 12 out of 12 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00, 2.00, 5.00, 12.00, 30.00, 70.00, 180.00, 320.00, 425.00 and 500.00 ng/mL. M1: 12 out of 12 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00, 2.00, 5.00, 30.00, 70.00, 180.00, 320.00, 425.00 and 500.00 ng/mL; 11 out of 12 calibrators at the following concentration met the acceptance criteria: 12.00 ng/mL.	Table 3 and Table 4 of CL002_168
Method Performance in Study CL003_168 (Phase 2, Safety)			
Assay passing rate	Include incurred sample re-analysis passing rate	100.0% assay passing rate (12 out of 12 runs for avacopan; 11 out of 11 runs for M1)	Table 2 of CL003_168
Standard curve performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -3.3 to 2.8% M1: -4.1 to 3.1%	Table 3 and Table 4 of CL003_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤5.5% CV M1: ≤5.7% CV	
QC performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -5.8 to 2.9% M1: -8.7 to -1.0%	Table 5 and Table 6 of CL003_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤9.6% CV M1: ≤8.5% CV	
Method reproducibility	E.g., ISR was performed in x% of study samples, and x% of the samples met the pre-specified criteria	Avacopan: ISR was performed in 11.1% of study samples (67 out of 606 samples), and 95.3% of the samples met the pre-specified criteria M1: ISR was performed in 10.4% of study samples (63 out of 606 samples), and 95.2% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 11 and Table 12 of CL003_168

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
Study sample analysis/ stability	Describe the length of storage stability for standard/QCs and study samples and the coverage	Length of storage stability to cover calibrant/QCs: 48 days at -80 °C nominal required. Length of storage stability to cover samples: 475 days at -80°C nominal required. Stability for 834 days at -80 °C nominal has been established.	Section 2.5 and 5.3 of CL003_168; Table 109 and Table 114 of Validation Report [redacted] 383(R3)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Provide the number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Avacopan: 12 out of 12 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00, 2.00, 12.00, 30.00, 70.00 and 320.00 ng/mL; 11 out of 12 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 5.00, 180.00, 425.00 and 500.00 ng/mL. M1: 11 out of 11 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00, 12.00, 30.00, 70.00, 320.00 ng/mL; 10 out of 11 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 2.00, 5.00, 180.00, 425.00 and 500.00 ng/mL.	Table 3 and Table 4 of CL003_168
Method Performance in Study CL007_168 (Phase 1, Food Effect)			
Assay passing rate	Include incurred sample re-analysis passing rate	100.0% assay passing rate (17 out of 17 runs for avacopan and M1)	Table 2 of CL007_168
Standard curve performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -3.9 to 5.1% M1: -2.3 to 2.7	Table 3 and Table 4 of CL007_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤5.5% CV M1≤6.1% CV	
QC performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -6.4 to -1.1% M1: -7.7 to -2.5%	Table 5 and Table 6 of CL007_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤4.7% CV M1:≤6.0% CV	

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
Method reproducibility	e.g., ISR was performed in x% of study samples, and x% of the samples met the pre-specified criteria	Avacopan: ISR was performed in 10.2% of study samples (142 out of 1390 samples), and 97.9% of the samples met the pre-specified criteria M1: ISR was performed in 10.2% of study samples (142 out of 1390 samples), and 94.4% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 11 and Table 12 of CL007_168
Study sample analysis/ stability	Describe the length of storage stability for standard/QCs and study samples and the coverage	Length of storage stability to cover calibrant/QCs: 98 days at -80 °C nominal required. Length of storage stability to cover samples: 75 days at -80°C nominal required. Stability for 834 days at -80 °C nominal has been established.	Section 2.5 and 5.3 of CL007_168; Table 109 and Table 114 of [redacted]383(R3)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Provide the number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Avacopan 17 out of 17 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00, 2.00, 5.00, 12.00, 30.00, 70.00, 180.00, 320.00, 425.00 and 500.00 ng/mL. M1 17 out of 17 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00, 2.00, 5.00, 12.00, 30.00, 70.00, 180.00, 320.00 and 500.00 ng/mL; 16 out of 17 calibrators at the following concentration met the acceptance criteria: 425.00 ng/mL.	Table 3 and Table 4 of CL007_168
Method Performance in Study CL008_168 (Phase 1, Drug-Drug Interaction)			
Assay passing rate	Include incurred sample re-analysis passing rate	100.0% assay passing rate (11 out of 11 runs for avacopan and M1)	Table 2 of CL008_168
Standard curve performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -5.0 to 4.6% M1: -4.7 to 3.2%	Table 3 and Table 4 of CL008_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤4.4% CV M1: ≤4.3% CV	
QC performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -7.5 to 5.4% M1: -8.6 to 1.2%	Table 5 and Table 6 of CL008_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤5.2% CV M1: ≤6.0% CV	

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
Method reproducibility	E.g., ISR was performed in x% of study samples, and x% of the samples met the pre-specified criteria	Avacopan: ISR was performed in 10.4% of study samples (82 out of 787 samples), and 97.6% of the samples met the pre-specified criteria M1: ISR was performed in 10.4% of study samples (82 out of 787 samples), and 97.6% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 11 and Table 12 of CL008_168
Study sample analysis/ stability	Describe the length of storage stability for standard/QCs and study samples and the coverage	Length of storage stability to cover calibrant/QCs: 29 days at -80 °C nominal required. Length of storage stability to cover samples: 57 days at -80°C nominal required. Stability for 834 days at -80 °C nominal has been established.	Section 2.5 and 5.3 of CL008_168; Table 109 and Table 114 of [redacted]383(R3)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Provide the number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Avacopan 10 out of 10 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00, 2.00, 5.00, 30.00, 70.00, 180.00, 320.00, 425.00 and 500.00 ng/mL; 9 out of 10 calibrators at the following concentration met the acceptance criteria: 12.00 ng/mL. M1 10 out of 10 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00, 2.00, 5.00, 12.00, 30.00, 70.00, 180.00, 320.00, 425.00 and 500.00 ng/mL.	Table 3 and Table 4 of CL008_168
Method Performance in Study CL010_168 (Phase 3, Safety and Efficacy)			
Assay passing rate	Include incurred sample re-analysis passing rate	96.8% assay passing rate for avacopan; 100% passing rate for M1(30 out of 31 runs for avacopan and 30 out of 30 runs for M1)	Table 2 of CL010_168
Standard curve performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -5.2 to 2.8% M1: -5.0 to 2.8%	Table 3 and Table 4 of CL010_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤4.5% CV M1: ≤5.2% CV	
QC performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -3.3 to 1.2% M1: -7.0 to -4.1%	Table 5 and Table 6 of CL010_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤7.5% CV M1: ≤9.1% CV	

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
Method reproducibility	E.g., ISR was performed in x% of study samples, and x% of the samples met the pre-specified criteria	Avacopan: ISR was performed in 11.7% of study samples (167 out of 1433 samples), and 98.8% of the samples met the pre-specified criteria. M1: ISR was performed in 11.7% of study samples (167 out of 1433 samples), and 97.0% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 11 and Table 12 of CL010_168
Study sample analysis/ stability	Describe the length of storage stability for standard/QCs and study samples and the coverage	Length of storage stability to cover calibrant/QCs: 742 days at -80 °C nominal required. Length of storage stability to cover samples: 770 days at -80°C nominal required. Stability for 834 days at -80 °C nominal has been established.	Section 2.5 and 5.3 of CL010_168; Table 109 and Table 114 of [redacted]383(R3)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Provide the number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Avacopan 30 out of 30 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00, 5.00, 12.00, 70.00, 320.00, 425.00 and 500.00 ng/mL; 29 out of 30 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 2.00, 30.00 and 180.00 ng/mL. M1 30 out of 30 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00, 5.00, 12.00, 70.00, 425.00 and 500.00 ng/mL; 29 out of 30 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 2.00, 30.00, 180.00 and 320.00 ng/mL.	Table 3 and Table 4 of CL010_168
Method Performance in Study CL014_168 (Phase 1, Cardiac Safety)			
Assay passing rate	Include incurred sample re-analysis passing rate	100.0% assay passing rate (15 out of 15 runs for avacopan; 14 out of 14 runs for M1)	Table 1 of CL014_168
Standard curve performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -3.7 to 9.2% M1: -4.2 to 7.6%	Table 4 and Table 5 of CL014_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: : ≤7.1% CV M1: ≤5.9% CV	

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
QC performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -2.0 to 4.8% M1: -1.3 to 4.2%	Table 6 and Table 7 of CL014_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤4.3% CV M1: 5.4% CV	
Method reproducibility	E.g., ISR was performed in x% of study samples, and x% of the samples met the pre-specified criteria	Avacopan: ISR was performed in 10.2% of study samples 148 out of 1448 samples), and 98.65% of the samples met the pre-specified criteria M1: ISR was performed in 10.2% of study samples 148 out of 1448 samples), and 97.3% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 12 and Table 13 of CL014_168
Study sample analysis/ stability	Describe the length of storage stability for standard/QCs and study samples and the coverage	Length of storage stability to cover calibrant/QCs: 258 days at -80 °C nominal required. Length of storage stability to cover samples: 46 days at -80°C nominal required. Stability for 834 days at -80 °C nominal has been established.	Section 2.5 and 5.3 of CL014_168; Table 109 and Table 114 of [redacted]383(R3)

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Provide the number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Avacopan: 15 out of 15 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00, 2.00, 5.00, 12.00, 30.00, 70.00, 320.00 and 500.00 ng/mL; 11 out of 15 calibrators at the following concentration met the acceptance criteria: 180.00 ng/mL; 14 out of 15 calibrators at the following concentration met the acceptance criteria: 425.00 ng/mL. M1: 14 out of 14 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00, 5.00, 12.00, 30.00, 70.00, 320.00, 425.00 and 500.00 ng/mL; 13 out of 14 calibrators at the following concentration met the acceptance criteria: 2.00 ng/mL; 11 out of 14 calibrators at the following concentration met the acceptance criteria: 180.00 ng/mL.	Table 4 and Table 5 of CL014_168

表 2.7.1.6-3 Bioanalytical Method Performance Summary for [redacted] Method [redacted]

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an HPLC Method Using MS/MS Detection for the Determination of CCX168 and CCX168-M1 in Human Plasma ([redacted]587)		
Method description	Avacopan (CCX168), M1 (CCX168-M1, also known as Metabolite M1) and the internal standard, avacopan-d4, were extracted from human plasma by protein precipitation. The supernatant was analyzed using liquid chromatography (LC) with tandem mass spectrometric detection (MS/MS).		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Avacopan, Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 200.00 µg/mL] M1 (also known as [redacted]), Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 200.00 µg/mL] Avacopan-d4 (also known as [redacted]), Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 100 µg/mL] Blank K_2EDTA human plasma		
Validated assay range	0.200 ng/mL to 100.000 ng/mL for avacopan; 1.00 ng/mL to 100.00 ng/mL for M1		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Avacopan, Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 200.00 µg/mL] M1 (also known as [redacted]), Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 200.00 µg/mL] Avacopan-d4 (also known as [redacted]), Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 100 µg/mL] Blank K_2EDTA human plasma		
Minimum required dilutions (MRDs)	n/a		
Source and lot of reagents	No special reagents were used		
Regression model and weighting	Avacopan and M1: weighted ($1/x^2$) linear least squares regression		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	N = 10 for avacopan and M1	Table 14 and Table 16 of [redacted]587
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	The following values were derived from %Nominal data that were presented in the report:	
	Avacopan	-2.3% to 3.6%	
	M1	-2.1% to 3.9%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	The following values were derived from %Nominal data that were presented in the report:	
	Avacopan	≤7.6%	

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
	M1	≤7.6%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	The following values were derived from %Nominal data that were presented in the report:	Table 18 and Table 19 of [redacted]587
	QCs for Avacopan: 0.200*(6/10), 0.600, 50.000, and 75.000 ng/mL	-2.0% to 0.5%	
	QCs for M1: 1.00*, 3.00, 50.00, and 75.00 ng/mL	-3.3% to -0.5%	
	*only included in 6 out of 10 analytical runs		
	Inter-batch %CV		
	QCs for Avacopan: 0.200*, 0.600, 50.000, and 75.000 ng/mL	≤16.2%	
	QCs for M1: 1.00*, 3.00, 50.00, and 75.00 ng/mL	≤15.2%	
	*only included in 6 out of 10 analytical runs		
	Total Error (TE)	n/a	n/a
Selectivity & matrix effect	Matrix Factor: 8 lots of K_2EDTA human plasma were tested (including one hemolyzed lot and one lipemic lot). %bias: n/a Avacopan: Precision (% CV) 3.8% for Low QC and 2.1% for High QC M1: Precision (% CV) 7.9% for Low QC and 5.2% for High QC		Table 22 and Table 23 of [redacted]587

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]		
Interference & specificity	Avacopan: No significant interference observed in the 10 blank matrix lots screened. Specificity in the presence of concomitantly administered compounds: no significant interference observed. %bias: -6.2% to -3.0% for Low QC and -8.5% to -2.0% for High QC (derived from %Nominal data that were presented in the report). M1: No significant interference observed in the 10 blank matrix lots screened. Specificity in the presence of concomitantly administered compounds: no significant interference observed. %bias: -3.5% to -3.1% for Low QC and -3.0% to -2.0% for High QC (derived from %Nominal data that were presented in the report). Avacopan-d4 (internal standard): No significant interference observed in the 10 blank matrix lots screened.	Table 2 through Table 10 of [redacted]587
Hemolysis effect	No significant interference or matrix effect observed in the blank matrix lots screened. Avacopan: %bias: -2.5% for Low QC and -0.3% for High QC M1: %bias: -14.7% for Low QC and -10.7% for High QC	Table 22 and Table 23 of [redacted]587
Lipemic effect	No significant interference or matrix effect observed in the blank matrix lots screened. Avacopan: %bias: -2.0% for Low QC and -1.7% for High QC M1: %bias: 3.9% for Low QC and 2.7% for High QC	Table 22 and Table 23 of [redacted]587

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
Dilution linearity & hook effect	Avacopan: Tested at 200.000 ng/mL using at 5-fold dilution (%bias: -4.1%; derived from %Nominal data that were presented in the report) Tested at 1000.000 ng/mL using a 40-fold dilution (%bias: -1.9%; derived from %Nominal data that were presented in the report) M1: Tested at 200.00 ng/mL using a 5-fold dilution (%bias: -5.0%; derived from %Nominal data that were presented in the report) Tested at 1000.00 ng/mL using at 40-fold dilution (%bias: -7.3%; derived from %Nominal data that were presented in the report)		Table 24 through Table 27 of [redacted]587
Bench-top/process stability	Avacopan and M1 are stable in human plasma at 4°C nominal for 27.4 hours.		Table 55 and Table 56 of [redacted]587
Freeze-Thaw stability	Avacopan and M1 are stable in human plasma after 4 freeze-thaw cycles at -80 °C nominal.		Table 59 and Table 60 of [redacted]587
Long-term storage	Avacopan and M1 are stable in human plasma after 84 days at -80 °C nominal and after 74 days at -20 °C nominal.		Table 66, Table 68, Table 70 and Table 72 of CEY-W2-587
Method Performance in Study CL013_168 (Phase 1, Hepatic Impairment)			
Assay passing rate	Include incurred sample re-analysis passing rate	Avacopan: 80.0% assay passing rate (8 out of 10 analytical runs) M1: 77.8% assay passing rate (7 out of 9 analytical runs)	Table 2 of CL013_168
Standard curve performance	Cumulative bias range: x to y% (derived from %Nominal data that were presented in the report)	Avacopan: -3.6 to 2.0% M1: -2.3 to 1.8%	Table 3 and Table 4 of CL013_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤7.0% CV M1: ≤7.0% CV	
QC performance	Cumulative bias range: x to y% (derived from %Nominal data that were presented in the report)	Avacopan: -3.5 to -0.5% M1: -3.9 to 0.5%	Table 5 and Table 6 of CL013_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤7.0% CV M1: ≤8.2% CV	

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]			
Method reproducibility	E.g., ISR was performed in x% of study samples, and x% of the samples met the pre-specified criteria	Avacopan: ISR was performed in 11.1% of study samples (56 out of 504 samples) and 100.0% of the samples met the pre-specified criteria M1: ISR was performed in 11.1% of study samples (56 out of 504 samples) and 96.4% of the samples met the pre-specified criteria	Table 10 and Table 11 of CL013_168
Study sample analysis/ stability	Describe the length of storage stability for standard/QCs and study samples and the coverage	Length of storage stability to cover samples: 83 days at -80 °C nominal required. Stability for 84 days at -80 °C nominal has been established.	Section 2.5 and Section 5.3 of CL013_168 and Table 66, Table 68, Table 70 and Table 72 of [redacted]587
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Provide the number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Avacopan: 8 out of 8 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 0.200, 0.400, 1.200, 7.000, 12.000, 25.000, 85.000 and 100.000 ng/mL; 7 out of 8 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 3.000 and 45.000 ng/mL M1: 7 out of 7 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00, 2.00, 4.00, 10.00, 20.00, 40.00, 60.00, 85.00 and 100.00 ng/mL; 6 out of 7 calibrators at the following concentration met the acceptance criteria: 6.00 ng/mL	Table 3 and Table 4 of CL013_168

表 2.7.1.6-4 Bioanalytical Method Performance Summary for ChemoCentryx, Inc. Method TM-004 as reported in CLCCX1_168

Summary of Method Performance for ChemoCentryx, Inc. Method TM-004			
Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Partial Validation of a Method for the Determination of CCX168 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (ChemoCentryx Doc ID CLCCX1_168) [ChemoCentryx Method TM-004]		
Method description	Avacopan (CCX168) and the internal standard (ISTD), [redacted], were extracted from human plasma by protein precipitation. The supernatant was analyzed using liquid chromatography (LC) with tandem mass spectrometric detection (MS/MS).		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Avacopan, Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 100 µg/mL]; Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 100 µg/mL] [redacted], Lot No. [redacted] (internal standard) [Primary stock concentration 100 µg/mL] Blank K2EDTA human plasma		
Validated assay range	0.2 to 100 ng/mL		
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	Avacopan, Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 100 µg/mL]; Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 100 µg/mL] [redacted], Lot No. [redacted] (internal standard) [Primary stock concentration 100 µg/mL] Blank K_2EDTA human plasma		
Minimum required dilutions (MRDs)	n/a		
Source and lot of reagents	No special reagents were used		
Regression model and weighting	Weighted (1/x) linear least-squares regression		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	N = 8	Table 5 of CLCCX1_168
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-9.0 to 6.0% (values derived from %Accuracy data that were presented in the report)	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	<5.45%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs QCs for avacopan: 1.00, 3.00, 75.0 and 750 ng/mL	-9.4 to 6.0% (derived from overall %Accuracy data that were presented in the report)	Tables 6 and 7 of CLCCX1_168
	Inter-batch %CV QCs for avacopan: 1.00, 3.00, 75.0 and 750 ng/mL	<9.82% (derived from overall %RSD data that were presented in the report)	
	Total error (TE)	n/a	n/a

Summary of Method Performance for ChemoCentryx, Inc. Method TM-004		
Selectivity & matrix effect	Aliquots of blank human plasma from six different lots were tested for endogenous interferences. For all six lots, avacopan and ISTD regions were free from significant interference (i.e., <20% of the mean utilized LLOQ or <5.0% of ISTD response in the control zero sample). Aliquots of the tested lots were also spiked with avacopan and ISTD (to obtain a final concentration of 15 ng/mL). The mean concentration of the spiked samples had a percent Relative Standard Deviation (also known as %RSD or %CV) that was within the acceptance criteria. To evaluate matrix effect, extracts of blank matrix from the same lots were spiked post-extraction near the median concentration of the calibration standards, including internal standard. In addition, three replicates of a pure solution containing avacopan and internal standard at the same concentration as the spiked extract were injected. The matrix factor was calculated as the difference between the mean peak area of the spiked blank matrix extract samples and the mean pure solution peak area expressed as a percentage of the mean pure solution peak area. There was moderate matrix effect (enhancement) observed for both avacopan (25.3%) and ISTD (13.4%). This did not significantly impact the assay performance	Table 2, Table 3 and Figures 1 and 2 of CLCCX1_168
Interference and specificity	n/a	n/a
Hemolysis effect	n/a	n/a
Lipemic effect	n/a	n/a
Dilution linearity & hook effect	Tested at 500 ng/mL using a 10-fold dilution (%Bias ranged from 0.8 to 23.8%)	Table 8 of CLCCX1_168
Bench-top/process stability	Avacopan is stable in human plasma at room temperature for 24h	Table 10 of CLCCX1_168
Freeze-thaw stability	Avacopan is stable after 3 freeze-thaw cycles at -60 to -80 °C	Table 14 of CLCCX1_168
Long-term stability	Avacopan is stable in human plasma after 14 days at -60 to -80 °C	Table 11 of CLCCX1_168
Parallelism	n/a	n/a
Carry over	Carry over was tested by injecting an extract of blank matrix in duplicate immediately following the highest calibration standard and immediately following the HQC sample; at least one evaluation was positioned early in the batch and at least one evaluation was positioned towards the end of the batch. The extracts of blank matrix demonstrated a lack of significant carry over in the chromatographic regions of interest for avacopan (<20.0% of the mean utilized LLOQ) and avacopan-d4 (<5.0% of the internal standard response in the control zero sample).	Section IV of 168 CLCCX1_168
Method Performance in Study CL001_168 (Ascending Dose Phase I Study)		

Summary of Method Performance for ChemoCentryx, Inc. Method TM-004			
Assay passing rate	Include incurred sample re-analysis passing rate.	54% assay passing rate (39 out of 72 analytical runs)	Table 3 of CL001_168 Amendment 2
Standard curve performance	Cumulative bias range: x to y%	The following values were manually calculated by combining data from all analytical runs	Table 5 through Table 8 of CL001_168 Amendment 2
		-7.4 to 6.4%	
	Cumulative precision: <x% CV	<13.0%	
QC performance	Cumulative bias range: x to y%	The following values were manually calculated by combining data from all analytical runs	Table 9 through Table 11 of CL001_168 Amendment 2
		-4.4 to -0.9% (values derived from %Accuracy data that were presented in the report)	
	Cumulative precision: <x% CV	<20.9%	
Method reproducibility	E.g., ISR was performed in x% of study samples, and x% of the samples met the pre-specified criteria	ISR was not completed for this study	n/a
Study sample analysis/stability	Describe the length of storage stability for standard/QCs and study samples and the coverage	Length of storage stability to cover samples: 270 days at -60 to -80 °C required; stability for 444 days at -60 to -80 °C has been established	Section 2 of CL001_168 Amendment 2 and Table 27 of CLCCX2_168

表 2.7.1.6-5 Bioanalytical Method Performance Summary for ChemoCentryx, Inc. Method TM-011 as reported in CLCCX2_168

Summary of Method Performance for ChemoCentryx, Inc. Method TM-011			
Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Method for the Determination of CCX168 and CCX168-M1 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (ChemoCentryx Doc ID CLCCX2_168)		
Method description	Avacopan (CCX168), M1 (CCX168-M1, also known as Metabolite M1) and the internal standard (ISTD), avacopan-d4, were extracted from human plasma by protein precipitation. The supernatant was analyzed using liquid chromatography (LC) with tandem mass spectrometric detection (MS/MS).		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Avacopan, Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 200 µg/mL]; Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 200 µg/mL] M1 (also known as [redacted]), Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 200 µg/mL]; Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 200 µg/mL] Avacopan-d4 (also known as [redacted]), Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 100 µg/mL] Blank K_2EDTA human plasma Blank K_3EDTA human plasma		
Validated assay range	1.00 to 1000 ng/mL		
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	Avacopan, Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 200 µg/mL]; Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 200 µg/mL] M1 (also known as [redacted]), Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 200 µg/mL]; Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 200 µg/mL] Avacopan-d4 (also known as [redacted]), Lot No. [redacted] [Primary Stock concentration 100 µg/mL] Blank K_2EDTA human plasma Blank K_3EDTA human plasma		
Minimum required dilutions (MRDs)	n/a		
Source and lot of reagents	No special reagents were used		
Regression model and weighting	Avacopan: weighted (1/x) linear least-squares regression M1: weighted ($1/x^2$) linear least-squares regression		
Validation parameters	Method validatio summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	N = 9 for Avacopan and M1	Table 3 and Table 4 of CLCCX2_168
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	The following values were manually calculated by combining concentrations of the following validation batches: Batch 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15 and 16	
	Avacopan	-2.7 to 5.0%	

Summary of Method Performance for ChemoCentryx, Inc. Method TM-011			
	M1	-3.4 to 2.8%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	The following values were manually calculated by combining concentrations of the following validation batches: Batch 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15 and 16	
	Avacopan	≤7.33%	
	M1	≤9.09%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	The following values were derived from Mean %Recovery data that were present in the report:	Table 17 and Table 18 CLCCX2_168
	QCs for Avacopan: 1.00, 3.00, 50.0 and 400 ng/mL	-3.5 to -7.0%	
	QCs for M1: 1.00, 3.00, 50.0 and 400 ng/mL	-11.4 to -2.8%	
	Inter-batch %CV		
	QCs for Avacopan: 1.00, 3.00, 50.0 and 800 ng/mL	≤6.50%	
	QCs for M1: 1.00, 3.00, 50.0 and 800 ng/mL	≤4.91%	
	Total Error (TE)	n/a	n/a

Summary of Method Performance for ChemoCentryx, Inc. Method TM-011		
Selectivity & matrix effect	Aliquots of blank human plasma from six different lots were tested for endogenous interferences. There were no interference peaks (>20% of the LLOQ calibration standard response) detected in the six individual blank matrix samples or the validation run blank samples at the retention time of avacopan, and M1. Matrix factor was calculated for six independent lots of matrix. Samples in the presence of matrix consisted of extracted blank matrix with the addition of pure solutions (containing analyte and IS) at the end of the extraction procedure. Samples in the absence of matrix consisted of extracted water with the addition of pure solutions of analyte and IS at the end of the extraction procedure. Blanks from six different lots of matrix were evaluated at the LQC (3.00 ng/mL) and HQC (400 ng/mL) concentrations for avacopan and M1. The matrix effect evaluation of avacopan and M1 with avacopan-d4 as ISTD in human plasma demonstrated a mean MF between 0.895 and 1.05 for avacopan (at the low and high concentrations, respectively) and a mean MF between 0.708 and 0.793 for M1 (at the low and high concentrations, respectively).	Figure 1, Figure 2, Figure 9 and Figure 10 of CLCCX2_168 and Table 8 and Table 9 of CLCCX2_168 Validation Addendum 1
Interference and specificity	Interference by avacopan and M1 on the ISTD signal was assessed in a single matrix by determining the counts produced by either analyte in the integration region for the ISTD. Interference of ISTD on the signal of each analyte and interference of one analyte on the signal of the other was assessed similarly. Interference values for six blank matrix lots spiked with either avacopan, M1, or ISTD were <20% of the mean counts for the respective analyte at the LLOQ of avacopan and M1 and were <5% of the mean area counts of IS added at the amount specified by the method. The interference of IS in the signal of avacopan and M1 was also assessed by determining the area counts produced by the standard amount of IS in a blank sample spiked with ISTD (i.e. with no analytes present) as a percentage of the LLOQ signal for avacopan and for M1. The percentage was <20% for both analytes.	Table 6, Table 7, Table 8, Table 9 of CLCCX2_168
Hemolysis effect	Hemolyzed plasma with nominally 5% hemolysis was prepared by mixing 1 volume of hemolyzed whole blood with 19 volumes of blank plasma (Dilution Factor of 20.0). Portions of the resulting 5% hemolyzed plasma were spiked with avacopan and M1 at the low or high QC concentration. The resulting plasma samples were apportioned into aliquots and stored frozen at -80 °C for up to 12 hours. Four aliquots of each sample were then thawed and analyzed. %Bias (derived from Mean %Recovery data that were present in the report) ranged from -12.3% to -4.3%.	Table 30 of CLCCX2_168
Lipemic effect	n/a	n/a

Summary of Method Performance for ChemoCentryx, Inc. Method TM-011			
Dilution linearity & hook effect	Dilution Linearity (hook effect is N/AP) Avacopan Tested at 1000 ng/mL using a 10-fold dilution (%bias was 7.0% and was derived from %Recovery data that were present in the report) Tested at 1000 ng/mL using a 100-fold dilution (%bias was 3.0% and was derived from %Recovery data that were present in the report) M1 Tested at 1000 ng/mL using a 10-fold dilution (%bias was -9.3% and was derived from %Recovery data that were present in the report) Tested at 1000 ng/mL using a 100-fold dilution (%bias was -12.4% and was derived from %Recovery data that were present in the report)		Table 19 of CLCCX2_168
Bench-top/process stability	Avacopan and M1 are stable for 24h at room temperature and also when stored at 2-8°C		Table 25 of CLCCX2_168
Freeze-Thaw stability	Avacopan and M1 are stable after 6 freeze-thaw cycles at -60 to -80 °C		Table 26 of CLCCX2_168
Long-term stability	Avacopan and M1 are stable in human plasma after 444 days at -60 to -80 °C		Table 27 of CLCCX2_168
Parallelism	n/a		n/a
Carry over	In each validation run containing a calibration curve, five double blank human plasma samples (matrix without added analytes or IS) were used for carryover assessment of avacopan and M1 (after a high concentration standard or QC). The carryover assessment sample for a given analyte must be ≤20% of the average area count in LLOQ calibration standard samples for the same analyte in the same batch All batches passed acceptance criteria for carryover assessment and therefore carryover is not considered to be a problem with this method.		Section 5.13 of CLCCX2_168
Method Performance in Study CL002_168 (Step 1 and Step 2, Phase 2 Study)			
Assay passing rate	Include incurred sample re-analysis passing rate	100% assay passing rate (8 out of 8 analytical runs for avacopan and M1)	Table 1 of CL002_168 within Appendix 1
Standard curve performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -3.17 to 5.08%* M1: -3.88 to 5.10%* *manually calculated from concentrations that were present in the report	Tables 15 and Table 16 of CL002_168 within Appendix 1
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤5.49%* M1: ≤6.93%* *manually calculated from concentrations that were present in the report	

Summary of Method Performance for ChemoCentryx, Inc. Method TM-011			
QC performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -5.17 to 0.867% M1: -7.72 to -3.49%* *manually calculated from concentrations that were present in the report	Tables 19 and Table 20 of CL002_168 within Appendix 1
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤11.7 M1: ≤4.99%* *manually calculated from concentrations that were present in the report	
Method reproducibility	E.g., ISR was performed in x% of study samples, and x% of the samples met the pre-specified criteria	Avacopan: ISR was performed in 18.6% of study samples (56 out of 301), and 98.2% of the samples met the pre-specified criteria M1: ISR was performed in 18.6% of study samples (56 out of 301), and 98.2% of the samples met the pre-specified criteria	Table 6 and Table 7 of CL002_168 in Appendix 1
Study sample analysis/stability	Describe the length of storage stability for standard/QCs and study samples and the coverage	All study samples were analyzed within the known stability period of 444 days when stored at -60 to -80 °C.	Section 4.4 of CL002_168 within Appendix 1 and Table 27 of CLCCX2_168

Summary of Method Performance for ChemoCentryx, Inc. Method TM-011			
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Provide the number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Avacopan: 16 out of 16 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00 and 500 ng/mL; 8 out of 8 calibrators at the each following concentrations met the acceptance criteria: 3.00, 5.00, 10.0, 25.0, 50.0, 100, 250, and 400 ng/mL M1: 16 out of 16 calibrators at the following concentration met the acceptance criteria: 500 ng/mL; 15 out of 16 calibrators at the following concentration met the acceptance criteria: 1.00 ng/mL; 8 out of 8 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 3.00, 10.0, 25.0, 50.0, 100, 250 and 400 ng/mL; 7 out of 8 calibrators at the following concentration met the acceptance criteria: 5.00 ng/mL	Tables 15 and Table 16 of CL002_168 within Appendix 1
Method Performance in Study CL004_168 (Mass Balance Study)			
Assay passing rate	Include incurred sample re-analysis passing rate	100% assay passing rate (3 out of 3 analytical runs for avacopan and M1)	Table 1 of CL004_168
Standard curve performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -4.00 to 4.67%* M1: -7.47 to 7.67%* *manually calculated from concentrations that were present in the report	Table 8 and Table 9 of CL004_168
	Cumulative precision: <x% CV	Avacopan: ≤3.45%* M1: ≤10.3%* *manually calculated from concentrations that were present in the report	
QC performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: -0.50 to 1.00%* M1: 2.00 to 3.00%* *manually calculated from Mean %Recovery data that were present in the report	Table 10 and Table 11 of CL004_168
	Cumulative precision: ≤x% CV	Avacopan: ≤2.06% M1: ≤6.51%	

Summary of Method Performance for ChemoCentryx, Inc. Method TM-011			
Method reproducibility	E.g., ISR was performed in x% of study samples, and x% of the samples met the pre-specified criteria	Avacopan: ISR was performed in 14.3% of study samples (18 out of 126), and 100% of the samples met the pre-specified criteria M1: ISR was performed in 17.5% of study samples (22 out of 126), and 100% of the samples met the pre-specified criteria	Table 4 of CL004_168
Study sample analysis/stability	Describe the length of storage stability for standard/QCs and study samples and the coverage	All study samples were analyzed within the known stability period of 444 days when stored at -60 to -80 °C.	Section 4.3 of CL004_168 and Table 27 of CLCCX2_168
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Provide the number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Avacopan: 6 out of 6 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00 and 500 ng/mL; 3 out of 3 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 3.00, 5.00, 10.0, 25.0, 50.0, 100, 250 and 400 ng/mL M1: 6 out of 6 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1.00 and 500 ng/mL; 3 out of 3 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 3.00, 5.00, 10.0, 25.0, 50.0, 100, 250 and 400 ng/mL	Table 8 and Table 9 of CL004_168

表 2.7.1.6-6 Bioanalytical Method Performance Summary for [redacted] Method [redacted]377

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]377			
Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an analytical method for the determination of CCX168 and CCX168-M1 in human plasma using LC-MS/MS		
Method description	Avacopan (CCX168), M1 (CCX168-M1, also known as metabolite M1) and the internal standard (ISTD), avacopan-d4, were extracted from human plasma by protein precipitation. The supernatant was analyzed using liquid chromatography (LC) with tandem mass spectrometric detection (MS/MS).		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Avacopan, Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 200 µg/mL] M1, Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 200 µg/mL] Avacopan-d4, Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 100 µg/mL] Blank K_3EDTA human plasma		
Validated assay range	1 to 500 ng/mL for avacopan and M1		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Avacopan, Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 200 µg/mL] M1, Lot No. [redacted] (also known as [redacted]), [Primary stock concentration 200 µg/mL] Avacopan-d4, Lot No. [redacted] [Primary stock concentration 100 µg/mL] Blank K_3EDTA human plasma		
Minimum required dilutions (MRDs)	n/a		
Source and lot of reagents	No special reagents were used		
Regression model and weighting	Weighted ($1/x^2$) linear ($y = mx + b$) least squares regression analysis for avacopan and M1		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	N = 10 for avacopan and M1	Table 3 of [redacted]377
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	The following values were derived from %Nominal data that were presented in the report:	Table 3 of [redacted]377
	Avacopan	−3.8% to 4.0%	
	M1	−6.6% to 4.8%	

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]377			
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	The following values were derived from %Nominal data that were presented in the report:	n/a
	Avacopan	n/a	
	M1	n/a	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs	The following values were derived from %Nominal data that were presented in the report:	Table 4 of [redacted]377
	QCs for avacopan: 1, 3, 50, and 375	−1.9% to 1.1%	
	QCs for M1: 1, 3, 50, and 375	−2.2% to 4.3%	
	Inter-batch %CV		Table 4 of [redacted]377
	QCs for avacopan: 1, 3, 50, and 375	≤3.1%	
	QCs for M1: 1, 3, 50, and 375	≤4.8%	
	Total Error (TE)	n/a	n/a

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted]377		
Selectivity & matrix effect	Selectivity Selectivity samples-1 obtained using 6 individual sources were analyzed to confirm the absence of interference with each analyte and ISTD, by comparing the chromatograms obtained simultaneously at the LLOQ. Selectivity samples-2 (N = 1 for each compound) consisting of each analyte separately spiked to blank matrix were analyzed to check for the presence of interfering peaks. On the MRM chromatograms, no interfering peaks were observed at the eluting positions of avacopan, M1 and ISTD. Matrix Factor Matrix effect samples having 2 concentrations (spiked with analyte and ISTD after extraction; N = 1 for each lot), prepared using blank matrix from 6 individual sources, and matrix-free reference samples at 2 concentrations (N = 3) were analyzed. The matrix factor (MF) was determined by comparing the peak area of matrix effect samples with the mean peak area of reference samples, and then precision was determined from ISTD normalized MF, obtained by dividing MF of analyte by that of ISTD. Avacopan: MF 0.977 for Low QC and 0.975 for High QC Precision (% CV) 4.0% for Low QC and 4.8% for High QC M1 MF 0.893 for Low QC and 0.902 for High QC Precision (% CV) 5.8% for Low QC and 3.8% for High QC	Table 1, Table 2 and Table 5 of [redacted]377
Interference & specificity	n/a	n/a
Hemolysis effect	n/a	n/a
Lipemic effect	n/a	n/a
Dilution linearity & hook effect	The high concentration sample was diluted with blank matrix to bring the concentration within the calibration range. QC samples for dilution integrity (N = 5) obtained above were then analyzed to determine the accuracy and precision from the mean value multiplied by the dilution factor. Avacopan Tested at 1000 ng/mL using a 10-fold dilution: %bias: 5.0% (derived from %Nominal data that were presented in the report) Precision (% CV): 1.0% M1 Tested at 1000.00 ng/mL using a 10-fold dilution: %bias: 6.0% (derived from %Nominal data that were presented in the report) Precision (% CV): 2.8%	Table 7 of [redacted]377
Bench-top/process stability	n/a	n/a

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted] 377			
Freeze-Thaw stability	n/a		n/a
Long-term storage	n/a		n/a
Parallelism	n/a		n/a
Carry over	Carry-over sample (N = 1) was subsequently analyzed after the maximum concentration of calibration curve was measured. The measurement was made in 3 analytical runs, and the presence of carry-over was evaluated. On the MRM chromatograms of the carry-over samples, no interfering peaks were observed at the eluting positions of avacopan, M1, and ISTD. Accordingly, there was no influence of carry-over.		Table 6 of [redacted] 377
Method Performance in Study CCX1101 (Phase 1, Ethnobridging)			
Assay passing rate	Include incurred sample re-analysis passing rate	100.0% assay passing rate (16 out of 16 runs for avacopan and M1)	Table 2 and Table 3 of [redacted] 378
Standard curve performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: −7.5 to 5.3% M1: −14.2 to 8.0%	Table 2 and Table 3 of [redacted] 378
	Cumulative precision: ≤x% CV	n/a	
QC performance	Cumulative bias range: x to y%	Avacopan: −5.6 to 7.3% M1: −7.9 to 10.4%	Table 4 and Table 5 of [redacted] 378
	Cumulative precision: ≤x% CV	n/a	
Method reproducibility	E.g., ISR was performed in x% of study samples, and x% of the samples met the pre-specified criteria	Avacopan: ISR was performed in 7.8% of study samples (144 out of 1848 samples), and 99.3% of the samples met the pre-specified criteria For M1, ISR was performed in 7.8% of study samples (144 out of 1848 samples), and 99.3% of the samples met the pre-specified criteria.	Section 15.6 and 20.7, Table 6 and Table 7 of [redacted] 378
Study sample analysis/ stability	Describe the length of storage stability for standard/QCs and study samples and the coverage	Length of storage stability to cover calibrant/QCs: 153 days after preparation at -70°C or below. Length of storage stability to cover samples: 153 days after blood collection at −70°C or below. Stability for 153 days at −80 °C nominal has been established.	Section 10, 15.4, 15.5, and 15.6 of [redacted] 378

Summary of Method Performance for [redacted] Method [redacted] 377			
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Provide the number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Avacopan: 16 out of 16 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1, 2, 5, 12, 30, 70, 180, 425, and 500 ng/mL; 15 out of 16 calibrators at the following concentration met the acceptance criteria: 320 ng/mL.. M1: 16 out of 16 calibrators at each of the following concentrations met the acceptance criteria: 1, 2, 5, 12, 30, 70, 180, 320, 425, and 500 ng/mL.	Table 2 and Table 3 of [redacted] 378

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要 5
2.7.2.1.2 臨床薬物動態試験の概要 5
2.7.2.1.2.1 食事の影響評価試験 6
2.7.2.1.2.2 肝機能低下者試験 6
2.7.2.1.2.3 国内第 I 相試験 6
2.7.2.1.2.4 海外第 I 相試験 7
2.7.2.1.2.5 薬物相互作用試験 7
2.7.2.1.2.6 マスバランス試験 7
2.7.2.1.2.7 QT/QTc 評価試験 8
2.7.2.1.2.8 第 II 相比較試験 8
2.7.2.1.2.9 第 II 相用量評価試験 8
2.7.2.1.2.10 第 III 相試験 9
2.7.2.1.3 曝露-反応関係の概要 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 第 I 相試験 11
2.7.2.2.1.1 食事の影響評価試験 11
2.7.2.2.1.2 肝機能低下者試験 12
2.7.2.2.1.3 国内第 I 相試験 13
2.7.2.2.1.4 海外第 I 相試験 16
2.7.2.2.1.5 薬物相互作用試験 20
2.7.2.2.1.6 マスバランス試験 21
2.7.2.2.1.7 QT/QTc 評価試験 22
2.7.2.2.2 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験 24
2.7.2.2.2.1 第 II 相比較試験 24
2.7.2.2.2.2 第 II 相用量評価試験 25
2.7.2.2.2.3 第 III 相試験 27
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.2.3.1 *In vitro* 試験 29
2.7.2.3.2 臨床薬物動態プロファイル 30
2.7.2.3.2.1 吸収 30
2.7.2.3.2.2 分布 31
2.7.2.3.2.3 代謝 31
2.7.2.3.2.4 排泄 32
2.7.2.3.2.5 用量依存性及び時間依存性の薬物動態 33
2.7.2.3.2.6 内因性要因の影響 34
2.7.2.3.2.7 個体内・個体間変動 35
2.7.2.3.2.8 薬物相互作用 36

2.7.2.3.2.9 曝露-反応関係 37
2.7.2.4 特別な試験 38
2.7.2.5 結論 38
2.7.2.5.1 一般薬物動態 38
2.7.2.5.2 吸収・分布・代謝・排泄 38
2.7.2.5.3 内因性要因の影響 38
2.7.2.5.4 外因性要因の影響 39
2.7.2.5.5 曝露-反応関係 39
2.7.2.6 参考文献 39
2.7.2.7 付録 41

略号一覧

略号	略していない表現	内容
^{14}C	Carbon 14 labeled	炭素 14 標識
AAG	α_1-acid glycoprotein	α_1-酸性糖蛋白質
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
ANOVA	Analysis of variance	共分散分析
AUC	Area under the curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6hr}$	Area under the curve from time of dosing to 6 hours post dose	6 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12hr}$	Area under the curve from time of dosing to 12 hours post dose	12 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	Area under the curve from time of dosing to 24 hours post dose	24 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the curve from time zero to infinity	無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the curve from time zero to time t	最終濃度観測時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the curve during a dosing interval	投与間隔における濃度-時間曲線下面積
b.i.d.	Two doses per day	1 日 2 回投与
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)	バーミンガム血管炎活動性スコア
C5a	Complement 5a	補体成分 5a
C5aR	Complement 5a receptor, also called CD88	補体成分 5a 受容体、CD88 とも呼ばれる
Caco-2	Human colorectal carcinoma cell line designation; used to assess membrane permeability *in vitro*	*In vitro* 膜透過性試験に用いられるヒト結腸癌由来の細胞株
CD11b	Cluster of differentiation of molecule 11B	好中球の細胞接着分子、MAC-1α、インテグリン α、CR3
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration	経口クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CV	Coefficient of variation	変動係数
CWRES	Conditional weighted residual	条件付き重み付き残差
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過率
[redacted]	[redacted]	[redacted]
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GPA	Granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
IC_{50}	Concentration associated with 50% inhibition	50%阻害濃度
Ki	Inhibition constant	阻害定数
LS	Least squares	最小二乗
LSM	Least squares mean	最小二乗平均
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1	単球走化性蛋白-1
MPA	Microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎

略号	略していない表現	内容
MPO	Myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
$P_{app(A-B)}$	Apparent permeability coefficient (apical to basolateral)	見かけの透過係数（頂端側から側底側）
PD	Pharmacodynamics	薬力学
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR3	Proteinase 3	プロテイナーゼ 3
q.d.	Once per day	1 日 1 回投与
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 補正法を用いて補正された QT 間隔
R_A	Accumulation ratio	累積係数
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
T_{max}	Time of maximum (maximal) concentration	最大血漿中濃度到達時間
Vc/F	Apparent central volume of distribution	消失相における中心コンパートメント分布容積
VDI	Vasculitis Damage Index	—
V_z/F	Apparent volume of distribution	消失相における分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景

CCX168（一般名：アバコパン）はヒト C5a 受容体（C5aR）の強力かつ選択的な拮抗薬であり [1)]、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎に対する経口投与可能な治療薬として開発されている。ANCA 関連血管炎患者に CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与することの科学的根拠を説明するため、CCX168 のヒト薬物動態及び曝露-反応関係を示す。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要

- CCX168 は Caco-2 細胞単層膜において頂端側から側底側へ高い膜透過性（$P_{app(A-B)}$：25.2×10^{-6} cm/s）を示したのに対して、側底側から頂端側への膜透過性は低く、顕著な排出は認められなかった。
- 凍結ヒト肝細胞を用いた代謝安定性試験において、CCX168 の代謝クリアランスは低度から中等度であった。
- ヒト肝細胞とのインキュベーションにより CCX168 から複数の酸化代謝物が生成された。主要代謝物は CCX168-M1 であり、CCX168 のメチル基が水酸化された化合物として同定された。CCX168-M1 は、C5aR に対して CCX168 と同程度の薬効を示した。代謝に寄与するシトクロム P450（CYP）分子種を同定する試験の結果から、主に CYP3A4 が CCX168 の代謝、並びに CCX168-M1 生成及び代謝に関与することが示された。
- CCX168 及び CCX168-M1 のヒト血漿蛋白結合率は、2.5～50 µmol/L の濃度範囲において、99.9%超であった。CCX168 は、ヒトアルブミン及びヒト α_1-酸性糖蛋白質（AAG）に結合し、その結合率はいずれも 99.9%超であった。ヒトアルブミン及びヒト AAG への CCX168-M1 の結合率は、それぞれ 99.9%及び約 99%であった。
- CCX168 はいずれの CYP 活性に対しても直接的な阻害作用を示さなかった。CCX168-M1 は CYP2C9 活性に対し阻害作用（IC_{50}：4.7 µmol/L）を示したものの、その他の CYP 活性に対しては阻害作用を示さなかった。ヒト肝ミクロソームにおいて、CCX168 及び CCX168-M1 はいずれも CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対して時間依存的な阻害作用を示さなかったが、CYP3A4 に対しては低度から中等度の時間依存的な阻害作用を示した。
- *In vitro* CYP 誘導試験では、CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA の上昇は軽度であったが（陽性対照であるオメプラゾール及びフェノバルビタールのそれぞれ 4%未満及び 24%未満）、一方 CYP3A4 の誘導は中等度であった（mRNA 発現量は 7.51 倍まで増加：陽性対照であるリファンピシンの約 30～40%）。
- CCX168-M1 は P-糖蛋白質の基質であることが確認されたものの、主要な取込み及び排出トランスポーターに対する CCX168 及び CCX168-M1 に起因した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.1.2 臨床薬物動態試験の概要

CCX168 の薬物動態は、海外第 I 相試験（CL001_168）、マスバランス試験（CL004_168）、食事の影響評価試験（CL007_168）、薬物相互作用試験（CL008_168）、QT/QTc 評価試験

（CL014_168）及び国内第 I 相試験（CCX1101）における健康被験者、肝機能低下者試験（CL013_168）における肝機能低下者及び肝機能正常者、並びに第 II 相比較試験（CL002_168）、第 II 相用量評価試験（CL003_168）及び第 III 相試験（CL010_168）における ANCA 関連血管炎患者で評価した。また、ANCA 関連血管炎患者の多くは腎機能が低下していることから、腎機能障害が CCX168 の薬物動態に及ぼす影響を ANCA 関連血管炎患者のデータを用いて評価した。

2.7.2.1.2.1 食事の影響評価試験

健康被験者 16 例を対象に CCX168 30 mg を単回投与し、高脂肪食（脂肪が総カロリー量の約 50%）が CCX168 の薬物動態に及ぼす影響をクロスオーバー法により検討した。本試験の主な結論は以下のとおりである。

- 高脂肪食摂取後に CCX168 30 mg を投与したとき、空腹時投与と比較して CCX168 の $AUC_{0-\infty}$ は 1.72 倍増加したが、C_{max} は影響を受けなかった。食事により T_{max} は約 3 時間遅延した。
- 食事により CCX168-M1 の AUC_{0-t} は影響を受けなかったが、C_{max} は 51%低下した。

2.7.2.1.2.2 肝機能低下者試験

CCX168 30 mg を単回投与したときの CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態を、軽度又は中等度の肝機能低下者と肝機能正常者（各 8 例）で比較した。本試験の主な結論は以下のとおりである。

- 軽度又は中等度の肝機能低下者と肝機能正常者における C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の比は、CCX168 及び CCX168-M1 ともに 0.8～1.25 の範囲内であり、軽度から中等度の肝機能障害は CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.2.1.2.3 国内第 I 相試験

日本人健康被験者 50 例を対象に CCX168 10、30 及び 100 mg を単回投与並びに CCX168 30 及び 50 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与し、白人健康被験者 30 例を対象に CCX168 10 及び 30 mg を単回投与並びに CCX168 30 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した。それぞれの用量において CCX168 を 8 例、プラセボを 2 例に投与した。単回投与は空腹時投与に加えて、日本人の CCX168 30 mg 投与群で食事の影響を評価した。反復投与は食後投与で行った。本試験の主な結論は以下のとおりである。

- 日本人に CCX168 を空腹時単回投与したとき、CCX168 及び CCX168-M1 の曝露は用量比例的に増加した。
- CCX168 を単回投与したとき、CCX168 及び CCX168-M1 の曝露に日本人と白人で大きな違いはなかった。
- 日本人における CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の空腹時投与に対する食後投与（低脂肪食）の比は、それぞれ 1.08 及び 2.11 であった。T_{max} は食事により 1 時間（中央値）遅延した。
- CCX168 30 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、日本人における CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} 及び AUC_{0-12hr} は白人と比較してやや高値（約 1.4 倍未満）を示したものの、個々の被験者における薬物動態パラメータの範囲は両人種間でおおむね重複しており、日本人と白人の薬物動態に大きな違いはないことが示唆された。

2.7.2.1.2.4 海外第 I 相試験

本試験はヒト初回投与試験であり、健康被験者に CCX168 1、3、10、30、100 mg を単回投与、CCX168 1、3、10 mg を 1 日 1 回 7 日間又は 30、50 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した。単回投与期のうち 1 mg 投与コホートでは CCX168 を 5 例、プラセボを 3 例に投与し、単回投与期のその他の用量及び反復投与期では CCX168 を 6 例、プラセボを 2 例に投与した。本試験の主な結論は以下のとおりである。

- CCX168 1～100 mg の液剤を単回投与したとき、CCX168 は速やかに吸収され、投与後 1.1～2.5 時間（平均値）で C_{max} に到達した。CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 1～100 mg 及び 30～100 mg の用量範囲でおおむね用量比例的に増加した。
- CCX168 1～10 mg（液剤）を 1 日 1 回投与したとき、CCX168 の曝露（C_{max} 及び AUC）はおおむね用量比例的に増加した。CCX168 30～50 mg（カプセル剤）を 1 日 2 回投与したとき、CCX168 の曝露はわずかに用量比以上の増加が認められたものの、おおむね用量比例的に増加した。
- CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、CCX168 は全投与期間にわたり C5aR を持続的に阻害した。

2.7.2.1.2.5 薬物相互作用試験

健康被験者 16 例を対象に CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与し、CYP3A4 基質（ミダゾラム）及び CYP2C9 基質（セレコキシブ）の薬物動態に対する CCX168 の影響を評価した。また、健康被験者 16 例を対象に、CCX168 30 mg を反復投与し、CCX168 の薬物動態に対する CYP3A4 の強い阻害薬（イトラコナゾール）及び強い誘導薬（リファンピシン）の影響を評価した。本試験の主な結論は以下のとおりである。

- CCX168 の併用投与により、ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 55%及び 81%増加し、セレコキシブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 64%及び 15%増加した。したがって、CCX168 は CYP3A4 及び CYP2C9 基質の薬物動態に対して弱い相互作用を示すと考えられた。
- イトラコナゾールの併用投与により、CCX168 の C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ 87%及び 119%増加し、CCX168-M1 の C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ 3%及び 19%増加した。したがって、CYP3A4 の強い阻害薬との併用投与は、CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に対して軽度から中等度の相互作用を示すと考えられた。
- リファンピシンの併用投与により、CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 79%及び 93%減少し、CCX168-M1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 73%及び 93%減少した。したがって、CYP3A4 の強い誘導薬との併用投与は、CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に対して相互作用を示すと考えられた。

2.7.2.1.2.6 マスバランス試験

健康な男性被験者 6 例を対象に 400 μCi の[^{14}C]CCX168 を含む CCX168 100 mg（液剤）を単回投与した。本試験の主な結論は以下のとおりである。

- 放射能の総回収率は 86.7%（平均値、以下同様）であり、そのほとんどが代謝物であった。投与した放射能の 77.2%が糞中に排泄され、尿中排泄は 9.5%と少なかった。
- 糞中の CCX168（未変化体）は総放射能の約 7%であったことから、ヒトにおける CCX168

投与時の吸収率は 93%以上であることが示唆された。

- CCX168 の水酸化代謝物である CCX168-M1 はヒト循環血中において唯一の主要代謝物であった（血漿中総放射能の 10%超）。

2.7.2.1.2.7 QT/QTc 評価試験

健康被験者 29 例を対象に CCX168 の臨床用量（30 mg）を 1 日 2 回 7 日間反復投与し、続けて臨床用量を大幅に超える用量（100 mg）を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの QT/QTc 間隔に対する CCX168 の影響を、二重盲検プラセボ対照試験で検討した。また、健康被験者 29 例を対象にモキシフロキサシンをネステッドクロスオーバー法で投与し、分析感度を検討した。本試験の主な結論は以下のとおりである。

- CCX168 は、心室の再分極（QT/QTc 間隔）、PR 間隔及び QRS 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。
- 薬物濃度-QTc 解析結果より、CCX168 及び CCX168-M1 は、それぞれ 1220 ng/mL 及び 335 ng/mL までの血漿中濃度において、ΔΔQTcF が 10 ms を超える可能性は低いと考えられた。

2.7.2.1.2.8 第 II 相比較試験

ANCA 関連血管炎患者における CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態を評価した。CCX168 群には CCX168 30 mg 1 日 2 回、プラセボ群にはプレドニゾンをそれぞれ 12 週間投与した。すべての被験者にリツキシマブ又はシクロホスファミドのいずれかを併用投与した。本試験の主な結論は以下のとおりである。

- Day 1 の CCX168 の曝露は、ANCA 関連血管炎患者と第 I 相試験の健康被験者でおおむね類似した。
- CCX168 及び CCX168-M1 は Day 57 までに定常状態に到達すると考えられ、定常状態の血漿中トラフ濃度はそれぞれ 204 ng/mL（平均値、以下同様）及び 83.3 ng/mL であった。
- プレドニゾン、シクロホスファミド及びリツキシマブは、CCX168 及び CCX168-M1 の曝露に影響を及ぼさなかった。
- CCX168 はプレドニゾン及びその代謝物であるプレドニゾロン、リツキシマブ、シクロホスファミド及びその代謝物である 4-ケトシクロホスファミドの曝露に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.1.2.9 第 II 相用量評価試験

ANCA 関連血管炎患者における CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態を評価した。CCX168 10 mg、30 mg 又はプラセボに被験者を 1:1:1 の比率で無作為に割り付け、プレドニゾン 60 mg（開始用量）とともに、1 日 2 回 12 週間投与した。すべての被験者にシクロホスファミド又はリツキシマブのいずれかを併用投与した。本試験の主な結論は以下のとおりである。

- 本試験の CCX168 の薬物動態は第 II 相比較試験と同様の結果であった。
- CCX168 及び CCX168-M1 の曝露は、10 mg と 30 mg の用量範囲でおおむね用量比例的に増加した。
- CCX168 は、プレドニゾン及びその代謝物であるプレドニゾロン、リツキシマブ、シクロホスファミド及びその代謝物である 4-ケトシクロホスファミドの曝露に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.1.2.10 第 III 相試験

ANCA 関連血管炎患者における CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態を評価した。CCX168 群に CCX168 30 mg 1 日 2 回、プレドニゾン群にプレドニゾンをそれぞれ 52 週間投与した。すべての被験者にリツキシマブ又はシクロホスファミドのいずれかを併用投与した。本試験の主な結論は以下のとおりである。

- CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中濃度は 13 週時までに定常状態に到達した。CCX168 及び CCX168-M1 の 13～52 週時の定常状態の血漿中トラフ濃度はそれぞれ 255±120 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）及び 99.6±37.7 ng/mL であり、中央値はそれぞれ 236 ng/mL 及び 91.3 ng/mL であった。これらの値は、第 II 相比較試験と同程度であった。
- CCX168 及び CCX168-M1 の定常状態の血漿中トラフ濃度は、リツキシマブを投与した被験者とシクロホスファミドを投与した被験者で類似した。
- 青年期の被験者 2 例（用量は体重で調整）における Day 1 の CCX168 及び CCX168-M1 の曝露は、第 II 相比較試験の成人被験者の曝露と同程度（2 倍以内）であった。

2.7.2.1.3 曝露-反応関係の概要

ヒトにおける CCX168 の PK/PD プロファイルを評価するため、海外第 I 相試験で被験者から採取した血液検体を用いて 2 つの機能的試験を実施した。血液検体中の好中球における C5aR を介した CD11b アップレギュレーション及び好中球走化性に対する血漿中 CCX168 濃度との関連性を検討した。主な結論は以下のとおりである。

- C5aR 阻害の程度は、血漿中 CCX168 濃度と強く相関した。
- CCX168 30 mg 1 日 2 回投与したときの定常状態の血漿中トラフ濃度において C5aR が阻害されたことから、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与により C5aR は持続的に阻害されることが示唆された。したがって、ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相比較試験の用法・用量として CCX168 30 mg 1 日 2 回が選択され、最終的に第 III 相試験の用法・用量となった。
- 第 III 相試験における CCX168 の 52 週時までの定常状態の血漿中トラフ濃度は、海外第 I 相試験より高く、第 II 相比較試験と同程度であったことから、第 III 相試験では CCX168 は ANCA 関連血管炎患者に対して C5aR を持続的に阻害していたことが示唆された。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

ヒト生体試料を用いた試験の要約は、2.6.4 及び 2.6.5 に示した。

CCX168 の臨床薬理を評価したすべての臨床試験の概要を表 2.7.2.2-1 に、詳細を表 2.7.2.7-1 に示した。CCX168 の全般的な薬物動態は、海外第 I 相試験、マスバランス試験、食事の影響評価試験及び国内第 I 相試験で評価した。内因性の影響は、肝機能低下者及び肝機能正常者を対象とした肝機能低下者試験、腎機能低下者を含む ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相比較試験、第 II 相用量評価試験及び第 III 相試験で評価した。薬物相互作用は薬物相互作用試験で評価し、心臓安全性は QT/QTc 評価試験で評価した。

表 2.7.2.2-1　　CCX168 の臨床試験一覧

Study Number /Country /Phase	**Study Title**	**Subject Population**	**Study Size and Treatment**	**Avacopan Dose Form (oral)**
CL001_168 /Switzerland /Phase 1	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Ascending Dose Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of CCX168 in Healthy Male and Female Subjects	Healthy subjects	48 subjects; single-dose (1–100 mg) in Period 1; 1–10 mg q.d. or 30/50 mg b.i.d. dose for 7 days in Period 2	Dosing solutions and 10 mg capsules[a]
CL004_168 /United States /Phase 1	An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Mass Balance Recovery and Metabolic Disposition of a Single Oral Dose of ^{14}C-CCX168	Healthy subjects	6 males; a single dose of 100 mg/400 µCi ^{14}C-avacopan	Dosing solution
CL007_168 /United States /Phase 1	An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Pharmacokinetic Food Effect of CCX168[b]	Healthy subjects	16 subjects; 3–100 mg in 4 periods	Dosing solution for 3 mg dose; 10 mg capsules[c] for other groups
CL008_168 /United States /Phase 1	An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Drug-Drug Interaction Potential of CCX168 with Concomitant Medications	Healthy subjects	32 subjects (16 in each cohort)	10 mg capsules[c]
CL013_168 /United States /Phase 1	An Open-Label, Phase 1 Study to Evaluate the Single-dose Pharmacokinetics of Avacopan (CCX168) in Male and Female Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment	Healthy subjects and subjects with mild or moderate hepatic impairment	24 subjects (8 in each cohort; 30 mg single dose)	10 mg capsules[c]
CL014_168 /United States /Phase 1	A Multiple-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Comparator, Parallel Study to Investigate the Effect of Avacopan at Therapeutic and Supratherapeutic Doses on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects	Healthy subjects	58 subjects (29 in Cohort 1 on 30 mg/100 mg each dose level for 7 days; 29 in Cohort 2 on moxifloxacin)	10 mg capsules[c]
CCX1101 /Japan /Phase 1	A Phase 1 Clinical Study of CCX168 in Japanese and Caucasian Healthy Adult Males	Healthy Japanese and Caucasian subjects	80 subjects (10 in each cohort [8 on avacopan, 2 on placebo]; 10, 30, or 100 single dose; 30 or 50 mg b.i.d.)	10 mg capsules[c]
CL002_168 /Europe /Phase 2	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) -Associated Vasculitis on Background Cyclophosphamide or Rituximab Treatment	Subjects with ANCA[d]-associated vasculitis	67 subjects: 23 on placebo b.i.d. + high dose prednisone + CYC or RTX SOC[e]; 22 on 30 mg avacopan b.i.d. + low dose prednisone + CYC or RTX SOC; 22 on 30 mg avacopan b.i.d. + no prednisone + CYC or RTX SOC	10 mg capsules[c]

Study Number /Country /Phase	Study Title	Subject Population	Study Size and Treatment	Avacopan Dose Form (oral)
CL003_168 /US,Canada /Phase 2	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Assessment Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis	Subjects with ANCA-associated vasculitis	42 subjects: 13 on placebo + full dose prednisone + CYC or RTX SOC; 13 on 10 mg avacopan b.i.d. + full dose prednisone + CYC or RTX; 16 in Group 3: 30 mg avacopan b.i.d. + full dose prednisone + CYC or RTX	10 mg capsules[c]
CL010_168 /North America, Europe, Australia, New Zealand, Japan /Phase 3	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Avacopan (CCX168) in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis Treated Concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine	Subjects with ANCA-associated vasculitis	330 subjects Group A (prednisone): avacopan-matching placebo + full dose prednisone + CYT or RTX Group B (avacopan): 30 mg b.i.d. avacopan + prednisone-matching placebo+ CYT or RTX	10 mg capsules[c]

[a] Avacopan was dosed as semi-solid filled gelatin capsules in 溶媒C* or 溶媒D* .
[b] Study CL007_168 also evaluated cardiac safety.
[c] Avacopan was dosed as semi-solid filled gelatin capsules in 溶媒D* .
[d] ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody
[e] SOC = standard of care; CYC = cyclophosphamide; RTX = rituximab

2.7.2.2.1 第 I 相試験

2.7.2.2.1.1 食事の影響評価試験

添付資料 5.3.1.1.1（参考）

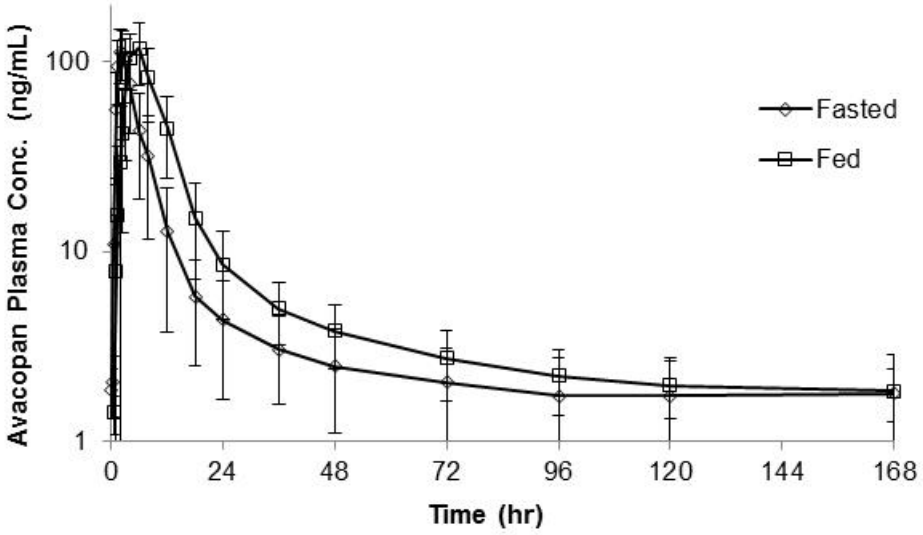
2.7.2.2.1.1.1 試験デザイン

健康被験者 16 例を対象として CCX168 の薬物動態に対する高脂肪食（脂肪が総カロリー量の約 50%）の影響を非盲検下で評価した。被験者は 4 つの投与期に参加した。第 1 期及び第 2 期は CCX168 30 mg を食後又は空腹時に単回経口投与した。第 3 期は CCX168 3 mg を単回経口投与した。第 4 期は Day 1 に CCX168 100 mg を単回経口投与、Day 2～6 に 100 mg を 1 日 2 回、Day 7 に 100 mg を単回経口投与した。試験期間を通して心電図を測定した（CSR CL007_168 Section 9.1）。

2.7.2.2.1.1.2 試験結果

高脂肪食摂取後に CCX168 30 mg を投与したとき、CCX168 の $AUC_{0-\infty}$は空腹時投与と比較して 1.72 倍増加したが、C_{max} は 8%の増加であった。食事により T_{max} は約 3 時間遅延した（図 2.7.2.2.1.1.2-1、表 2.7.2.2.1.1.2-1、表 2.7.2.7-3、及び表 2.7.2.7-4）。食事により CCX168-M1 の AUC_{0-t} は影響を受けなかったが、C_{max} は 51%低下した。(CSR CL007_168 Table 11-7)。本試験における AUC_{0-t} の個体内及び個体間変動は、それぞれ約 20%及び約 30～50%であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え



平均値（標準偏差）
Source: CSR CL007_168 Fig 14.2.2.1.6

図 2.7.2.2.1.1.2-1　血漿中 CCX168 濃度の推移（高脂肪食）

表 2.7.2.2.1.1.2-1　CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（高脂肪食）

Parameter	Fed (Test)		Fasted (Reference)		GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n			
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	1410.4	16	826.33	16	170.68	151.09-192.81	19.77
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	1646.0	16	959.23	14	171.60	147.12-200.15	23.23
C_{max} (ng/mL)	128.1	16	118.6	16	107.98	92.05-126.67	26.06
T_{max} (hr)	5.379	16	2.286	16	235.29	208.37-262.21	25.79

AUC_{0-t}, AUC_{∞} and C_{max} parameters were ln-transformed prior to analysis. T_{max} was untransformed.
For ln-transformed PK parameters, geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from ANOVA. For the untransformed parameter T_{max}, the LSMs are straight from the ANOVA.
T_{max} is presented as the untransformed LSM.
Geometric least-squares means are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100　(test/reference).
For ln-transformed PK parameters, intra-subject CV (CV%) = 100　(square root (exp[MSE]-1)).
For the untransformed parameter T_{max}, intra-subject CV (CV%) = 100　(square root [MSE])/(Average of the LSM).
MSE = Residual variance from ANOVA.
Source: CSR CL007_168 Table 11-4

2.7.2.2.1.1.3 主な結論

- 高脂肪食により CCX168 の AUC 及び T_{max} は増加したが、C_{max} は影響を受けなかった。
- 高脂肪食により CCX168-M1 の AUC は影響を受けなかったが、C_{max} は低下した。

2.7.2.2.1.2 肝機能低下者試験

添付資料 5.3.2.2.1（参考）

2.7.2.2.1.2.1 試験デザイン

CCX168 は主に肝臓で代謝され消失することから、本試験では軽度又は中等度の肝機能低下者及び肝機能正常者のそれぞれ 8 例ずつを対象に、CCX168 30 mg を単回経口投与したときの肝機能低下者における CCX168 の安全性及び薬物動態を評価した。

2.7.2.2.1.2.2 試験結果

軽度から中等度の肝機能低下者と肝機能正常者における CCX168 の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び

$AUC_{0\text{-}t}$ の比は、おおむね 0.8～1.25 の範囲内であり、肝機能障害は CCX168 の薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった（表 2.7.2.2.1.2.2-1）。同様に、CCX168-M1 の曝露は肝機能障害により明らかな影響を受けなかった。肝機能低下者試験では、投与群あたりの被験者数が比較的少ないため、90%信頼区間の境界が比較的広いことは予想外ではない。CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} 及び AUC の変動が 2 倍以内であったことから、軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要と考えられた（CSR CL013_168 Sections 11.6.1.2 及び 11.6.1.4）。また、試験中に重篤な有害事象は報告されなかった。

表 2.7.2.2.1.2.2-1 CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ

Group	N	Mean (SE)	Geometric LS Mean[a] (SE)	Exposure Ratio: Hepatic Impairment/Healthy		CV%
				Geometric LS Mean[a] (SE)	90% CI	
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)						
Mild	4	1410 (207)	1370 (217)	1.12 (0.230)	0.769, 1.63	32.6
Moderate	2	1360 (3.53)	1360 (306)	1.12 (0.289)	0.693, 1.79	
Healthy	6	1290 (182)	1220 (158)			
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•hr/mL)[b]						
Mild	7	1050 (90.3)	1030 (121)	1.09 (0.176)	0.829, 1.44	31.9
Moderate	8	1000 (112)	955 (105)	1.02 (0.158)	0.777, 1.33	
Healthy	8	988 (112)	940 (103)			
C_{max} (ng/mL)						
Mild	7	110 (9.12)	107 (10.4)	0.874 (0.116)	0.695, 1.10	26.1
Moderate	8	106 (11.2)	102 (9.25)	0.828 (0.106)	0.664, 1.03	
Healthy	8	125 (8.76)	123 (11.2)			

Source: CSR CL013_168 Section 11.6.1.2, Table 8.
One subject in the mild hepatic impairment group was an outlier and excluded from the analysis. Full analysis with this outlier did not affect the conclusion.
[a] Geometric least squares mean with standard error in parenthesis.
[b] Plasma samples were taken up to 408 hours after dose.

2.7.2.2.1.2.3 主な結論

- 軽度又は中等度の肝機能低下者と肝機能正常者における CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $AUC_{0\text{-}t}$ の比は、いずれも 0.8～1.25 の範囲内であり、軽度から中等度の肝機能障害は CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。したがって、軽度から中等度の肝機能低下者には CCX168 の用量調節は不要である。

2.7.2.2.1.3 国内第 I 相試験

添付資料 5.3.3.1.1

2.7.2.2.1.3.1 試験デザイン

日本人健康被験者 50 例を対象に CCX168 10、30 及び 100 mg を単回投与並びに CCX168 30 及び 50 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与し、白人健康被験者 30 例を対象に CCX168 10 及び 30 mg を単回投与並びに CCX168 30 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与し、日本人と白人の安全性及び薬物動態を比較した。それぞれの用量において CCX168 を 8 例、プラセボを 2 例に投与した。また、日本人における食事の影響を検討するため、日本人に CCX168 30 mg を空腹時又は低脂肪食（普通食）摂取下で単回投与した。

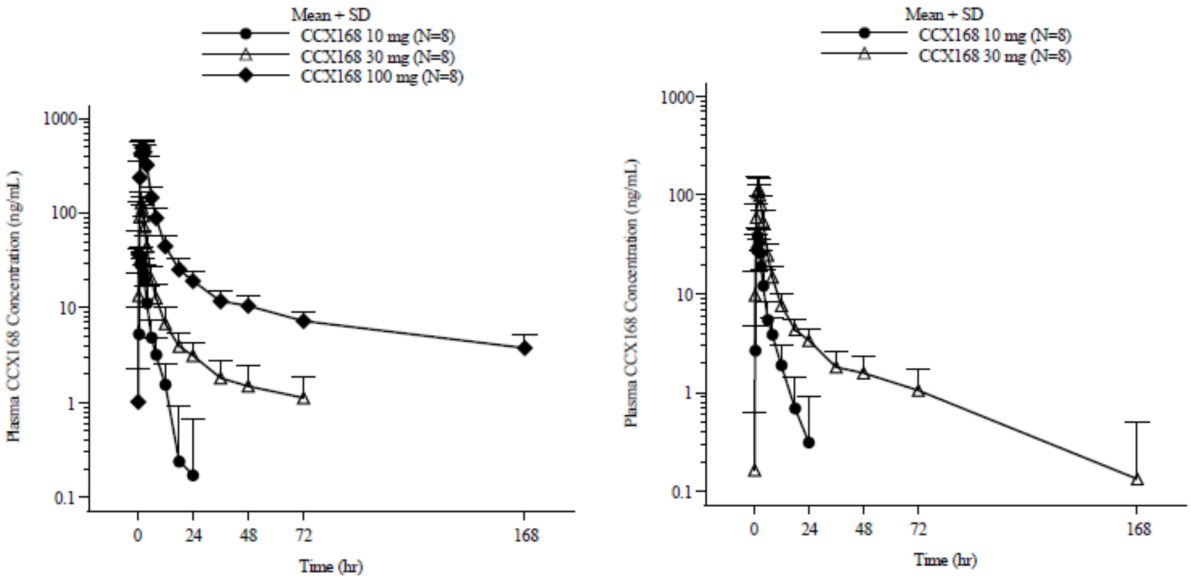
2.7.2.2.1.3.2 試験結果

日本人に CCX168 10、30 及び 100 mg を空腹時に単回投与したとき、CCX168 の血漿中濃度

は用量比例的に増加し、投与後 1.50～2.00 時間（中央値、以下同様）で C_{max}（37.5～515 ng/mL、幾何平均値、以下同様）に到達した（図 2.7.2.2.1.3.2-1; CSR CCX1101 Table 11-2）。また、CCX168-M1 の血漿中濃度も用量比例的に増加し、投与後 1.75～2.50 時間で C_{max}（17.6～169 ng/mL）に到達した（CSR CCX1101 Table 11-5）。

CCX168 10 及び 30 mg を単回投与したときの白人と日本人における曝露の比は、それぞれ C_{max} は 0.95 及び 1.08、$AUC_{0-\infty}$は 0.90 及び 0.94 であった（CSR CCX1101 Section 11.4.1.1.1.3）。CCX168-M1 の白人と日本人における曝露の比は、それぞれ C_{max} は 1.04 及び 1.32、$AUC_{0-\infty}$は 0.84 及び 1.21 であり、CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に人種間で大きな違いは認められなかった（CSR CCX1101 Section 11.4.1.2.1.3）。

低脂肪食摂取後に CCX168 30 mg を投与したとき、CCX168 の $AUC_{0-\infty}$は空腹時と比較して 2.11 倍増加したが、C_{max} は 8%増加したのみであった。CCX168-M1 の C_{max} は食事により 40%低下したが、$AUC_{0-\infty}$は変わらなかった。この結果は、白人を対象とした食事の影響評価試験の結果とおおむね同様であった（CSR CCX1101 Table 11-2 及び Table 11-8）。



平均値（標準偏差）
左図：日本人データ、右図：白人データ
Source: CSR CCX1101 Fig 11-2

図 2.7.2.2.1.3.2-1 血漿中 CCX168 濃度の推移（単回投与）

日本人に CCX168 30 及び 50 mg を 1 日 2 回朝夕食後に 7 日間反復投与したとき、Day 7 の CCX168 濃度は投与後 2.50～2.75 時間で C_{max}（247～464 ng/mL）に到達した。C_{max} 及び AUC_{0-12hr} の蓄積率（Day 7/Day 1）は、それぞれ 1.81～2.31 及び 2.37～2.72 であった（表 2.7.2.2.1.3.2-1）。同様に Day 7 の CCX168-M1 濃度は、投与後 4 時間に C_{max}（79.9～131 ng/mL）に到達した。C_{max} 及び AUC_{0-12hr} の蓄積率は、それぞれ 2.18～2.37 及び 2.84～3.11 であった（CSR CCX1101 Table 11-7）。CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} 及び AUC_{0-12hr} は用量比例的に増加した。

CCX168 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-12hr} の代謝物比（CCX168-M1/CCX168）は、日本人で 0.32 及び 0.47 であり、白人で 0.31 及び 0.49 であった（CSR

CCX1101 Table 11-7)。したがって、CCX168 の代謝物比は、人種間で類似していることが示唆された。

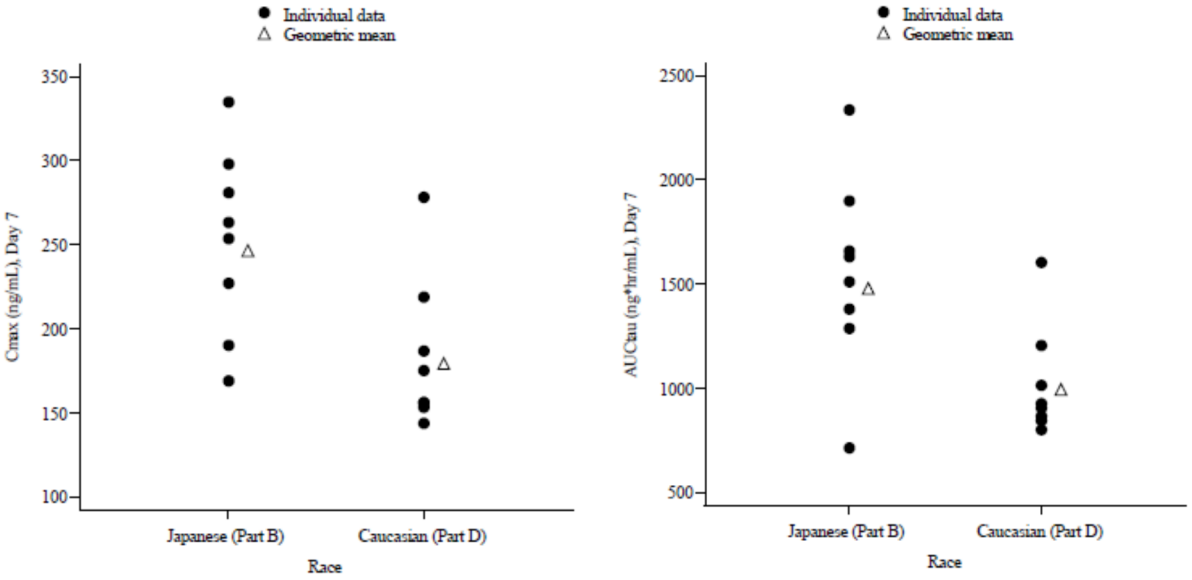
表 2.7.2.2.1.3.2-1 CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（反復投与）

PK parameters	30 mg b.i.d.				50 mg b.i.d.	
	Japanese Subjects (n=8)		Caucasian Subjects (n=8)		Japanese Subjects (n=8)	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
C_{max} (ng/mL)	136.3 (109.0, 195.0)	246.6 (169.0, 335.0)	101.8 (65.0, 172.0)	179.3 (144.0, 278.0)	200.6 (133.0, 263.0)	464.3 (331.0, 623.0)
T_{max} (hr)#	2.50 (2.00, 4.00)	2.75 (2.00, 4.00)	2.50 (1.50, 4.00)	2.50 (2.00, 3.00)	2.50 (2.00, 6.00)	2.50 (2.00, 4.00)
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng•hr/mL)	624.4 (354.0, 858.2)	1479.3 (711.5, 2335.2)	467.0 (326.9, 842.7)	995.4 (803.2, 1604.7)	999.4 (835.6, 1066.1)	2717.5 (2032.9, 4423.9)
R_A for C_{max}	NA	1.81 (1.35, 2.56)	NA	1.76 (1.21, 2.35)	NA	2.31 (1.28, 4.68)
R_A for AUC	NA	2.37 (1.90, 2.74)	NA	2.13 (1.82, 2.65)	NA	2.72 (1.95, 4.37)

Data are expressed as geometric mean (min, max).
Median (min, max), NA: Not applicable. Data were taken from Tables 11-3 and 11-4 of CCX1101 clinical study report.
R_A = accumulation ratio

CCX168 30 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12hr}$ の日本人と白人の比は、それぞれ 1.38 及び 1.49 であった（CSR CCX1101 Section 11.4.1.1.2.3）。CCX168-M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12hr}$ の日本人と白人の比はいずれも 1.43 であった（CSR CCX1101 Section 11.4.1.2.2.3）。

日本人における CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12hr}$ は白人と比較してやや高値を示したものの、個々の被験者における薬物動態パラメータの範囲は両人種間でおおむね重複しており、日本人と白人で CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に大きな違いはないと考えられた（図 2.7.2.2.1.3.2-2）。



Δ：幾何平均値、•：個別値
左図：C_{max}、右図：$AUC_{0\text{-}12hr}$
Source: CSR CCX1101 Fig 11-9

図 2.7.2.2.1.3.2-2 CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（30 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与、Day 7）

2.7.2.2.1.3.3 主な結論

- 日本人における CCX168 及び CCX168-M1 の曝露は、用量比例的に増加した。
- 日本人における CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の食後投与（低脂肪食）に対する空腹時投与の比は、それぞれ 1.08 及び 2.11 であった。T_{max} は食事により 1 時間遅延した。
- CCX168 を単回及び反復投与したとき、日本人の CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} 及び AUC は白人と比較してやや高値（約 1.4 倍以内）であったが、個々の被験者における薬物動態パラメータの範囲は両人種間でおおむね重複しており、日本人と白人の薬物動態に大きな違いはないことが示唆された。

2.7.2.2.1.4 海外第 I 相試験

添付資料 5.3.3.1.2（参考）

2.7.2.2.1.4.1 試験デザイン

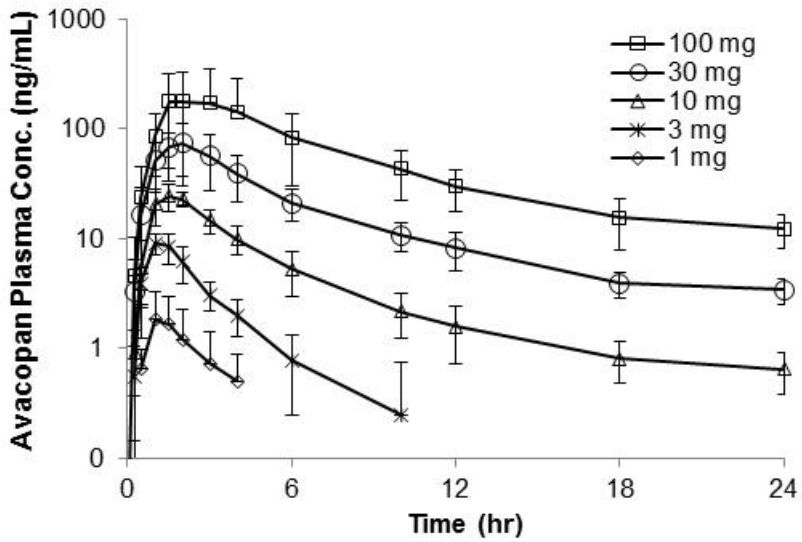
本試験は無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、健康被験者 48 例を CCX168 群又はプラセボ群に割り付け（3:1）、単回又は反復経口投与（1 日 1 回又は 1 日 2 回投与）した。単回投与期は、CCX168 1、3、10、30 及び 100 mg の液剤を単回投与した。反復投与期は、CCX168 1、3 及び 10 mg の液剤を 1 日 1 回 7 日間、30 及び 50 mg のカプセル剤を 1 日 2 回 7 日間投与した。単回投与期の 1 mg 投与コホートでは CCX168 を 5 例、プラセボを 3 例、単回投与期のその他の用量及び反復投与期では CCX168 を 6 例、プラセボを 2 例に投与した。

2.7.2.2.1.4.2 薬物動態結果

単回投与期における薬物動態の結果を図 2.7.2.2.1.4.2-1 及び表 2.7.2.2.1.4.2-1 に示した。

溶媒A* 又は 溶媒B* に溶解した CCX168 1～100 mg（液剤）を単回投与したとき、CCX168 は速やかに吸収され、投与後 1.1～2.5 時間（平均値、以下同様）で C_{max}（1.84～197 ng/mL）に到達した。CCX168 30 及び 100 mg 投与における $AUC_{0-\infty}$は 628 及び 2030 ng•hr/mL であった。CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 1～100 mg 及び 30～100 mg の用量範囲でおおむね用量比例的に増加した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え



平均値（標準偏差）
Source: CL001_168_Pharmacokinetic Report Fig 18, 20, 24, 28, 32

図 2.7.2.2.1.4.2-1 血漿中 CCX168 濃度の推移（単回投与）

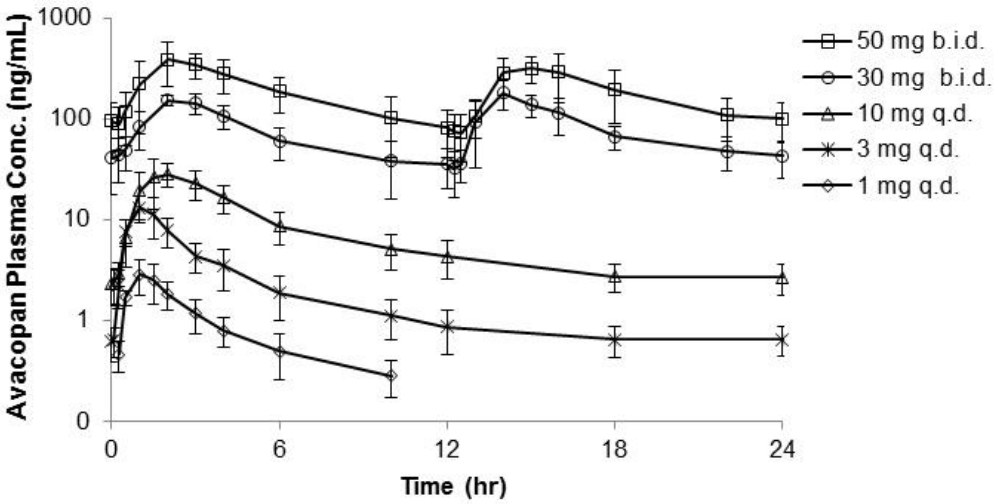
表 2.7.2.2.1.4.2-1 CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（単回投与）

Parameter	1 mg[a] (N=5)	3 mg[a] (N=6)	10 mg[a] (N=6)	30 mg[a] (N=6[b])	100 mg[a] (N=6)
C_{max} (ng/mL)	1.84 (0.889)	9.17 (1.98)	25.3 (5.71)	78.7 (35.6)	197 (157)
T_{max} (hr)	1.1 (0.22)	1.2 (0.26)	1.7 (0.26)	1.7 (0.41)	2.5 (1.8)
CL/F[c] (L/hr)	—	—	—	51.1 (16.6)	62.4 (34.0)
V_z/F[c] (L)	—	—	—	5600 (1,610)	5260 (2370)
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	5.15 (3.09)	23.4 (8.75)	122 (38.4)	564 (165)	1880 (999)
$AUC_{0-\infty}$[c] (ng•hr/mL)	—	—	—	643 (218)	2030 (1,070)

[a] Avacopan dosed as a solution in 溶媒A* or 溶媒B*
[b] N=5 for CL/F, V_z/F, AUC_{0-t}, and AUC_{∞}
[c] Not included in this table for lower doses because the terminal PK profile for these doses was insufficiently characterized due to plasma concentration values below the limit of quantification.
平均値（標準偏差）
Source: CL001_168_Pharmacokinetic Report Table 16

反復投与期における薬物動態の結果を図 2.7.2.2.1.4.2-2、表 2.7.2.2.1.4.2-2（ 溶媒A* の液剤として 1～10 mg、1 日 1 回）及び表 2.7.2.2.1.4.2-3（ 溶媒C* 又は 溶媒D* のカプセル剤として 30 及び 50 mg、1 日 2 回）に示した。CCX168 1～10 mg を 1 日 1 回投与したとき、CCX168 の Day 1 及び Day 7 の AUC_{0-24hr} はそれぞれ 8.72～104 ng•hr/mL 及び 11.2～178 ng•hr/mL、C_{max} はそれぞれ 2.59～19.2 ng/mL 及び 2.86～31.4 ng/mL であり、いずれもおおむね用量比例的に増加した（図 2.7.2.2.1.4.2-2 及び表 2.7.2.2.1.4.2-2）。CCX168 30～50 mg を 1 日 2 回投与したとき、Day 1 及び Day 7 の AUC_{0-12hr} はそれぞれ 538～1110 ng•hr/mL 及び 923～2260 ng•hr/mL、C_{max} はそれぞれ 186～313 ng/mL 及び 176～392 ng/mL であり、わずかに用量比以上の増加が認められたものの、おおむね用量比例的に増加した（図 2.7.2.2.1.4.2-2 及び表 2.7.2.2.1.4.2-3）。なお、CCX168 1 日 2 回投与時の Day 7 において午前投与と午後投与の曝露に差は認められなかった。Day 7 における曝露の個体間変動は、おおむね 30～40%であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え



平均値（標準偏差）
Source: CL001_168_Pharmacokinetic Report Fig 50, 53, 56, 59, 62

図 2.7.2.2.1.4.2-2 血漿中 CCX168 濃度の推移（Day 7）

表 2.7.2.2.1.4.2-2 CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（1 日 1 回投与）

Parameter	1 mg[a] once daily (N=5)		3 mg[a] once daily (N=4)		10 mg[a] once daily (N=6)	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
C_{max} (ng/mL)	2.59 (1.12)	2.86 (1.09)	11.6 (3.35)	15.7 (3.39)	19.2 (8.46)	31.4 (9.49)
T_{max} (hr)	1.5 (0.50)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	1.1 (0.25)	1.8 (0.69)	1.9 (0.59)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	8.72 (4.56)	11.2 (5.24)	37.7 (9.70)	58.0 (12.5)	104 (45.3)	178 (51.2)

[a] Avacopan dosed as a solution in 溶媒A*
平均値（標準偏差）
Source: CL001_168_Pharmacokinetic Report Table 18

表 2.7.2.2.1.4.2-3 CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（1 日 2 回投与）

Parameter	30 mg[a] twice daily Day 1 (N=6)		30 mg[a] twice daily Day 7 (N=6)		50 mg[a] twice daily Day 1 (N=6)		50 mg[a] twice daily Day 7 (N=6)	
	AM Dose	PM Dose	AM Dose	PM Dose	AM Dose	PM Dose	AM Dose	PM Dose
C_{max} (ng/mL)	97.2 (16.4)	274 (69.9)	161 (22.9)	191 (60.2)	202 (66.1)	423 (204)	425 (156)	359 (139)
T_{max} (hr)	1.8 (0.41)	2.0 (0.0)	2.3 (0.52)	2.2 (0.98)	2.0 (0.0)	2.3 (0.52)	2.3 (0.52)	2.8 (0.98)
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng•hr/mL)	380 (89.3)	695 (171)	880 (230)	966 (243)	820 (274)	1400 (728)	2340 (885)	2180 (811)

[a] Avacopan dosed as semi-solid filled gelatin capsules in 溶媒C* or 溶媒D*
平均値（標準偏差）
Source: CL001_168_Pharmacokinetic Report Table 18

2.7.2.2.1.4.3 PK/PD 結果

本試験では C5a によって誘発される CD11b アップレギュレーション及び好中球走化性に対する CCX168 の作用を検討した。ヒトにおける CCX168 の PK/PD プロファイルを検討するために、海外第 I 相試験（CL001_168_Pharmacodynamic_Report）において被験者から採取した血液検体を用いて 2 つの機能的試験を実施した。具体的には、単回投与期の 10、30 及び 100 mg 投与コホート及び反復投与期の 30 mg 1 日 2 回投与コホートの被験者から血液検体を採取し、血液検体中の好中球における C5aR を介した CD11b アップレギュレーション及び好中球走化性に対する抑制作用と血漿中 CCX168 濃度との関連性を検討した。

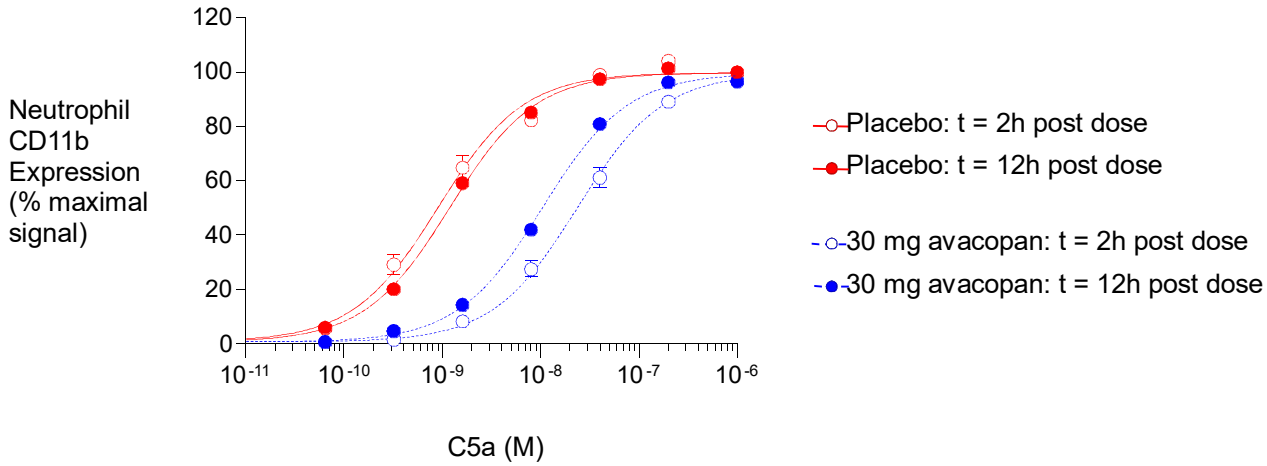
これらの評価により、血液検体中の好中球において C5aR が CCX168 によって阻害されるこ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

とが示唆された。C5aR の阻害の程度は、単回投与（CCX168 10、30 及び 100 mg）及び反復投与（CCX168 30 mg 1 日 2 回）の各々のコホートにおける血漿中 CCX168 濃度と強く相関した。反復投与における投与後 12 時間の血液検体を用いた CD11b アップレギュレーション試験において C5aR の阻害が示された（CL001_168_Pharmacodynamic Report Figure 10, Figure 11、図 2.7.2.2.1.4.3-1）。同様に、これら血液検体を用いた好中球走化性試験において C5aR を介した走化性の抑制が認められた（CL001_168_Pharmacodynamic Report Figure 16 through Figure 19）。

以上より、この用法において C5aR は持続的に阻害されることが示唆された。したがって、その後の ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相比較試験、第 II 相用量評価試験（CCX168 10 mg 1 日 2 回を含む）及び第 III 相試験の投与方法は、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与とした。

C5a によって誘発される好中球 CD11b アップレギュレーションの濃度-反応曲線について、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与群（青色実線）の濃度-反応曲線は、CCX168 投与後 2 時間及び 12 時間のトラフ濃度のいずれにおいても、プラセボ群（赤色実線）の濃度-反応曲線に対して右方シフトを示したことから、CCX168 1 日 2 回投与により C5aR は強力かつ持続的に阻害されることが示唆された（図 2.7.2.2.1.4.3-1）。



CCX168 30 mg 1 日 2 回又はプラセボを反復投与し、Day 7 の投与後 2 時間及び 12 時間の血液検体を用いて評価した。
Source: CL001_168_Pharmacodynamic Report Fig 10, 11

図 2.7.2.2.1.4.3-1 CCX168 30 mg 1 日 2 回又はプラセボを投与した健康被験者の血液検体を用いた C5a 誘発好中球 CD11b アップレギュレーションの濃度-反応曲線

2.7.2.2.1.4.4 主な結論

- CCX168 1～100 mg の液剤を単回投与したとき、CCX168 は速やかに吸収され、投与後 1.1～2.5 時間で C_{max} に到達した。CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 1～100 mg 及び 30～100 mg の用量範囲でおおむね用量比例的に増加した。
- 反復投与したときの CCX168 の曝露（C_{max} 及び AUC）は、液剤（1～10 mg 1 日 1 回）及びカプセル剤投与（30～50 mg 1 日 2 回）のいずれも、わずかに用量比以上の増加が認められたものの、おおむね用量比例的に増加した。
- CCX168 30 mg 1 日 2 回投与したとき、CCX168 は全投与期間にわたり C5aR を持続的に阻害した。

2.7.2.2.1.5 薬物相互作用試験

添付資料 5.3.3.4.1（参考）

2.7.2.2.1.5.1 試験デザイン

健康被験者 32 例を対象に CCX168 の薬物相互作用の可能性を非盲検下で評価した。本試験は各 16 例からなる 2 つのコホートで実施した。コホート A では、CYP3A4 及び CYP2C9 に対する CCX168 の阻害又は誘導作用を評価するため、Day 1 及び Day 13 にミダゾラム 2 mg 及びセレコキシブ 200 mg を単回経口投与し、Day 3～19 の朝まで CCX168 30 mg を 1 日 2 回経口投与した。また、CCX168 と CYP3A4 の強い阻害薬との相互作用を評価するため、Day 16～19 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。コホート B では、CYP3A4 の強い誘導薬が CCX168 の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、Day 1 及び Day 14 に CCX168 30 mg を単回経口投与し、Day 4～17 にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与した（CSR CL008_168 Section 9.1）。

2.7.2.2.1.5.2 試験結果

CCX168 との併用投与により、ミダゾラム（CYP3A4 基質）の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はそれぞれ約 81%及び 55%増加し、セレコキシブ（CYP2C9 基質）の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はそれぞれ約 15%及び 64%増加した（表 2.7.2.2.1.5.2-1）。したがって、CCX168 は CYP3A4 及び CYP2C9 に対して臨床的に意義のある相互作用を示す可能性は低く（CSR CL008_168 Section 11.4.7）、この結果は *in vitro* での CYP 阻害及び誘導評価の結果と一致した（2.7.2.3.1）。

イトラコナゾール（CYP3A4 の強い阻害薬）の併用投与により、CCX168 の AUC_{τ} 及び C_{max} はそれぞれ約 119%及び 87%増加し（表 2.7.2.2.1.5.2-2）、CCX168-M1 の AUC_{τ} 及び C_{max} はそれぞれ約 19%及び 3%増加した（CSR CL008_168 Section 11.4.7）。リファンピシン（CYP3A4 の強い誘導薬）の併用投与により、CCX168 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はそれぞれ約 93%及び 79%減少し（表 2.7.2.2.1.5.2-2）、CCX168-M1 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はそれぞれ約 93%及び 73%減少した（CSR CL008_168 Section 11.4.7、表 2.7.2.7-5、表 2.7.2.7-6）。したがって、CCX168 は CYP3A4 の基質であり、CCX168 の薬物動態は CYP3A4 の強い阻害薬及び誘導薬の影響を受けることが示唆された。

表 2.7.2.2.1.5.2-1 ミダゾラム及びセレコキシブの血漿中薬物動態パラメータ（CCX168 併用投与）

	C_{max} (ng/mL) Geometric LSM[a]	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL) Geometric LSM[a]	C_{max} GMR[b] (Day 13/Day 1)	AUC_{∞} GMR[b] (Day 13/Day 1)
Midazolam (2 mg single dose) Given Before and After Avacopan Dosing				
Day 1 (N=16)	10.2	26.7	1.55	1.81
Day 13 (N=16)[c]	15.7	48.3		
Celecoxib (200 mg single dose) Given Before and After Avacopan Dosing				
Day 1 (N=15 or 16)[d]	443	5750	1.64	1.15
Day 13 (N=16)	727	6610		

[a] Geometric least squares mean
[b] Geometric mean ratio
[c] Following 30 mg avacopan b.i.d. dosing on Day 3 through Day 13
[d] N=15 for AUC and N=16 for C_{max}
Source: CSR CL008_168 Table 11-3 and 11-5

表 2.7.2.2.1.5.2-2 CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（イトラコナゾール及びリファンピシン併用投与）

	C_{max} (ng/mL) Geometric LSM[a]	AUC (ng•hr/mL) Geometric LSM[a]	C_{max} GMR[b]	AUC GMR
Before and After Itraconazole Dosing[c]				
Day 15 (N=16)	257	1770	1.87	2.19
Day 19 (N=16)	480	3880		
Before and After Rifampin Dosing[d]				
Day 1 (N=16)	122	769	0.21	0.074
Day 14 (N=12-13)	25.4	57.0		

[a] Geometric least squares mean
[b] Geometric mean ratio
[c] Avacopan b.i.d. dosing on Day 3 through Day 19; itraconazole 200 mg once daily on Day 16 through Day 19; avacopan AUC is for $AUC_{0\text{-}12hr}$. The exposure ratios were calculated by dividing values from Day 19 by those from Day 15.
[d] Avacopan single dose on Day 1 and Day 14; rifampin 600 mg once daily on Day 4 through Day 17; AUC is for AUC_{∞}. The exposure ratios were calculated by dividing values on Day 14 by those from Day 1.
Source: CSR CL008_168 Table 11-7 and Table 11-11

2.7.2.2.1.5.3 主な結論

- CCX168 は CYP3A4 及び CYP2C9 の弱い阻害薬であり、これらの CYP 基質の曝露を増加させた（2 倍未満）。
- CYP3A4 の強い阻害薬との併用投与は、CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に対して軽度から中等度の相互作用を示すと考えられた。
- CYP3A4 の強い誘導薬との併用投与は、CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に対して相互作用を示すと考えられた。

2.7.2.2.1.6 マスバランス試験

添付資料 5.3.4.1.1（参考）

2.7.2.2.1.6.1 試験デザイン

健康な男性被験者 6 例に 100 mg/400 μCi の[^{14}C]CCX168 を単回経口投与したときの CCX168 の物質収支及び代謝物プロファイルを検討した。血液検体は投与後 216 時間まで、尿及び糞試料は投与後 336 時間まで採取した。

2.7.2.2.1.6.2 試験結果

総放射能回収率は 86.7%（平均値、以下同様）であり、糞中及び尿中排泄率はそれぞれ投与量の 77.2%及び 9.5%であった（CSR CL004_168 Table 11-2）。マスバランス試験の試料を用いた代謝物検索の結果、糞又は尿中の放射能の大部分が第一相反応による代謝物であり、CCX168（未変化体）の糞及び尿中排泄率はそれぞれ約 7%及び 0.1%未満であった（CL004_168_MetID）。したがって、CCX168 の主要な消失経路は第一相反応による代謝とそれに続く代謝物の胆汁排泄であり、未変化体の胆汁中及び尿中排泄は無視できる程度であることが示唆された。また、液剤として投与したとき、糞中の CCX168（未変化体）は総放射能の約 7%を占めていたことから、ヒトにおける吸収率は 93%以上であることが示唆された。

CCX168-M1 はヒト循環血中において唯一の主要代謝物であり（ヒト血漿中総曝露量の 10%超）、CCX168-M1 及びその他のほとんどの代謝物は CCX168 の酸化的代謝物であった。[^{14}C]CCX168 100 mg を単回投与したときの血漿中 CCX168 の薬物動態パラメータ及び血漿中及び全血中総放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.2.7-2 に示した。放射能の血球への移行性は低く、血液／血漿比は約 0.6 であった（2.7.2.3.2.2）。

2.7.2.2.1.6.3 主な結論

- CCX168 の主要な消失経路は、第一相反応による代謝とそれに続く代謝物の胆汁排泄である。
- CCX168-M1 は、ヒト循環血中において唯一の主要代謝物である。

2.7.2.2.1.7 QT/QTc 評価試験

添付資料 5.3.5.4.1

2.7.2.2.1.7.1 試験デザイン

CCX168 の臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量における QTc 間隔への影響を二重盲検プラセボ対照試験で評価した。健康被験者 58 例を 2:1:1（コホート 1：CCX168 29 例、コホート 2A：モキシフロキサシン／プラセボ 14 例、コホート 2B：プラセボ／モキシフロキサシン 15 例）に無作為に割り付けた。コホート 1 では CCX168 30 mg 1 日 2 回を 7 日間反復投与した後、100 mg 1 日 2 回を 7 日間反復経口投与した。コホート 2 はネステッドクロスオーバー法により実施した。CCX168 のプラセボ及び陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を Day 1 及び Day 15 に経口投与し、分析感度を検討した。また、Day 1、7、14 及び 15 では投与前から投与後 24 時間の各時点及び投与前日の対応する時点の心電図をホルター心電計で測定した。

2.7.2.2.1.7.2 試験結果

時点ごとの解析では、Day 1、7 及び 14 の CCX168 群のベースラインからの心拍数の変化量（ΔHR）はプラセボ群と同程度であった。投与後の時点におけるプラセボで補正した ΔHR（ΔΔHR）は−3.3～2.5 bpm（最小二乗平均値、以下同様）であった。

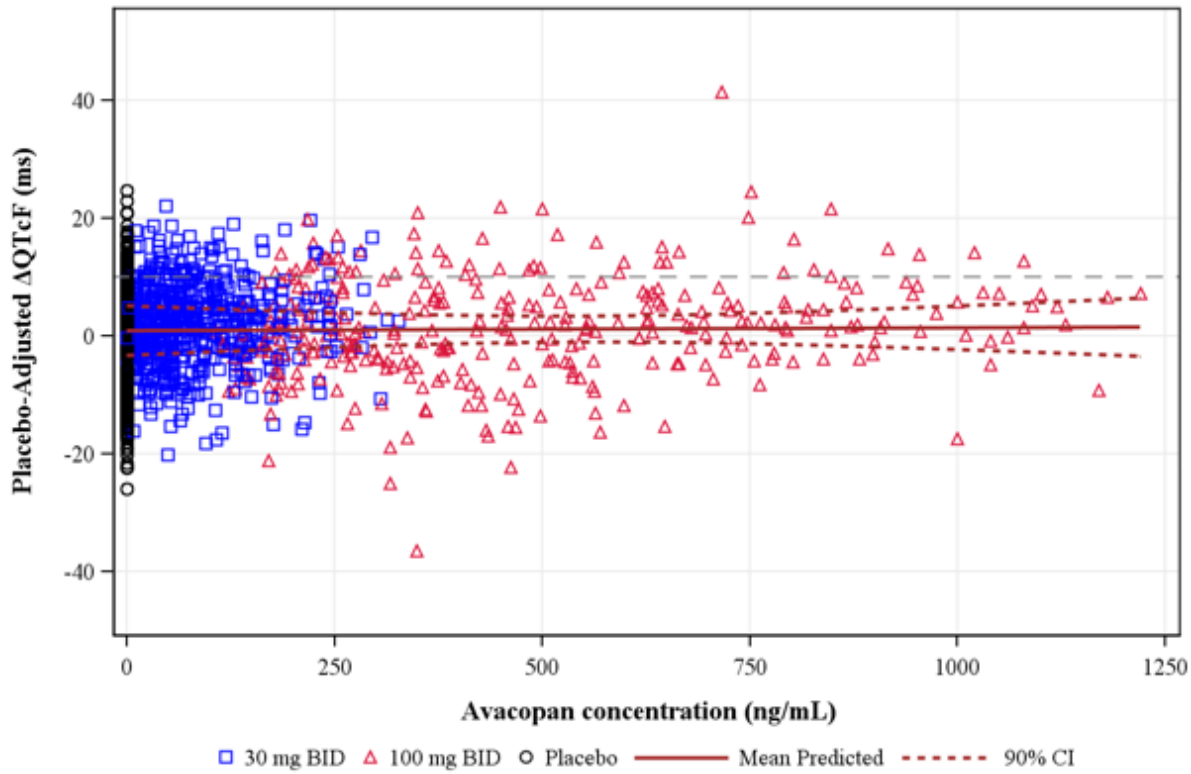
Day 1、7 及び 14 の CCX168 群のベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）はプラセボ群と同程度であった。投与後の時点におけるプラセボで補正した ΔQTcF（ΔΔQTcF）は−1.0～4.9 ms であり、ΔΔQTcF の 90%信頼区間の上限は、投与後のすべての時点で 10 ms 未満であった。

薬物濃度-QTc 解析において、CCX168 と CCX168-M1 の両方を含むモデルを基本モデルとして選択した。QT に対する血漿中 CCX168 濃度の傾きの推定値は 0.0005 ms/ng/mL であり、その 90%信頼区間（−0.00621～0.00717）は 0 を含むことから、統計学的に有意な差は認められなかった。同様に、QT に対する血漿中 CCX168-M1 濃度の傾きの推定値は−0.006 ms/ng/mL であり、その 90%信頼区間（−0.0371～0.0247）は 0 を含むことから、統計学的に有意な差は認められなかった。CCX168 の投与が切片に与える影響は小さく（1.9 ms）、統計学的に有意ではなかった。ΔΔQTcF への影響は、CCX168 30 mg 及び 100 mg の 1 日 2 回投与でいずれの場合も 90%信頼区間に 0 を含み、それぞれ 1.5 ms（90%CI：−0.17～3.09）及び 0.8 ms（90%CI：−2.42～4.06）と予測された。したがって、CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中濃度の実測値の範囲内（それぞれ 1220 ng/mL 及び 335 ng/mL 以下）で、ΔΔQTcF が 10 ms を超える影響を与える可能性は低いと考えられた。

検討した用量範囲において、CCX168 は PR 間隔及び QRS 間隔に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

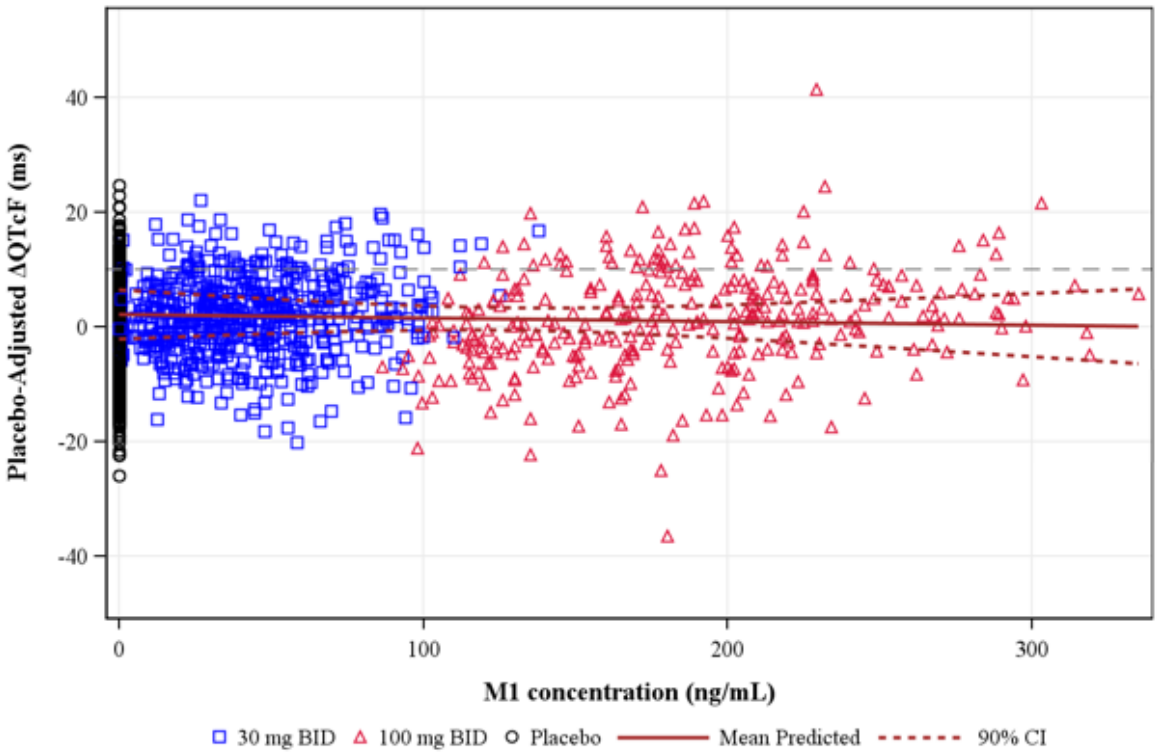
モキシフロキサシンによる感度分析では、薬物濃度-QTc 解析と同じ特異的切片を有する線形モデルを用いた結果、正の傾きを示し、統計学的に有意であった（0.006 ms/ng/mL、90%CI：0.0033～0.0091）。また、モキシフロキサシンの C_{max}（1951 ng/mL、幾何平均値）にお

ける推定 ΔΔQTc 間隔（14.8 ms、90%CI：9.65～19.97）の両側信頼区間の下限値が 5 ms を超えたことから分析感度が確認された（CL014_168 Cardiac Safety Report）。



The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which is calculated from the equation ΔΔQTcF = 1.88 + 0.0005 × avacopan + −0.006 × 161.87, where 161.87 is the arithmetic mean C_{max} of M1. The plotted points denote the pairs of observed drug plasma concentrations and estimated placebo-adjusted ΔQTcF (ΔΔQTcF) by subjects for each active dose group and placebo group. The individually estimated placebo-adjusted $\Delta QTcF_{i,k}$ ($\Delta\Delta QTcF_{i,k}$) equals the individual $\Delta QTcF_{i,k}$ for subject i administered with active drug or placebo at time point k minus the estimation of the time effect at time point k.
Source: CL014_168 Cardiac Safety Report Figure 14.2.9.1.3.1.A

図 2.7.2.2.1.7.2-1　血漿中 CCX168 濃度及び ΔΔQTcF の散布図



The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which is calculated from the equation ΔΔQTcF = 1.88 + −0.006 × M1 + 0.0005 × 515, where 515 is the arithmetic mean C_{max} of avacopan. The plotted points denote the pairs of observed drug plasma concentrations and estimated placebo-adjusted ΔQTcF (ΔΔQTcF) by subjects for each active dose group and placebo group. The individually estimated placebo-adjusted $\Delta QTcF_{i,k}$ ($\Delta\Delta QTcF_{i,k}$) equals the individual $\Delta QTcF_{i,k}$ for subject i administered with active drug or placebo at time point k minus the estimation of the time effect at time point k.
Source: CL014_168 Cardiac Safety Report Figure 14.2.9.1.3.2.A

図 2.7.2.2.1.7.2-2　血漿中 CCX168-M1 濃度及び ΔΔQTcF の散布図

2.7.2.2.1.7.3 主な結論

- CCX168 は、心室の再分極（QT/QTc 間隔）、PR 間隔及び QRS 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。
- 薬物濃度-QTc 解析結果より、CCX168 及び CCX168-M1 は、それぞれ 1220 ng/mL 及び 335 ng/mL までの濃度範囲において ΔΔQTcF が 10 ms を超える可能性は低いと考えられた。
- CCX168 30 mg を 1 日 2 回 7 日間、続けて 100 mg を 1 日 2 回 7 日間投与後の Day 14 における CCX168 の C_{max} は最大値 1220 ng/mL、平均値 819.2 ng/mL であった。この値は、ANCA 関連血管炎患者に CCX168 30 mg の 1 日 2 回投与したときの CCX168 の定常状態の C_{max}（349 ng/mL、PPK 解析による推定値）の 2 倍以上であった（CMR_168_Pop_PK2 Table 24）。

2.7.2.2.2 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験

2.7.2.2.2.1 第 II 相比較試験

添付資料 5.3.5.1.1

2.7.2.2.2.1.1 試験デザイン

ANCA 関連血管炎患者を対象に、CCX168 の有効性及び安全性を評価した。本試験は 3 ステップ（いずれも 84 日間投与）で実施し、22 例に CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与、22 例に CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与及び低用量プレドニゾン（開始用量 20 mg/日）を投与、23 例に

プラセボを 1 日 2 回投与及びプレドニゾン最高用量（開始用量 60 mg/日）を投与した。すべての被験者にシクロホスファミド又はリツキシマブを静注投与した。

2.7.2.2.2.1.2 試験結果

CCX168 30 mg を Day 1 に投与したとき、CCX168 は速やかに吸収された。CCX168 の $AUC_{0\text{-}6hr}$ 及び C_{max} はそれぞれ 580±219 ng•hr/mL（平均値±標準偏差、以下同様）及び 188±69 ng/mL であり、CCX168-M1 の $AUC_{0\text{-}6hr}$ 及び C_{max} はそれぞれ 127±43.8 ng•hr/mL 及び 35.3±11.6 ng/mL であった（CL002_168_PK Report Table 10）。

CCX168 を 1 日 2 回投与したとき、CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中濃度は Day 57 までに定常状態に到達すると考えられ、Day 57～85 のトラフ濃度は CCX168 が 204 ng/mL（平均値、以下同様）、CCX168-M1 が 83.3 ng/mL であった（表 2.7.2.2.2.1.2-1）。

本試験では、CCX168 とプレドニゾン、シクロホスファミド及びリツキシマブに明らかな薬物相互作用は認められなかった（CL002_168 PK Report Section 7.3）。

CCX168 投与例における CCX168 及び CCX168-M1 の尿中排泄率は、投与後 0～6 時間でいずれも 0.01%未満であり、CCX168 及び CCX168-M1 の消失における尿中排泄の寄与はわずかであることが示された（CL002_168 PK Report Section 7.3）。

表 2.7.2.2.2.1.2-1　CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中薬物動態パラメータ

Avacopan									
Treatment	**Avacopan+ No Prednisone**			**Avacopan+ Low Dose Prednisone**			**Avacopan with or without Prednisone**		
PK Parameters	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N
Day 1 C_{max} (ng/mL)	166	55.2	21	214	76.2	18	188	69.1	39
Day 1 T_{max} (hr)	2.85	1.19	21	2.35	1.02	18	2.62	1.13	39
Day 1 $AUC_{0\text{-}6hr}$ (ng•hr/mL)	526	174	21	643	253	18	580	219	39
Days 57-85 C_{min} (ng/mL)	177	44.8	5	219	96.8	9	204	82.6	14
Metabolite M1									
Treatment	**Avacopan+ No prednisone**			**Avacopan+ Low Dose Prednisone**			**Avacopan with or without Prednisone**		
PK Parameters	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N
Day 1 C_{max} (ng/mL)	33.5	13.1	21	37.3	9.63	18	35.3	11.6	39
Day 1 T_{max} (hr)	3.04	1.22	21	2.75	0.990	18	2.91	1.12	39
Day 1 $AUC_{0\text{-}6hr}$ (ng•hr/mL)	119	44.0	21	137	42.7	18	127	43.8	39
Days 57-85 C_{min} (ng/mL)	63.0	17.1	5	94.5	31.6	9	83.3	30.8	14

Source: CL002_168 PK Report Table 1 and Table 2

2.7.2.2.2.1.3 主な薬物動態学的結論

- CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中濃度は Day 57 までに定常状態に到達すると考えられた。Day 57～85 のトラフ濃度は CCX168 が 204 ng/mL、CCX168-M1 が 83.3 ng/mL であった。
- 本試験では、CCX168 とプレドニゾン、シクロホスファミド及びリツキシマブに明らかな薬物相互作用は認められなかった。

2.7.2.2.2.2 第 II 相用量評価試験

添付資料 5.3.5.1.2

2.7.2.2.2.2.1 試験デザイン

ANCA 関連血管炎患者を対象に、CCX168 の安全性及び忍容性を評価した。被験者を

CCX168 10 mg 群、CCX168 30 mg 群又はプラセボ群に 1:1:1 の比率で無作為に割り付け、1 日 2 回 12 週間投与した。すべての被験者にプレドニゾン 60 mg を投与した。シクロホスファミド 15 mg/kg（最大 1.2 g）を 2～4 週間ごとに静注投与又はリツキシマブ 375 mg/m^2 を週 1 回 4 週間投与した。

2.7.2.2.2.2.2 試験結果

CCX168 30 mg 群の CCX168 及び CCX168-M1 の Day 1 の薬物動態パラメータは、第 II 相比較試験と類似した。CCX168 30 mg 群の $AUC_{0\text{-}6hr}$ 及び C_{max} は、CCX168 がそれぞれ 542±257 ng•hr/mL（平均値±標準偏差、以下同様）及び 177±92.0 ng/mL、CCX168-M1 がそれぞれ 112±46.1 ng•hr/mL 及び 31.6±17.7 ng/mL であった（表 2.7.2.2.2.2.2-1）。CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中濃度は Day 57 までに定常状態に到達すると考えられた。CCX168 及び CCX168-M1 の定常状態のトラフ濃度（Day 57～85）は、それぞれ 223 ng/mL（平均値、以下同様）及び 76.1 ng/mL であった（表 2.7.2.2.2.2.2-1）。

CCX168 10 mg 群の Day 1 の $AUC_{0\text{-}6hr}$ 及び C_{max} は、CCX168 がそれぞれ 146±79.7 ng•hr/mL 及び 51.2±32.0 ng/mL、CCX168-M1 がそれぞれ 41.2±18.9 ng•hr/mL 及び 12.1±6.12 ng/mL であり、CCX168 30 mg 群と比較していずれも約 1/3 であった。CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中濃度は Day 43 までに定常状態に到達すると考えられた。CCX168 及び CCX168-M1 の定常状態のトラフ濃度（Day 57～85）は、それぞれ 56.3 ng/mL 及び 27.4 ng/mL であり、いずれも 30 mg 群と比較しておおむね用量比例性を示した（表 2.7.2.2.2.2.2-1）。

表 2.7.2.2.2.2.2-1 CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中薬物動態パラメータ

Avacopan						
Treatment	**Avacopan 10 mg b.i.d.**			**Avacopan 30 mg b.i.d.**		
PK Parameters	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**
Day 1 C_{max} (ng/mL)	51.2	32.0	13	177	92.0	15
Day 1 T_{max} (hr)	2.31	0.855	13	1.81	0.687	15
Day 1 $AUC_{0\text{-}6hr}$ (ng•hr/mL)	146	79.7	13	542	257	15
Days 57-85 C_{min} (ng/mL)	56.3	32.6	5	223	159	9
Metabolite M1						
Treatment	**Avacopan 10 mg b.i.d.**			**Avacopan 30 mg b.i.d.**		
PK Parameters	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**
Day 1 C_{max} (ng/mL)	12.1	6.12	13	31.6	17.7	15
Day 1 T_{max} (hr)	2.85	1.07	13	2.54	1.19	15
Day 1 $AUC_{0\text{-}6hr}$ (ng•hr/mL)	41.2	18.9	13	112	46.1	15
Days 57-85 C_{min} (ng/mL)	27.4	8.42	5	76.1	45.5	9

Source: CL003_168 PK Report Table 1 and Table 2

本試験の結果、CCX168 と併用薬（プレドニゾン、シクロホスファミド又はリツキシマブ）に明らかな薬物相互作用は認められなかった。CCX168 はこれらの併用薬やプレドニゾン及びシクロホスファミドの代謝物の濃度に影響を及ぼさず、これらの併用薬は CCX168 及び CCX168-M1 の濃度に影響を及ぼさなかった（CL003_168_ PK Report）。

2.7.2.2.2.2.3 主な薬物動態学的結論

- CCX168 10 mg 及び 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、CCX168 及び CCX168-M1 の定常状態の曝露は、おおむね用量比例性を示した。
- CCX168 とプレドニゾン、シクロホスファミド及びリツキシマブに明らかな薬物相互作用は認められなかった。

2.7.2.2.2.3 第 III 相試験

添付資料 5.3.5.1.3

2.7.2.2.2.3.1 試験デザイン

ANCA 関連血管炎患者を CCX168 群又はプレドニゾン群に 1：1 の比率で無作為に割り付け、CCX168 を 52 週間投与したときの有効性及び安全性を評価した。プレドニゾン群（164 例）では、CCX168 プラセボを 1 日 2 回、シクロホスファミド／アザチオプリン又はリツキシマブ、プレドニゾンを投与した。CCX168 群（166 例）では、CCX168 30 mg を 1 日 2 回、シクロホスファミド／アザチオプリン又はリツキシマブ、プレドニゾンプラセボを投与した。

2.7.2.2.2.3.2 試験結果

青年期の被験者（12～17 歳）を対象に、Day 1 の投与後 6 時間までの薬物動態評価用検体を採取した。また、すべての被験者を対象に、Day 1 以降の各来院時（1、2、4、7、13、26、39、52 週時）に薬物動態用検体を採取し、CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中トラフ濃度（C_{min}）を評価した。

青年期の被験者 3 例のうち、1 例はプレドニゾン群であった。CCX168 群の 2 例（被験者被験者A*及び被験者被験者B*）に、治験実施計画書で規定した Day 1 の体重に基づく用量として、それぞれ CCX168 20 mg 及び 30 mg を投与した。Day 1 の血漿中濃度を用いて CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$）を算出した結果、当該 2 例の CCX168 及び CCX168-M1 の曝露は、第 II 相比較試験の成人患者と比較して 2 倍以内であった。なお、治験実施計画書に従って、被験者被験者B*の Day 30 以降の投与量は、Day 1 の $AUC_{0\text{-}6hr}$ に基づいて CCX168 20 mg 1 日 2 回に減量された。

CCX168 群に CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中トラフ濃度は徐々に上昇し、Day 13 及び Day 91 までに定常状態に到達した（図 2.7.2.2.2.3.2-1 及び図 2.7.2.2.2.3.2-2）。13～52 週時に 3 回以上来院した被験者の定常状態のトラフ濃度（個別値）より、13～52 週時の CCX168 及び CCX168-M1 の C_{min} は、236 ng/mL（中央値、以下同様）及び 91.3 ng/mL であり、第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験と類似した（表 2.7.2.2.2.3.2-2）。

CCX168 及び CCX168-M1 の定常状態のトラフ濃度は、リツキシマブを投与した被験者とシクロホスファミドを投与した被験者で類似した。

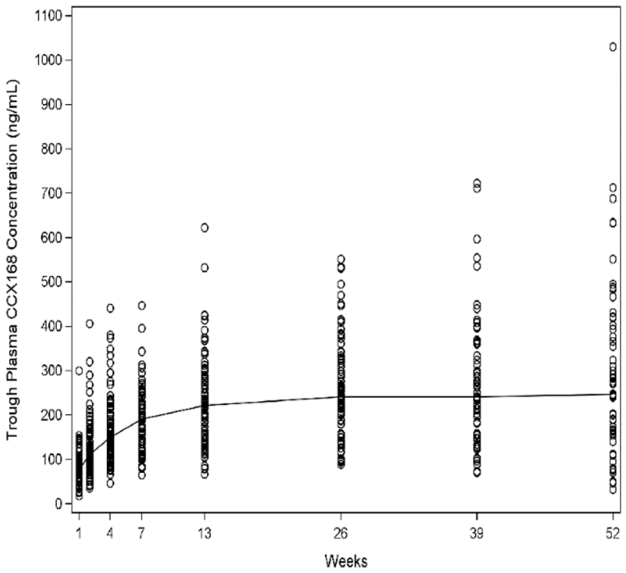
表 2.7.2.2.2.3.2-1 CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中薬物動態パラメータ（青年期被験者、Day 1）

Subject[1]	Concomitant Medication	Analyte	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}6hr}$ (ng•hr/mL)
被験者A*[2]	Rituximab	Avacopan	202	2.0	573
		Metabolite M1	30.6	2.0	107
被験者B*	Cyclophosphamide	Avacopan	365	2.0	1060
		Metabolite M1	49.5	2.0	178

[1] Subject 被験者A* and subject 被験者B* were given 20 mg and 30 mg avacopan on Day 1, respectively, based on body weight according to the study protocol.

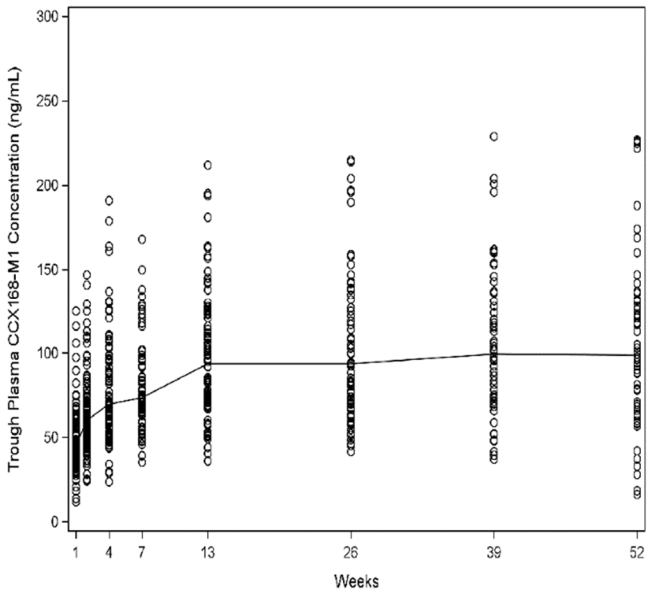
[2] Subject 被験者A* was not fasted prior to dosing on Day 1.
Source data: CL010_168 PK Report Table 6

＊新薬承認情報提供時に置き換え



○：個別値、実線：各時点における中央値の重ね合わせ
Source: CL010_168 PK Report Figure 4

図 2.7.2.2.2.3.2-1　血漿中 CCX168 濃度の推移（トラフ濃度）



○：個別値、実線：各時点における中央値の重ね合わせ
Source: CL010_168 PK Report Figure 5

図 2.7.2.2.2.3.2-2　血漿中 CCX168-M1 濃度の推移（トラフ濃度）

表 2.7.2.2.2.3.2-2 CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中薬物動態パラメータ（13～52 週時のトラフ濃度）

Analyte (Unit) Statistics	Background Medication		
	Rituximab (N=92)	Cyclophosphamide (N=47)	Overall (Rituximab and cyclophosphamide combined) (N=139)
Avacopan (ng/mL)			
n*	34	21	55
Mean (SD)	272 (117)	228 (122)	255 (120)
Median	246	204	236
Geometric mean (CV%)	248 (45.3)	200 (56.4)	229 (50.5)
Metabolite M1 (ng/mL)			
n*	34	21	55
Mean (SD)	106 (38.8)	88.8 (34.0)	99.6 (37.7)
Median	104	89.2	91.3
Geometric mean (CV%)	99.8 (37.6)	82.9 (40.1)	93.0 (39.4)

Note: Global average steady state trough concentration was derived from the individual steady state troughs. Individual steady state troughs were calculated using trough concentrations from week 13 to week 52 for each subject. Concentrations outside of the defined window of time for blood collection, with compliance outside of 80-120% range or without dosing time were excluded from individual average steady state trough concentration calculation.
*For the purpose of calculation of global average and median trough concentration calculation, only subjects meeting the criteria in the above note were included.
Source: CL010_168 PK Report Table 7

2.7.2.2.2.3.3 主な薬物動態学的結論

- CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中トラフ濃度は、13 週時までに定常状態に到達した。
- CCX168 及び CCX168-M1 の 13～52 週時の C_{min} 値（中央値）は、それぞれ 236 ng/mL 及び 91.3 ng/mL であり、第 II 相比較試験と類似した。
- 青年期の被験者 2 例における CCX168 及び CCX168-M1 の Day 1 の曝露は、第 II 相比較試験の成人患者と比較して 2 倍以内であった。
- CCX168 及び CCX168-M1 の定常状態のトラフ濃度は、リツキシマブを投与した被験者とシクロホスファミドを投与した被験者で類似した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 *In vitro* 試験

CCX168 は、Caco-2 細胞単層膜において頂端側から側底側へ高い膜透過性（$P_{app(A-B)}$：25×10^{-6} cm/s）を示し、排泄トランスポーターの基質ではなかった（PC0361_168_a; PC0712_168）。CCX168 及び CCX168-M1 のヒト血漿蛋白結合率は、2.5～50 µmol/L の濃度範囲において、99.9%超であった（PC0632_168）。CCX168 はヒトアルブミン及びヒト AAG に結合し、その結合率はいずれも 99.9%超であった（PC0681_168; PC0685_168）。また、ヒトアルブミン及びヒト AAG への CCX168-M1 の結合率は、それぞれ 99.9%及び約 99%であった（PC0681_168; PC0685_168）。CCX168 及び CCX168-M1 の血球移行性は低かった（PC0364_168_a）。詳細は、2.6.4.3 及び 2.6.4.4 を参照。

凍結ヒト肝細胞を用いた代謝安定性試験おいて、CCX168 の代謝クリアランスは低度から中等度であった（PC0370_168）。ヒト肝細胞とのインキュベーションにより CCX168 から複数の酸化第一相代謝物が生成された。その中で最も生成量が多く豊富に存在したのは CCX168-M1 であり、CCX168 のメチル基が水酸化された化合物として同定された（2.6.4.5）。

CYP 阻害試験では、CCX168 及び CCX168-M1 は CYP3A4 活性の時間依存的阻害作用を示し、CCX168-M1 は CYP2C9 活性を直接阻害（IC_{50}：4.7 μmol/L）した（PC0622_168; PC0489_168; PC0634_168）。ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導試験では、CCX168 は CYP1A2 及び CYP2B6 を軽度に（陽性対照であるオメプラゾール及びフェノバルビタールのそれぞれ 4%未満及び 24%未満）誘導し、CYP3A4 を中等度に（陽性対照であるリファンピシンの約 30～40%）誘導した（PC0635_168_a）。これら *in vitro* 薬物相互作用試験の結果から、CYP により代謝される薬物と CCX168 及び CCX168-M1 との薬物相互作用の可能性は低いと考えられた（2.6.4.7.1）。

In vitro 代謝酵素同定試験の結果から、CCX168 及び CCX168-M1 は主に CYP3A4 により代謝されることが示され、CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態は CYP3A4 の阻害又は誘導により影響を受ける可能性があると考えられた（PC0373_168; PC0711_168）。詳細については、2.6.4.5.1、2.7.2.3.2.8 を参照。

薬物トランスポーターに関する薬物相互作用（阻害作用及び基質になる可能性）を評価した結果、CCX168-M1 は P-糖蛋白質の基質であることが確認されたものの、主要な薬物トランスポーターに関して CCX168 及び CCX168-M1 は薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（2.6.4.7.2; PC0712_168）。

2.7.2.3.2 臨床薬物動態プロファイル

CCX168 の薬物動態は、海外第 I 相試験、マスバランス試験、食事の影響評価試験、薬物相互作用試験、QT/QTc 評価試験及び国内第 I 相試験における健康被験者、並びに肝機能低下者試験における肝機能低下者及び肝機能正常者で評価した。また、第 II 相比較試験、第 II 相用量評価試験及び第 III 相試験においては、ANCA 関連血管炎患者で評価した。

CCX168 の吸収、分布、代謝、排泄の特徴を以下に示す。

2.7.2.3.2.1 吸収

海外第 I 相試験で健康被験者に CCX168 を単回投与したとき、CCX168 は速やかに吸収され、1.1～2.5 時間（平均値、以下同様）で C_{max} に到達した。CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 1～100 mg 及び 30～100 mg の用量範囲でおおむね用量比例的に増加した（図 2.7.2.2.1.4.2-1 及び表 2.7.2.2.1.4.2-1）。

ANCA 関連血管炎患者の CCX168 のトラフ濃度は 13 週時までに定常状態に到達し、蓄積率は約 4 倍であった（CL010_168 PK Report; CMR_168_Pop_PK2）。定常状態に到達するまでの期間及び蓄積率は、海外第 I 相試験の健康被験者と第 III 相試験の ANCA 関連血管炎患者で異なっていたが、これは投与期間の差（海外第 I 相試験では最大 7 日間、第 III 相試験では 52 週間）と、高脂溶性化合物である CCX168 が中心コンパートメントと末梢コンパートメントの間で緩徐に平衡に到達したためと考えられた。

マスバランス試験で健康な男性被験者に[^{14}C]CCX168 を投与したとき、尿中及び糞中放射能の総回収率は 86.7%であり、大部分は代謝物であった。糞中の未変化体（CCX168）は投与した放射能量の約 7%を占めたことから、ヒトにおける CCX168 の吸収率は 93%以上と推定された。

食事の影響評価試験では、高脂肪食により CCX168 の $AUC_{0-\infty}$は 1.72 倍増加し、T_{max} は 3 時間遅延したが、C_{max} は変わらなかった（図 2.7.2.2.1.1.2-1、表 2.7.2.2.1.1.2-1 及び表 2.7.2.7-3）。

日本人を対象とした国内第 I 相試験では、低脂肪食により同様な食事の影響（$AUC_{0-\infty}$は 2.11 倍の増加）が認められた。

健康被験者の空腹時投与における T_{max} は 2.0 時間（中央値、以下同様、CSR CL007_168 Table 14.2.1.1.6）であり、ANCA 関連血管炎患者の食後投与における T_{max}（約 2.5 時間）と同程度であった（CL002_168 Table 10.2.2）。PPK 解析の結果より、ANCA 関連血管炎患者に CCX168 30 mg 投与したときの Day 1 の曝露は、C_{max} が 136±24.6 ng/mL、AUC_{0-12hr} が 684±118 ng•hr/mL（表 2.7.2.7-10）と推定された。食事の影響評価試験で健康被験者に同一用量を投与したときの C_{max} が 123±35.5 ng/mL、AUC_{0-12hr} が 591±216 ng•hr/mL（CSR CL007_168 Table 14.2.1.1.6）であったことから、ANCA 関連血管炎患者と健康被験者の曝露は類似していることが示唆された。

2.7.2.3.2.2 分布

マスバランス試験における血液／血漿中放射能濃度比は約 0.6（平均値、以下同様）であり、血球移行性は低かった。

海外第 I 相試験、国内第 I 相試験、食事の影響評価試験及び肝機能低下者試験において、健康被験者に CCX168 30 mg を単回投与したときの V_z/F は約 3000～11000 L であり、ヒトにおける CCX168 の分布は広範であると考えられた。

2.7.2.3.2.3 代謝

マスバランス試験で健康被験者に[^{14}C]CCX168 を投与したとき、血漿検体の代謝物検索の結果から、CCX168-M1 がヒト循環血中において唯一の主要代謝物（CCX168 関連物質の総曝露量に対し 10%超）であることが示された（CL004_168 MetID Table 1）。CCX168 及び CCX168-M1 は血漿中総放射能のそれぞれ約 18%及び約 12%を占めた。CCX168-M1 は、C5aR に対して CCX168 とほぼ同様の活性を示しており（PC0463_168 Table 1）、毒性試験で十分な曝露が確認された（2.6.6）。CCX168 のヒト代謝物の概要を表 2.7.2.7-7 に示した（CL004_168_MetID）。

薬物相互作用試験で健康被験者に CCX168 30 mg を 1 日 2 回 13 日間投与したとき、CCX168-M1 の C_{max} は 90.1 ng/mL（幾何平均値、以下同様）、AUC_{0-12hr} は 819 ng•hr/mL であり、CCX168 の C_{max} 257 ng/mL 及び AUC_{0-12hr} 1770 ng•hr/mL のそれぞれ 35%及び 46%に相当した。CCX168-M1 の T_{max} は、2～3 時間であった（CSR CL008_168 Table 11-6 及び Table 11-8）。

国内第 I 相試験では、CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に日本人と白人で大きな違いはなかった。日本人の CCX168-M1 の用量比例性及び蓄積率は CCX168 と同程度であった。CCX168 30 mg 及び 50 mg を 1 日 2 回 7 日間投与したとき、C_{max} 及び AUC_{0-12hr} の代謝物比（CCX168-M1/CCX168）は 30～50%であり、日本人と白人で同程度であった（2.7.2.2.1.3）。

第 II 相比較試験で ANCA 関連血管炎患者に CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、Day 1 の CCX168-M1 の C_{max} は 33.5 ng/mL（平均値）、T_{max} は 3 時間（中央値）であった。CCX168-M1 の AUC_{0-6hr} は 127 ng•hr/mL（平均値、以下同様）であり、CCX168 の AUC_{0-6hr} の 22%に相当した（CL002_168 PK Report Table 10.2.2）。Day 57～85 の CCX168-M1 の血漿中トラフ濃度は 83.3±30.8 ng/mL であり、CCX168 の 41%であった（表 2.7.2.2.2.1.2-1）。同様に、第 III 相試験の 13～52 週時の CCX168-M1 の血漿中トラフ濃度は 99.6±37.7 ng/mL であり、

CCX168 の 39%であった（表 2.7.2.2.2.3.2-2）。したがって、CCX168 の代謝物比は ANCA 関連血管炎患者と健康被験者で同程度と考えられた。

2.7.2.3.2.4 排泄

マスバランス試験で健康被験者に[^{14}C]CCX168 を投与した結果、高い放射能回収率（86.7%）を示した。投与量の大部分（77.2%）は糞中排泄であり、尿中排泄はわずか（9.5%）であった。代謝物検索の結果から、糞又は尿中の放射能の大部分は第一相反応による代謝物であり、CCX168 の糞及び尿中排泄率はそれぞれ約 7%及び 0.1%未満であることが示された。したがって、CCX168 の主要な消失経路は第一相反応による代謝とそれに続く代謝物の胆汁排泄であり、CCX168 の胆汁排泄及び尿中排泄の寄与はわずかであることが示唆された（CL004_168_MetID）。

ANCA 関連血管炎患者に CCX168 を投与したとき、0～6 時間後に尿中に排泄された CCX168 及び CCX168-M1 はごくわずか（投与量の 0.01%未満）であり、CCX168-M1 の消失における尿中排泄の寄与はわずかであることが確認された（CL002_168_PK Report）。

健康被験者に CCX168 30 mg を投与したとき、CCX168 の血漿中濃度は三相性に消失し、CCX168 の見かけの CL/F は約 20 L/hr（中央値）であった（CL013_168）。

PPK 解析結果より、CCX168 の消失半減期は 21 日（中央値）、実効半減期は 1.5 日であり、平均蓄積率 4.09 倍と一致した（CMR_168_Pop_PK2 Table 6）。CCX168 の血漿中濃度は、消失半減期が長いためやや緩徐ではあるが、4 週間で最終投与時の C_{max} の約 20%に低下し、約 7 週間及び 10 週間でそれぞれ 10%未満及び 5%未満に低下すると予想された。CCX168-M1 は、それぞれ約 5 週間、9 週間及び 13 週間で、20%未満、10%未満及び 5%未満に低下すると予想された（CMR_168_Pop_PK2）。

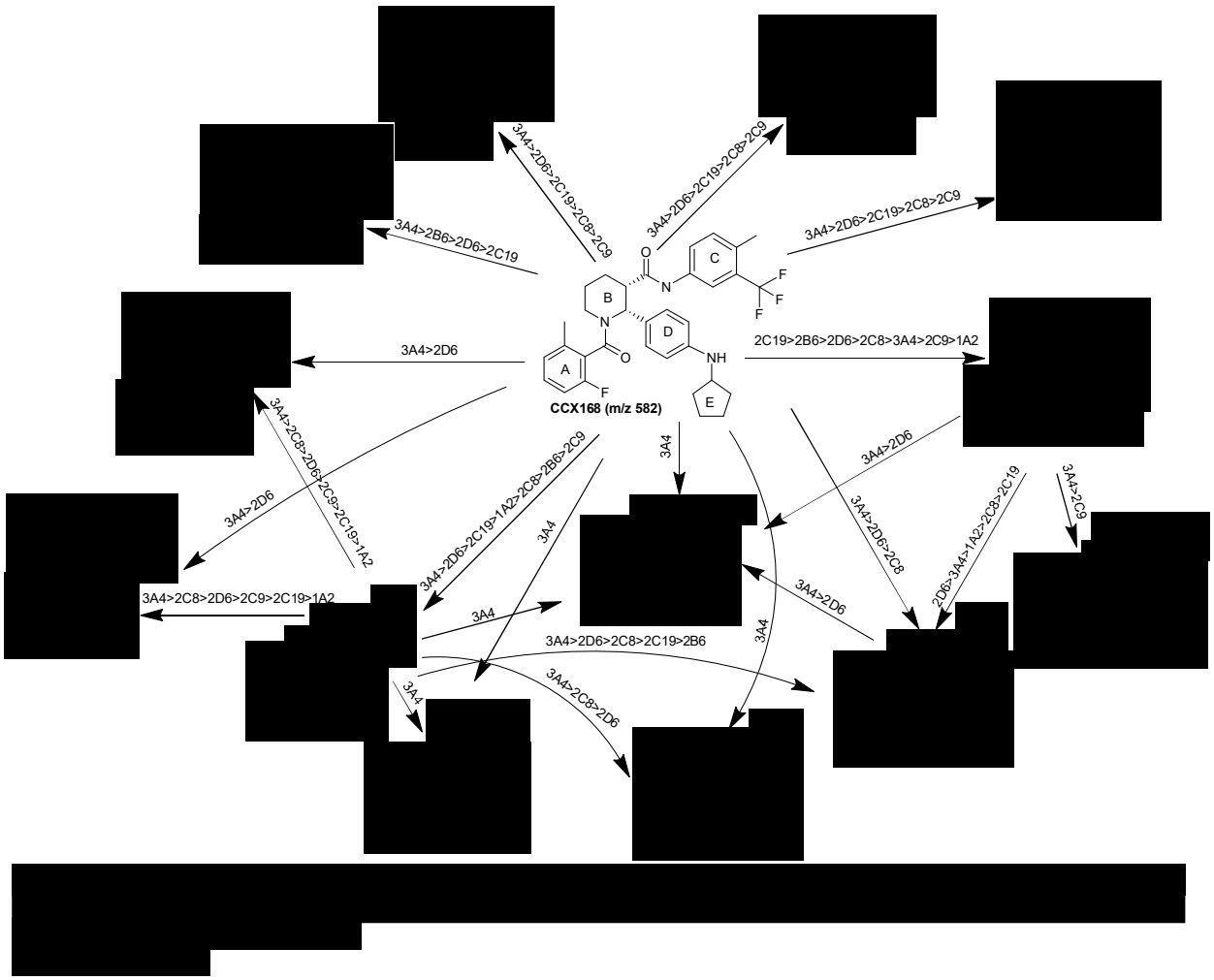


図 2.7.2.3.2.4-1　CCX168 の推定代謝経路

2.7.2.3.2.5 用量依存性及び時間依存性の薬物動態

海外第 I 相試験において健康被験者に CCX168 を単回投与したとき、CCX168 の C_{max} は 1～100 mg の用量範囲で 1.84 ng/mL（平均値、以下同様）から 197 ng/mL に、$AUC_{0-\infty}$は 30 mg 及び 100 mg で 628 ng•hr/mL から 2030 ng•hr/mL に用量比例的に増加した（表 2.7.2.2.1.4.2-1）。なお、低用量においては、血漿中 CCX168 濃度が定量下限を下回ったため、薬物動態パラメータを算出できなかった（CL001_168_Pharmacokinetics Report）。

国内第 I 相試験で CCX168 10～100 mg を反復投与したとき、曝露はおおむね用量比例的に増加した。白人に CCX168 30 mg 及び 50 mg を 1 日 2 回 7 日間投与したとき、C_{max} はそれぞれ 176 ng/mL 及び 392 ng/mL であり、AUC_{0-12hr} はそれぞれ 923 ng•hr/mL 及び 2260 ng•hr/mL であった（表 2.7.2.2.1.4.2-3）。同様に、日本人の C_{max} はそれぞれ 247 ng/mL（幾何平均値、以下同様）及び 464 ng/mL であり、AUC_{0-12hr} はそれぞれ 1479 ng•hr/mL 及び 2718 ng•h/mL であった（表 2.7.2.2.1.3.2-1）。CCX168 100 mg を 1 日 2 回 7 日間投与したとき、C_{max} は 840 ng/mL であり、AUC_{0-12hr} は 6080 ng•hr/mL であった（CSR CL007_168）。第 II 相用量評価試験で CCX168 10 mg 及び 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、CCX168 及び CCX168-M1 の定常状態の血漿中濃度はいずれも用量比例性を示した（表 2.7.2.2.2.2.2-1）。

健康被験者を対象とした第 I 相試験の結果より、単回投与時の $AUC_{0-\infty}$と定常状態の AUC_{τ}の比は 1.5～2.2 であり、反復投与によりわずかに蓄積が認められた（表 2.7.2.3.2.5-1）。ただし、

PPK 解析において条件付き重み付け残差（CWRES）対時間のプロットは、0～52 週時にわたりゼロ付近を比較的ランダムに分布したことから、CCX168 の薬物動態が時間依存的でないことが示唆された（CMR_168_Pop_PK2）。

表 2.7.2.3.2.5-1　CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（第 I 相試験）

PK Exposure	Study CL001_168 (30 mg)	Study CL007_168 (100 mg)	Study CL008_168 (30 mg)	Study CCX1101 (30 mg in Caucasians)
Single-Dose $AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	643	3400	822	686
Multiple-Dose[a] AUC_{τ} (ng•hr/mL)	966	6080	1800	1021
Ratio of $AUC_{\tau}/AUC_{0-\infty}$	1.5	1.8	2.2	1.5

[a] b.i.d. dosing, AUC_{τ} refers to AUC for the dosing interval (12 hr) following multiple doses.
平均値
Source: CL001_168_Pharmacokinetic Report Table 16, 18, CSR CL007_168 Table 14.2.1.1.8-9, CSR CL008_168 Table 14.2.1.3.3, 14.2.1.5.3, CSR CCX1101 Table 14.2.7-8

CCX168 30 mg 及び 50 mg を反復投与したとき、Day 7 の 0～12 時間及び 12～24 時間の曝露は同程度であった。

第 III 相試験で ANCA 関連血管炎患者に CCX168 30 mg を 1 日 2 回 52 週間投与したとき、CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中トラフ濃度は 13 週時までに定常状態に到達した。CCX168 及び CCX168-M1 の 13～52 週時の C_{min} は、それぞれ 236 ng/mL（中央値、以下同様）及び 91.3 ng/mL であった（表 2.7.2.2.2.3.2-2）。定常状態に到達するまでの期間は、健康被験者よりも ANCA 関連血管炎患者で長かったが、これは投与期間の差（海外第 I 相試験及び国内第 I 相試験は 7 日間、第 III 相試験は 52 週間）に起因するものと考えられた。

2.7.2.3.2.6 内因性要因の影響

2.7.2.3.2.6.1 人種、性別、年齢

PPK 解析の対象となった 7 試験において、CCX168 を投与された被験者 368 例の大部分は白人 79.3%（292 例）であり、黒人 2.45%（9 例）、アジア人 15.8%（58 例）、その他 2.45%（9 例）であった。PPK 解析において、日本人は 13.9%（51 例）含まれていた。PPK 解析の結果より、CCX168 及び CCX168-M1 の白人以外の AUC_{0-12hr} は、白人の AUC_{0-12hr} の範囲内であり、CCX168 及び CCX168-M1 の曝露は人種による影響を受けないと考えられた。男性と女性の CCX168 及び CCX168-M1 の曝露は同程度（10%以内）であり、若年成人（18～65 歳）と高齢者（65～83 歳）の曝露の差は 20%以内であった。以上より、人種、性別及び成人の年齢に基づく CCX168 の用量調節は不要であると考えられた（図 2.7.2.7-1 及び図 2.7.2.7-2）。

PPK 解析では、薬物動態と人種及び国籍などの共変量との間に一定の傾向は認められなかった。国内第 I 相試験では、日本人と白人の C_{max} 及び AUC の個別値の範囲は重複しており、人種間で CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に大きな違いはないことが示された（2.7.2.2.1.3）。

18 歳未満の被験者は、第 I 相及び第 II 相試験に登録されなかった。第 III 相試験では、3 例の青年被験者（12～17 歳）が登録され、そのうち 2 例に CCX168 を投与した。この 2 例の CCX168 及び CCX168-M1 の曝露は、第 II 相比較試験の成人被験者と同程度（2 倍以内、表 2.7.2.2.2.1.2-1 及び表 2.7.2.2.2.3.2-1）であった（2.7.2.2.2.3.2）。

2.7.2.3.2.6.2 体重

PPK 解析の結果より（CMR_168_POP_PK2）、体重の増加に伴い CL/F 及び Vc/F は増加することが示唆された。具体的には、体重が 138 kg の被験者の CL/F 値及び Vc/F 値はそれぞれ 21.4 L/h 及び 534 L と推定され、体重 77 kg の典型的な被験者の値（16.3 L/h 及び 345 L）と比較してそれぞれ 31%及び 55%高いと推定された。しかしながら、ANCA 関連血管炎患者におけるベイズ推定結果に基づくと、CCX168 及び CCX168-M1 の定常状態の平均曝露量（$AUC_{0\text{-}12hr}$、C_{max} 及び C_{min}）は、体重が 40～138 kg の被験者で同程度（30%以内）である（図 2.7.2.7-1 及び図 2.7.2.7-2）。したがって、体重による CCX168 の投与量調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.6.3 腎機能障害

第 II 相比較試験、第 II 相用量評価試験及び第 III 相試験では、正常から重度の腎機能障害を有する ANCA 関連血管炎患者が登録された（重度：eGFR<30 mL/min/1.73m^2、中等度：≥30, <60 mL/min/1.73m^2、軽度：≥60, <90 mL/min/1.73m^2、正常：≥ 90 mL/min/1.73m^2）。第 III 相試験において、CCX168 群のベースラインの推定糸球体ろ過量（eGFR）の最低値は 14 mL/min/1.73m^2 であった（CSR CL010_168 Table 14.1.5.1）。第 II 相比較試験において、CCX168 30 mg の投与後 6 時間以内に 0.01%未満の CCX168 が尿中に排泄された（CL002_168_PK Report）。PPK 解析の結果より（CMR_168_POP_PK2）、腎機能（eGFR）は CCX168 の共変量であることが示され、中等度及び重度の腎機能障害は CCX168 の CL/F 値をそれぞれ 15～34%及び 34～49%低下させた。

第 III 相試験の ANCA 関連血管炎患者の大半（85%超）は、軽度から重度の腎機能障害を有していた。PPK 解析及びベイズ推定の結果より、CCX168 及び CCX168-M1 の定常状態の平均曝露（$AUC_{0\text{-}12hr}$、C_{max} 及び C_{min}）は、腎機能障害の程度によらず同様（20%未満）であった（図 2.7.2.7-1 及び図 2.7.2.7-2）。軽度から重度の腎機能低下者と比較して、腎機能正常者における CCX168 の平均曝露はわずかに低かったが、その差は 25%以内であった。したがって、腎機能の程度に応じた CCX168 の用量調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.6.4 肝機能障害

CCX168 は主に代謝により除去されることから、肝機能低下者試験では軽度から中等度の肝機能低下者及び肝機能正常者に CCX168 を投与したときの安全性及び薬物動態を評価した。その結果、軽度から中等度の肝機能障害は CCX168 の曝露に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の比はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であった）。したがって、軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では、CCX168 の用量調節は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.7 個体内・個体間変動

CCX168 の薬物動態の個体内変動は健康被験者では小さく、ANCA 関連血管炎患者では中等度であった。健康被験者を対象とした食事の影響評価試験における $AUC_{0\text{-}t}$ の個体内変動（CV%）は約 20%であった（表 2.7.2.2.1.1.2-1）。

海外第 I 相試験（表 2.7.2.2.1.4.2-3）、第 II 相比較試験（表 2.7.2.2.2.1.2-1）及び第 III 相試験（表 2.7.2.2.2.3.2-2）における個体間変動は最大で 50%であった。また、PPK 解析より（CMR_168_POP_PK2）、CL/F 及び Vc/F の個体間変動はそれぞれ 47%及び 32%であった。

診断時の年齢、ANCA 関連血管炎の罹病期間、ANCA 関連血管炎の種類（多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、抗ミエロペルオキシダーゼ陽性（MPO）又は抗プロテイナーゼ 3 陽性（PR3））、ベースライン時の BVAS カテゴリー、グルココルチコイドの使用有無、腎疾患の有無、ベースライン時の血尿、尿アルブミン／クレアチニン比（UACR<10 mg/g、≥10～300 mg/g、>300 mg/g）、ベースライン時の MCP-1／クレアチニン比（＜771 pg/mg（第 III 相試験の全 ANCA 関連血管炎中央値）及び≥771 pg/mg（全被験者の中央値））、並びに BVAS 及び Vasculitis Damage Index（VDI）などの共変量と薬物動態の間に、一定の傾向は認められなかった。

2.7.2.3.2.8 薬物相互作用

2.7.2.3.2.8.1 薬物代謝酵素

薬物相互作用試験において CYP を介した薬物相互作用の可能性を検討した。CCX168 30 mg の 1 日 2 回投与によりプローブ基質のわずかな曝露の上昇が認められた（非併用時に対する併用時の比として、CYP3A4（ミダゾラム）$AUC_{0-\infty}$比=1.81、C_{max} 比=1.55、CYP2C9（セレコキシブ）$AUC_{0-\infty}$比=1.15、C_{max} 比=1.64、表 2.7.2.2.1.5.2-1）。CCX168 は CYP3A4 及び CYP2C9 の弱い阻害薬であることが示されたが、CYP を介して代謝される併用薬剤の曝露を大きく変動させる可能性は低いと考えられた。

CCX168 は主に CYP3A4 による代謝を介して消失する。CYP3A4 の強い阻害薬であるイトラコナゾールと併用投与したとき、AUC_{τ}が中等度に増加し（2.19 倍）、CYP3A4 の強い誘導薬であるリファンピシンと併用投与したとき、$AUC_{0-\infty}$が顕著に減少したことから（93%、表 2.7.2.2.1.5.2-2）、CCX168 の薬物動態は CYP3A4 の阻害又は誘導によって影響を受けることが示された。

CCX168-M1 の AUC_{τ}はイトラコナゾールによりわずかに増加し（1.19 倍）、リファンピシンにより減少した（93%）。イトラコナゾールは P-糖蛋白質の阻害薬であるため、CCX168-M1 は *in vitro* 試験で P-糖蛋白質の基質であることが示されているものの、P-糖蛋白質は CCX168-M1 の曝露に影響を及ぼさないと推察された。

以上の結果より、CYP3A4 の強い阻害薬（イトラコナゾール、クラリスロマイシン、サキナビル、テリスロマイシン、ネルフィナビル、ボリコナゾール、リトナビル、ロピナビル・リトナビル、グレープフルーツジュース等）は、ANCA 関連血管炎患者における CCX168 の併用薬として慎重に使用すべきである。一方、PPK 解析の結果より、CYP3A4 の中等度又は弱い阻害薬は、CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された（CMR_168_Pop_PK2）。

CYP3A4 の強い誘導薬（エンザルタミド、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ミトタン、リファンピシン、セントジョンズワート等）との併用は、CCX168 の血漿中濃度が低下する可能性があるので避け、CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。CYP3A4 の中等度の誘導薬（エトラビリン、エファビレンツ、ボセンタン、モダフィニル等）が本剤の薬物動態及び薬効に与える影響については確立していないものの、併用により CCX168 の曝露の低下が想定されるため、CYP3A4 の強い誘導薬と同様に注意喚起を行う必要がある。PPK 解析の結果より、CYP3A4 の弱い誘導薬は、CCX168 及び CCX168-M1 の薬

物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された（CMR_168_Pop_PK2）。

2.7.2.3.2.8.2 ANCA 関連血管炎患者に投与される他の薬剤

ANCA 関連血管炎患者を対象とした 2 つの第 II 相試験の結果より、CCX168 はプレドニゾン、シクロホスファミド、リツキシマブ及びこれらの代謝物の曝露に影響を及ぼさず、これらの薬剤は CCX168 及び CCX168-M1 の曝露に影響を及ぼさなかった（CL002_168 PK Report; CL003_168 PK Report)。第 III 相試験では、CCX168 及び CCX168-M1 の定常状態の濃度は、リツキシマブを投与した被験者とシクロホスファミドを投与した被験者で同程度であった（CL010_168PK Report)。したがって、CCX168 はプレドニゾン、シクロホスファミド及びリツキシマブとの明らかな薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。ANCA 関連血管炎患者に投与される可能性があるアザチオプリンやミコフェノール酸については、CCX168 と代謝経路が異なるため、CCX168 との相互作用の可能性は低いと考えられた（アザチオプリンはチオプリン S-メチルトランスフェラーゼとキサンチンオキシダーゼにより代謝され、ミコフェノール酸はウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼにより代謝される [2), 3)])。

ANCA 関連血管炎患者で一般的に併用されるアンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体遮断薬は、主に尿中及び胆汁中に排泄されることから [4), 5)]、CYP を介した CCX168 との相互作用の可能性は低いと考えられた。代謝又は活性化に CYP が関与する薬物（たとえば、ロサルタンは CYP2C9 により活性代謝物に代謝される [6)]）については、CCX168 の CYP 阻害又は誘導能は弱いため、明らかな相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.2.8.3 カンナビノイド

大麻が CCX168 の曝露に影響を及ぼす可能性について、主要なカンナビノイドである Δ(9)-テトラヒドロカンナビノール、カンナビノール及びカンナビジオールを管理下で投与したときの C_{max}（中央値）は、それぞれ 242、12 及び 6 nmol/L であり [7)]、血漿中濃度は CYP3A4/5 に対する Ki 値及び IC_{50} 値よりも十分に低かった（100～1000 倍）[8), 9)]。したがって、カンナビノイドが CCX168 の曝露に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.2.8.4 プロトンポンプ阻害薬

第 II 相及び第 III 相試験でプロトンポンプ阻害薬を投与した被験者における PPK 解析結果より、オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾールなどのプロトンポンプ阻害薬が CCX168 の曝露に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（CMR_168_Pop_PK2）。

2.7.2.3.2.9 曝露-反応関係

海外第 I 相試験の被験者から採取した血液検体を用いて、ヒトにおける CCX168 の PK/PD の関連性を 2 つの機能的試験により検討した（2.7.2.2.1.4.3）。C5aR 阻害の程度は、単回投与期（CCX168 10、30 及び 100 mg）及び反復投与期（CCX168 30 mg 1 日 2 回）で測定した CCX168 の血漿中濃度と強く相関した。CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、定常状態での血漿中トラフ濃度で C5aR が阻害されたことから、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与は C5aR を持続的に阻害することが示唆された。

2.7.2.4 特別な試験

本項に該当する試験は実施していない。

2.7.2.5 結論

2.7.2.5.1 一般薬物動態

- CCX168 1～100 mg を単回投与したとき、投与後 1.1～2.5 時間（平均値）で速やかに吸収された。CCX168 の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 1～100 mg 及び 30～100 mg の用量範囲でおおむね用量比例的に増加した。CCX168 10～100 mg を反復投与したとき、曝露はおおむね用量比例的に増加した。
- 健康被験者と ANCA 関連血管炎患者の曝露は類似した。曝露の個体内及び個体間変動は、それぞれ約 20%及び約 30～50%であった。
- ANCA 関連血管炎患者に CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、CCX168 は 13 週時までに定常状態に到達し、定常状態における蓄積率は約 4 倍であった。
- PPK 解析の結果、CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中薬物動態プロファイルは、それぞれ 0 次吸収及び生体内変換を伴う 3 コンパートメントモデルにより適切に表された（表 2.7.2.7-8 及び表 2.7.2.7-9）。

2.7.2.5.2 吸収・分布・代謝・排泄

- CCX168 は空腹時投与で速やかに吸収され、海外第 I 相試験、国内第 I 相試験及び第 II 相比較試験での T_{max} は約 2 時間（平均値、以下同様）であった。マスバランス試験で CCX168 100 mg（液剤）を投与したとき、93%以上が吸収された。
- 高脂肪食摂取後に CCX168 を投与したとき、$AUC_{0-\infty}$は 1.72 倍増加し、T_{max} の遅延が認められたが、C_{max} には意義のある影響は認められなかった。
- CCX168 の組織内分布は広範であり、CCX168 30 mg 単回投与後の V_z/F 値は約 3000～11000 L であった。
- CCX168 及び CCX168-M1 のヒト血漿蛋白結合率は 99.9%超であった。
- CCX168-M1 は、C5aR に対して CCX168 と同程度の阻害効果を有するヒト循環血中で唯一の主要代謝物（CCX168 関連物質の合計の 10%超）であり、定常状態において CCX168 の曝露の 30～50%であった。
- CYP3A4 は CCX168 の代謝及び CCX168-M1 の生成と代謝を担う主要な酵素である。
- CCX168 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときのクリアランス（CL/F）は、13.1～21.1 L/hr であった（表 2.7.2.7-8）。CCX168 の主な消失経路は、第一相代謝とそれに続く代謝物の胆汁排泄である。CCX168 の胆汁排泄及び尿中排泄の寄与はわずかであった。

2.7.2.5.3 内因性要因の影響

- 人種、性別、年齢及び体重：PPK 解析の結果より、CCX168 及び CCX168-M1 の曝露は、性別、人種、年齢及び体重により明らかな影響を受けなかったことから、これらの要因に基づく用量調節は不要である（図 2.7.2.7-1 及び図 2.7.2.7-2）。
- 肝機能障害：軽度から中等度の肝機能障害は CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に影響を及ぼさなかったことから、軽度～中等度の肝機能低下者に対する用量調節は不要である。
- 腎機能障害：ANCA 関連血管炎患者における CCX168 及び CCX168-M1 の曝露は、軽度～重度の腎機能低下者と腎機能正常者で類似したことから、腎機能の程度に基づく用量調節は不要である（図 2.7.2.7-1 及び図 2.7.2.7-2）。

2.7.2.5.4 外因性要因の影響

- 食事：高脂肪食により $AUC_{0-\infty}$が増加し（空腹時投与に対する食後投与の比 1.72）、吸収が遅延したが（T_{max} は約 3 時間増加）、C_{max} は変わらなかった（食事の影響評価試験）。しがって、第 III 相試験は食後投与で実施し、添付文書案では食後投与とした。
- CYP3A4 を介した相互作用：CYP3A4 の強い阻害薬であるイトラコナゾールの併用投与により、CCX168 の曝露が約 2 倍増加した。また、CYP3A4 の強い誘導薬であるリファンピシンの併用投与により、CCX168 の曝露が 93%減少した。したがって、CYP3A4 の強い阻害薬は慎重に投与し、CYP3A4 の強い誘導薬は避けるべきである。また、CYP3A4 の中等度の誘導薬の影響は確立していないものの、併用により CCX168 の曝露の低下が想定されるため、強い CYP3A4 誘導薬と同様に注意喚起を行う必要がある。PPK 解析の結果より、CYP3A4 の弱い誘導薬及び CYP3A4 の中等度又は弱い阻害薬は、CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に意義のある影響を及ぼさなかった。
- プロトンポンプ阻害薬：PPK 解析の結果より、オメプラゾール等のプロトンポンプ阻害薬は、CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に意義のある影響を及ぼさなかった。
- ANCA 関連血管炎患者に投与される他の治療薬：プレドニゾン、シクロホスファミド及びリツキシマブは CCX168 の薬物動態に明らかな影響を及ぼさず、CCX168 はプレドニゾン、シクロホスファミド及びリツキシマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。アザチオプリン及びミコフェノール酸は CCX168 と代謝経路が異なることから相互作用の可能性は低い。

2.7.2.5.5 曝露-反応関係

- 海外第 I 相試験において CCX168 30 mg の 1 日 2 回投与により C5aR は持続的に阻害されることが示唆されたことから、ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相比較試験では CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法とした。第 III 相試験においても同様の投与方法とした。
- 第 III 相試験における CCX168 の 52 週時までの定常状態のトラフ濃度は、海外第 I 相試験より高く、第 II 相比較試験と同程度であったことから、第 III 相試験では CCX168 は ANCA 関連血管炎患者に対して C5aR を持続的に阻害していたことが示唆された。
- QT/QTc 評価試験で CX168 30 mg 1 日 2 回を 7 日間、続いて 100 mg 1 日 2 回を 7 日間投与したとき、QT/QTc 間隔（心室の再分極）、PR 及び QRS 間隔に臨床的に意義のある影響は認められなかった。PPK 解析より ANCA 関連血管炎患者において CCX168 30 mg 1 日 2 回投与したときの定常状態の C_{max} 値は 349 ng/mL と推定されており、それをはるかに上回る 1220 ng/mL までの血漿中濃度で ΔΔQTcF が 10 ms を超える可能性は低いと考えられた。

以上の *in vitro* 試験及び臨床薬理試験の成績より、ANCA 関連血管炎患者に CCX168 30 mg を 1 日 2 回経口投与することは適切であると考えられた。

2.7.2.6 参考文献

1) Bekker P, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. PLoS One 2016; 11: e0164646.
2) Bullingham RE, et al. Clinical Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil. Clinical Pharmacokinet

1998; 34:429-55.

3) Moon W, et al. Review Article: Recent Advances in Pharmacogenetics and Pharmacokinetics for Safe and Effective Thiopurine Therapy in Inflammatory Bowel Disease. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43:863-883.
4) Hoyer J, et al. Clinical Pharmacokinetics of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors in Renal Failure. Clin Pharmacokinet 1993; 24:230-254.
5) Sabbah ZA, et al. Angiotensin Receptor Blockers - Advantages of the New Sartans. J Assoc Physicians of India 2013; 61:464-470.
6) Kaukonen KM, et al. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. Eur J Clin Pharmacol 1998; 53:445-449.
7) Schwope DM, et al. Identification of recent cannabis use: whole-blood and plasma free and glucuronidate cannabinoid pharmacokinetics following controlled smoked cannabis administration. Clin Chem 2011; 57:1406-1414.
8) Yamaori S, et al. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. Life Sci 2011; 88:730-736.
9) Stout SM, et al. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. Drug Meta Rev 2014; 46:86-95.

2.7.2.7 付録

表 2.7.2.7-1 Listing of Clinical Studies with Clinical Pharmacology Measurements

Study Number/ Country or Countries	Product ID/ Batch No.	Study Phase	Study Design	Main Study Objectives	Subject Population	Study Size and Dosing Period	Treatment Groups[a]	Avacopan Dose Form
CL001_168/ Switzerland	API Lot Number: [redacted]	Phase 1	R, DB, PC[b], single- and multiple ascending dose study	Safety and tolerability; pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles	Healthy subjects	48 subjects; single dose in Period 1, once daily or twice daily dose for 7 days in Period 2	Period 1: Placebo (N = 11), 1, 3, 10, 30, and 100 mg avacopan (N = 6 in each avacopan group, except N = 5 in 1 mg group) Period 2: Placebo (N = 11), 1, 3, 10 mg q.d., and 30 and 50 mg b.i.d. avacopan (N = 6 in each avacopan group, except N = 5 in 1 mg group)	Dosing solution in Period 1, and 1, 3, and 10 mg q.d. groups in Period 2. 10 mg gelatin capsules in 30 and 50 mg b.i.d. groups in Period 2.
CL004_168/ United States	API Lot Number: [redacted]	Phase 1	Open label; single-dose study	Mass balance	Healthy subjects	6 males	100 mg avacopan single dose containing 400 µCi of ^{14}C-avacopan;	Dosing solution
CL007_168/ United States	API Lot: [redacted] Capsule Lot No. [redacted]	Phase 1	Open-label; single- and multiple dose study	Food effect	Healthy subjects	16 subjects; 4 periods	Period 1: 30 mg avacopan single dose, fed or fasted, crossover; Period 2: 30 mg avacopan single dose, fed or fasted; Period 3: 3 mg avacopan single dose, fasted; Period 4: 100 mg avacopan single dose for 1 day followed by 100 mg avacopan b.i.d. for 5 days, followed by 100 mg single dose for 1 day, fasted;	The 3 mg dose was given as a solution; all other doses were given as 10 mg capsules
CL008_168/ United States	Capsule Lot No. [redacted]	Phase 1	Open-label; single- and multiple dose study	Drug-drug interaction	Healthy subjects	32 subjects (16 in each of 2 cohorts)	Cohort A: Day 1 and Day 13: single doses of 2 mg midazolam and 200 mg celecoxib; Day 3 to 18: avacopan 30 mg b.i.d.; Day 16 to 19: 200 mg itraconazole q.d.; Day 19: single morning dose avacopan 30 mg Cohort B: Day 1 and 14: avacopan 30 mg q.d. Day 4 to 17: 600 mg rifampin q.d.	10 mg capsules

Study Number/ Country or Countries	Product ID/ Batch No.	Study Phase	Study Design	Main Study Objectives	Subject Population	Study Size and Dosing Period	Treatment Groups[a]	Avacopan Dose Form
CL013_168/ United States	Capsule Lot No. [redacted]	Phase 1	Open-label single-dose study	Hepatic impairment	Healthy subjects and subjects with mild or moderate hepatic impairment	24 subjects (8 in each cohort; 30 mg single dose)	Mild hepatic impairment group: 8 subjects; Moderate hepatic impairment group: 8 subjects; Healthy control group: 8 subjects	10 mg capsules
CL014_168/ United States	Capsule Lot No. [redacted] Matching placebo capsules: Lot No. [redacted]	Phase 1	R, DB, PC, multiple dose study with moxifloxacin as a positive control	Thorough QT	Healthy subjects	58 subjects (29 in Cohort 1 on 30 mg/100 mg avacopan each dose level for 7 days; 29 in Cohort 2 on moxifloxacin for 1 day)	Three groups: N = 29, 14, and 15 for Cohorts 1, 2A, and 2B, respectively. Avacopan dose was 30 mg b.i.d. (60 mg TDD) Days 1-7, and 100 mg b.i.d. (200 mg TDD) Days 8-14 for Cohort 1. Moxifloxacin 400 mg single dose was given on Day 1 for Cohort 2A and on Day 15 for Cohort 2B.	10 mg capsules
CCX1101/ Japan	Capsule Lot No. [redacted]	Phase 1	R, DB, PC, single- and multiple ascending dose study	Ethnobridging	Healthy Japanese and Caucasian subjects	80 subjects (10 in each cohort [8 on avacopan, 2 on placebo]; 10, 30, or 100 single dose; 30 or 50 mg b.i.d.)	8 groups: 10 mg, 30 mg, 100 mg single dose in Japanese subjects; 30 mg and 50 mg b.i.d. ×7 days in Japanese subjects; 10 mg, 30 mg single dose in Caucasians; 30 mg b.i.d. ×7 days in Caucasians 8 subjects on avacopan and 2 on placebo in each group	10 mg capsules

Study Number/ Country or Countries	Product ID/ Batch No.	Study Phase	Study Design	Main Study Objectives	Subject Population	Study Size and Dosing Period	Treatment Groups[a]	Avacopan Dose Form
CL002_168/ Austria, Belgium, Czech Republic, France, Germany, Hungary, Ireland, The Netherlands, Poland, Sweden, UK	Avacopan 10 mg capsules: Lot Numbers: [redacted], and Matching placebo capsules: Lot Numbers: [redacted], and	Phase 2	R, DB, PC, parallel group; 3 steps: Step 1: Avacopan + CYC[c] + low dose prednisone vs. placebo + SOC[d] Step 2: Avacopan + CYC + no prednisone vs. Placebo + SOC Step 3: Avacopan + CYC or RTX[e] + no prednisone Avacopan + CYC or RTX + low dose prednisone Placebo + CYC or RTX + full dose prednisone	Safety and tolerability; efficacy based on renal and disease parameters (e.g., BVAS); pharmacokinetic profile	Subjects with ANCA-associated vasculitis	67 subjects: 23 on placebo + high dose prednisone SOC; 22 on avacopan + low dose prednisone SOC; 22 on avacopan + no prednisone	STEP 1: 12 subjects randomized to avacopan 30 mg b.i.d. or placebo (2:1). Active arm with prednisone 20 mg daily. STEP 2: 14 subjects randomized to avacopan 30 mg b.i.d. or placebo (2:1). Active arm with no prednisone. STEP 3: 41 subjects randomized to avacopan 30 mg b.i.d. plus 20 mg prednisone, avacopan 30 mg b.i.d. plus no prednisone, or placebo (1:1:1). All subjects received cyclophosphamide or rituximab.	10 mg capsules
CL003_168/ US, Canada	Avacopan 10 mg capsules: Lot Numbers: [redacted] and Matching placebo capsules: Lot numbers [redacted] and	Phase 2	R, DB, PC, parallel groups	Safety and tolerability; pharmacokinetic profile	Subjects with ANCA-associated vasculitis	42 subjects: 13 in Group 1; 13 in Group 2; 16 in Group 3	Group 1: Placebo b.i.d. + full dose prednisone + CYC or RTX[e] Group 2: 10 mg avacopan b.i.d. + full dose prednisone + CYC or RTX Group 3: 30 mg avacopan b.i.d. + full dose prednisone + CYC or RTX	10 mg capsules

Study Number/ Country or Countries	Product ID/ Batch No.	Study Phase	Study Design	Main Study Objectives	Subject Population	Study Size and Dosing Period	Treatment Groups[a]	Avacopan Dose Form
CL010_168/ North America, Europe, Australia, New Zealand, Japan	Avacopan 10 mg capsules: Lot Numbers: [redacted] Matching placebo capsules: Lot numbers [redacted]	Phase 3	R, DB, Active controlled, parallel groups	Safety and tolerability; efficacy based on induction and sustainability of remission; pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles	Subjects with ANCA-associated vasculitis	330 subjects: 164 in Group A; 166 in Group B	330 subjects Group A (prednisone): Avacopan-matching placebo + full dose prednisone + CYT or RTX Group B (avacopan): 30 mg b.i.d. avacopan + prednisone-matching placebo+ CYT or RTX	10 mg capsules

[a] All doses were administered orally
[b] R = Randomized, DB = double-blind, PC = placebo-controlled
[c] CYC = Cyclophosphamide
[d] SOC = Standard of care (cyclophosphamide or rituximab + 60 mg prednisone starting dose)
[e] RTX = Rituximab

表 2.7.2.7-2 Geometric Mean (CV%) of PK Parameters for Avacopan in Plasma and Total Radioactivity in Plasma and Whole Blood Following Single Dose Administration of 100 mg ^{14}C-Avacopan in Study CL004_168

Analyte (Matrix)	**$AUC_{0\text{-}216hr}$** (ng•hr/mL)[a]	**AUC_{∞}** (ng•hr/mL)[a]	**$AUC_{0\text{-}24hr}$** (ng•hr/mL)[a]	**C_{max}** (ng/mL)[a]	**T_{max}**[b] (hr)	**$t_{1/2}$** (hr)	**CL/F** (L/hr)	**V_z/F** (L)	**λ_z** (1/hr)	**AUC_{∞}** Ratio	**C_{max}** Ratio
Avacopan (Plasma) (N=6)	4,240 (44.4)	5,170 (46.9)	2,980 (43.0)	415 (32.1)	2.50 (2.00, 3.00)	207 (46.9)	19.4 (46.9)	5,770 (59.3)	0.00336 (46.9)	0.18[c] (34.81)	0.42[c] (18.00)
Total Radioactivity (Plasma) (N=6)	23,400 (21.3)	28,000 (19.5)	11,300 (21.0)	980 (20.6)	3.00 (2.00, 4.00)	124 (24.3)	3.57 (19.5)	636 (37.2)	0.00561 (24.3)	0.64[d] (13.87)	0.59[d] (3.17)
Total Radioactivity (Whole Blood) (N=6)	14,500 (29.3)	18,100 (32.8)	7,020 (21.1)	577 (21.4)	3.00 (3.00, 4.00)	99.5 (54.5)	5.53 (32.8)	794 (30.4)	0.00697 (54.5)	NA	NA

[a] Units for total radioactivity are in ng equivalent./g. Units for total radioactivity are ng equivalents*hr/g for AUC values.
[b] Median (min, max) presented for T_{max}
[c] Ratio for Plasma avacopan / Total Radioactivity in Plasma.
[d] Ratio for Total Radioactivity in Whole Blood / Total Radioactivity in Plasma.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to Hour 24; AUC_{∞} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}216hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to Hour 216; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time of occurrence of maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution; λ_z = elimination rate constant.
Source: CSR CL004_168, Table 11-1

表 2.7.2.7-3 Pharmacokinetic Parameters of Plasma Avacopan: Day 1 in Study CL007_168

Pharmacokinetic Parameters	30 mg Avacopan Fed		30 mg Avacopan Fasted		3 mg Avacopan Fasted	
	Geometric Mean (CV%)	n	Geometric Mean (CV%)	n	Geometric Mean (CV%)	n
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•hr/mL)	1,410 (28.4)	16	826 (43.6)	16	40.4 (56.3)	8
AUC_{∞} (ng•hr/mL)	1,650 (29.1)	16	934 (48.4)	14	53.2 (56.3)	8
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng•hr/mL)	799 (27.2)	16	560 (33.9)	16	37.2 (38.3)	8
$AUC_{\%extrap}$	14.1 ± 6.33	16	13.4 ± 4.92	14	23.9 ± 6.51	8
C_{max} (ng/mL)	128 (26.0)	16	119 (29.2)	16	7.84 (34.3)	8
T_{max} (hr)	6.00 (2.00, 8.01)	16	2.01 (1.50, 4.00)	16	2.00 (1.00, 4.00)	8
λ_z (1/hr)	0.00845 ± 0.00388	16	0.0118 ± 0.00566	14	NA	
$t_{1/2}$ (hr)	97.6 ± 40.1	16	73.5 ± 35.5	14	NA	
CL/F (L/hr)	18.9 ± 5.23	16	35.0 ± 14.1	14	65.4 ± 47.5	8
V_z/F (L)	2,580 ± 1,100	16	3,170 ± 961	14	588 ± 158	8

Note 1: T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum); NA = Not Available.
Note 2: $AUC_{\%extrap}$, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F and V_z/F are presented as Mean ± SD
Source: CSR CL007_168, Table 11-2

表 2.7.2.7-4 Pharmacokinetic Parameters of Plasma Avacopan: Days 1 and 7 (Treatment D: 100 mg Avacopan b.i.d.) in Study CL007_168

Pharmacokinetic Parameters	Day 1		Day 7	
	Geometric Mean (CV%)	n	Geometric Mean (CV%)	n
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•hr/mL)	3,030 (32.2)	15	NA	NA
AUC_{∞} (ng•hr/mL)	3,250 (32.4)	15	NA	NA
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng•hr/mL)	2,570 (30.3)	15	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	442 (28.1)	15	NA	NA
T_{max} (hr)	3.00 (1.50, 4.05)	15	NA	NA
AUC_{τ} (ng•hr/mL)	NA	NA	5,930 (22.8)	15
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	NA	NA	825 (19.5)	15
$T_{max,ss}$ (hr)	NA	NA	3.0 (2.0, 4.0)	15
$t_{1/2,ss}$ (hr)	NA	NA	150 ± 38.2	10
R_{AUC}	NA	NA	2.36 ± 0.554	15
R_{CMax}	NA	NA	1.90 ± 0.364	15

Note 1: Treatment D = 100 mg avacopan (10 x 10 mg capsules) as a single dose on the morning on Day 1, b.i.d. on Days 2–6 and a single dose on the morning of Day 7 – fasted
Note 2: T_{max}, $T_{max,ss}$ are presented as median (minimum, maximum)
Note 3: $t_{1/2,ss}$, R_{AUC} and R_{CMax} are presented as Mean ± SD; $AUC_{0\text{-}t}$ = $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Day 1.
Note 4: NA = Not applicable
Source: CSR CL007_168, Table 11-3

表 2.7.2.7-5 Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma Avacopan Following 30 mg b.i.d. Avacopan Oral Administration in Study CL008_168 (Cohort A)

Pharmacokinetic Parameters	Day 15		Day 19	
	Geometric Mean (CV%)	n	Geometric Mean (CV%)	n
AUC_{τ} (ng•hr/mL)	1770 (17.6)	16	3880 (26.7)	16
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	257 (20.6)	16	480 (20.3)	16
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	69.8 (18.5)	16	174 (32.1)	16
$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	147 (17.6)	16	323 (26.7)	16
$T_{max,ss}$ (hr)	3.00 (1.50, 3.05)	16	3.00 (2.00, 4.01)	16
$T_{min,ss}$ (hr)	6.2 (0.25, 12)	16	12 (0.25, 12)	16
CL/F (L/hr)	17.2 ± 2.92	16	7.98 ± 2.01	16
Swing	2.74 ± 0.737	16	1.81 ± 0.620	16
Fluc (%)	127 ± 22.7	16	95.2 ± 21.8	16

Note 1: Cohort A: 2 mg midazolam + 200 mg celecoxib single dose on Days 1 and 13; 30 mg avacopan b.i.d. on Days 3 - 18 and a single dose on the morning of Day 19; 200 mg itraconazole q.d. on Days 16 - 19
Note 2: $T_{max,ss}$ and $T_{min,ss}$ are presented as median (minimum, maximum).
Note 3: CL/F, Swing, and %Fluc are presented as mean ± SD.
Source: CSR CL008_168, Table 11-6

表 2.7.2.7-6 Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma Avacopan Following a Single Oral Dose of Avacopan on Day 1 and Day 14 in Study CL008_168 (Cohort B)

Pharmacokinetic Parameters	Day 1		Day 14	
	Geometric Mean (CV%)	n	Geometric Mean (CV%)	n
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	709 (40.6)	16	54.6 (66.3)	13
AUC_{∞} (ng•hr/mL)	769 (39.2)	16	54.5 (55.7)	12
$AUC_{\%extrap}$ (%)	7.76 ± 2.35	16	8.06 ± 2.57	12
C_{max} (ng/mL)	122 (35.3)	16	24.1 (40.9)	13
T_{max} (hr)	2.00 (1.50, 3.01)	16	1.50 (0.916, 3.00)	13
λ_z (1/hr)	0.0269 ± 0.0126	16	0.379 ± 0.0644	12
$t_{1/2}$ (hr)	28.7 ± 7.51	16	1.87 ± 0.289	12
CL/F (L/hr)	41.7 ± 16.0	16	633 ± 403	12
V_z/F (L)	1660 ± 607	16	1610 ± 736	12

Cohort B: 30 mg CCX168 single dose on Days 1 and 14; 600 mg rifampicin q.d. on Days 4 – 17
Source: CSR CL008_168, Table 11-10

表 2.7.2.7-7 Summary of Human Metabolites Identified in Study CL004_168

HPLC Peak No.	HPLC T_R (min)	% of Total Radioactivity in HPLC Profile (% of Radioactive Dose Shown in Parentheses)			Metabolite Identifier	LC-MS $[M+H]^+$ (*m/z*)	Plausible Description
		Plasma	Urine	Feces			
P1	4.5		16.9 (1.6)			[redacted]	
P2	5.75		25.9 (2.5)				
P3	7.75	3.3					
P4	9.75	1.6					
P5	13		15.9 (1.5)				
P6	14.75	1.6	4.5 (0.4)				
P7	18	2.7		1.7 (1.3)			
P8	20.5			2.4 (1.9)			
P9	21.75			1.7 (1.3)			
P10	23.75	1.1					
P11	24.25			2.1 (1.6)			
P12	25			2.9 (2.2)			
P13	26.25			2.5 (1.9)			
P14	28.25			4.2 (3.2)			
P15	29.25			1.9 (1.5)			
P16	31	1.5		3.2 (2.5)			
P17	32.75			3.6 (2.8)			
P18	35		1.9 (0.2)	3.7 (2.8)			
P19	35.5			2.2 (1.7)			
P20	36.75	3.1					
P21	38	2.1					
P22	39.75	2.0					
P23	40	2.5	4.0 (0.4)	3.9 (3.0)	M3 M19* M21*		
P24	40.25			2.6 (2.0)			
P25	42.25	9.0			M26		
P26	43.5	2.0	2.1 (0.2)	7.7 (5.9)	M10/M11		
P27	46.5			3.9 (3.0)	M16		
P28	50			7.1 (5.5)	M22 M23		
	60.75**	<1.0			M6		
P29	61.75	11.9	0.2 (0.02)	8.9 (6.9)	M1		
P30A	63.25	1.2			M8***		
P30B	63.75	1.2		1.0 (0.7)	M17***		
P30C	64.25	2.7			M18***		
P31	68			3.3 (2.5)	M9		
P32	71.25	1.0					
P33	83.75	18	0.2 (0.02)	8.7 (6.7)	CCX168		
P34	111.5			2.3 (1.8)			
P35	112.75			2.4 (1.9)			
P36	115.25	1.7					
P37	116	2.2					

*M19 and M21 were only observed in the pooled fecal sample.

**M6 was detected in plasma through mass spectrometry at a minute level, but was below the level of detection in the radiometric HPLC trace. The abundance was estimated to be less than 1% of total radioactivity. [redacted]

***Partial peak overlapping was observed for M8, M17 and M18 in the HPLC trace; assignments of these metabolite identifiers may be interchangeable.

T_R = Retention time

Source: CL004_168_MetID Report

表 2.7.2.7-8 Typical Values of Final Model of Avacopan Based on Data from Phase 1, Phase 2 and Phase 3 Studies

Parameter	Estimate	RSE (%)	95%CI	BSV (%) Shrinkage (%)
Relative Bioavailability				
Fasted and dose up to 50 mg	1			
Flexible or low fat fed	×1.44	6.21	[1.22-1.52]	
High fat fed	×1.30	3.62	[1.26-1.45]	
100-mg Dose*	×1.79	4.06	[1.55-1.82]	
LAG (h)	0.269	9.87	[0.208-0.315]	32.4
Flexible or low fat fed	×1.22	1.83	[1.19-1.27]	(28.5)
High fat fed	×1.77	7.36	[1.63-2.12]	
Healthy subject (fasted)	×1.34	2.13	[1.28-1.40]	
Duration (h)	1.21	6.92	[1.03-1.35]	31.9
Flexible or low fat fed	×1.21	3.04	[1.19-1.30]	(35.9)
High fat fed	×2.90	11.6	[2.61-3.95]	
Healthy subject (fasted)	×1.35	2.29	[1.26-1.41]	
Vc/F (L)	345	9.96	[290-421]	32.0
Body weight (kg)	$\times (WT/77.3)^{0.753}$	8.12	[0.621-0.878]	(41.1)
Serum albumin (g/dL)	$\times (ALB/4.3)^{-0.101}$	8.84	[-0.122--0.0846]	
Healthy subject	×0.677	4.06	[0.652-0.763]	
CL/F (L/h)	16.3	12.4	[13.1-21.1]	47.3
Body weight (kg)	$\times (WT/77.3)^{0.475}$	22.6	[0.175-0.547]	(18.9)
Age (years)	$\times (AGE/39.0)^{0.383}$	18.2	[0.183-0.441]	
Alanine transferase (U/L)	$\times (ALT/15)^{-0.100}$	8.97	[-0.125--0.0840]	
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	$\times (eGFR/94)^{0.368}$	7.3	[0.309-0.429]	
Healthy subject	×1.54	3.46	[1.43-1.63]	
V2/F (L)	$6510 \times (WT/77.3)^{0.753}$	13.1	[4611-7722]	
CL2/F (L/h)	$28.8 \times (WT/77.3)^{0.475}$	9.59	[22.0-31.3]	
V3/F (L)	$202 \times (WT/77.3)^{0.753}$	35.6	[166-473]	
CL3/F (L/h)	$11.9 \times (WT/77.3)^{0.475}$	19.4	[8.70-17.0]	
Log residual error	0.425	5.11	[0.396-0.477]	

Note 1: A correlation of 0.104 was estimated between Vc/F and CL/F and a correlation of 0.153 was estimated between duration and LAG.
Note 2: The 95%CI values were derived based on 474 runs of bootstrap.
* The effect was associated with multiple 100-mg dose given in multiple dose regimen.
BSV= between-subject variability; CL/F= apparent systemic clearance; CL2/F= apparent peripheral inter-compartment clearance; CL3/F= apparent deep tissue inter-compartment clearance; eGFR= estimated glomerular filtration rate; Frel= relative bioavailability; LAG= lag time; Vc/F= apparent central volume of distribution; V2/F= apparent peripheral volume of distribution; V3/F= apparent deep volume of distribution
Source: CMR_168_Pop_PK2, Table 3

表 2.7.2.7-9 Typical Values of Final Model of Metabolite M1 Based on Data from the Phase 1, Phase 2 and Phase 3 Studies

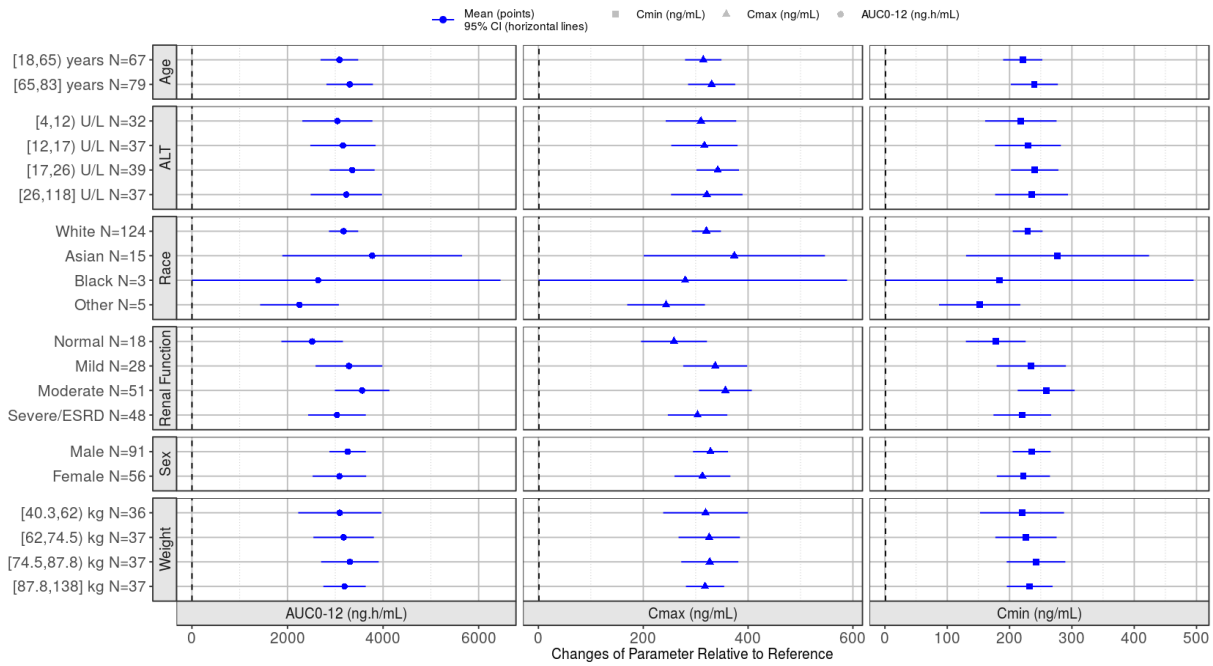
Parameter	Estimate	RSE (%)	95%CI	BSV (%) Shrinkage (%)
Lag (h)	0.519	5.68	[0.452 - 0.568]	50.2
High fat fed	×5.41	14.7	[3.15 - 5.67]	(30.8)
100-mg Dose	×1.11	6.44	[0.933 - 1.19]	
Duration (h)	1.86	4.22	[1.62 - 1.90]	39.6
High fat fed	×2.73	19.8	[1.94 - 4.20]	(35.1)
100-mg Dose	×1.84	12.2	[1.47 - 2.34]	
Vc/F (L)	840	4.06	[837 - 974]	27.9
Body weight (kg)	$\times(WT/77.3)^{1.09}$	12.7	[0.846 - 1.41]	(33.5)
Healthy subject	×0.739	4.01	[0.669 - 0.782]	
Study CL013_168	×0.689	5.61	[0.596 - 0.754]	
CL/F (L/h)	28.5	3.97	[26.5 - 31.1]	34.0
Body weight (kg)	$\times(WT/77.3)^{0.334}$	19.7	[0.184 - 0.440]	(17.9)
Age (years)	$\times(AGE/39.0)^{-0.321}$	17.2	[-0.472 - -0.252]	
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	$\times(eGFR/94)^{0.112}$	34.1	[0.0251 - 0.155]	
Healthy subject	×0.997	0.0813	[0.995 - 0.998]	
V2/F (L)	9772 $\times(WT/77.3)^{1.09}$	15.9	[7981 - 14752]	106 (31.5)
CL2/F (L/h)	23.9 $\times(WT/77.3)^{0.334}$	8.26	[20.0 - 27.4]	82.1 (18.3)
V3/F (L)	1050 $\times(WT/77.3)^{1.09}$	6.84	[995 - 1266]	
CL3/F (L/h)	64.3 $\times(WT/77.3)^{0.334}$	4.51	[59.8 - 71.3]	
Proportional error (%)	17.6	66.0	[2.43 - 121]	
Additive error (ng/mL)	0.508	53.7	[0.213 - 1.34]	

Note: The 95%CI were derived based on 490 runs of bootstrap.
BSV = between-subject variability; CI = confidence interval; CL/F = apparent systemic clearance; CL2/F = apparent peripheral inter-compartment clearance; CL3/F = apparent deep tissue inter-compartment clearance; Frel = relative bioavailability to the reference dose; Lag = lag time; RSE = relative standard error; Vc/F = apparent central volume of distribution; V2/F = apparent peripheral volume of distribution; V3/F = apparent deep volume of distribution. Note that the median body weight obtained from Phase 1 and 2 studies was used as the central value.
Source: CMR_168_Pop_PK2, Table 4

表 2.7.2.7-10 Summary of Avacopan Exposure Derived with Posterior Bayes Parameters for Study CL010_168

Parameters	Mean (SD) Median [Minimum-Maximum]			
	Day1 (N=159; N BLQ=0)	**Week 4** (N=159; N BLQ=0)	**Week 26** (N=147; N BLQ=12)	**Week 52** (N=129; N BLQ=30)
C_{min} (ng/mL)	0.00 (0.00) 0.00 [0.00-0.00]	150 (60.2) 147 [5.83-360]	230 (151) 218 [1.12-999]	234 (151) 205 [1.76-1069]
C_{max} (ng/mL)	136 (24.6) 133 [77.3-208]	254 (80.8) 251 [11.1-498]	322 (176) 311 [1.14-1133]	349 (169) 325 [1.81-1243]
C_{avg} (ng/mL)	57.0 (9.85) 55.8 [20.7-84.2]	190 (68.0) 184 [11.0-415]	266 (161) 252 [1.14-1053]	289 (160) 263 [1.80-1164]
$AUC_{0\text{-}6hr}$ (ng.h/mL)	438 (79.7) 430 [224-664]	1268 (431) 1236 [66.2-2650]	1712 (995) 1616 [6.85-6484]	1856 (979) 1697 [10.8-7147]
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng.h/mL)	684 (118) 669 [249-1011]	2283 (816) 2205 [132-4983]	3193 (1929) 3021 [13.7-12640]	3466 (1921) 3154 [21.6-13963]

AUC = area under the concentration-time curve from time 0 to 6 (0-6) or 0 to 12 (0-12); C_{avg} = average concentration; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; N = number of subjects; N BLQ = number of subjects with C_{max} value below limit of quantification (1.0 ng/mL); SD = standard deviation
Source: CMR_168_Pop_PK2, Table 5



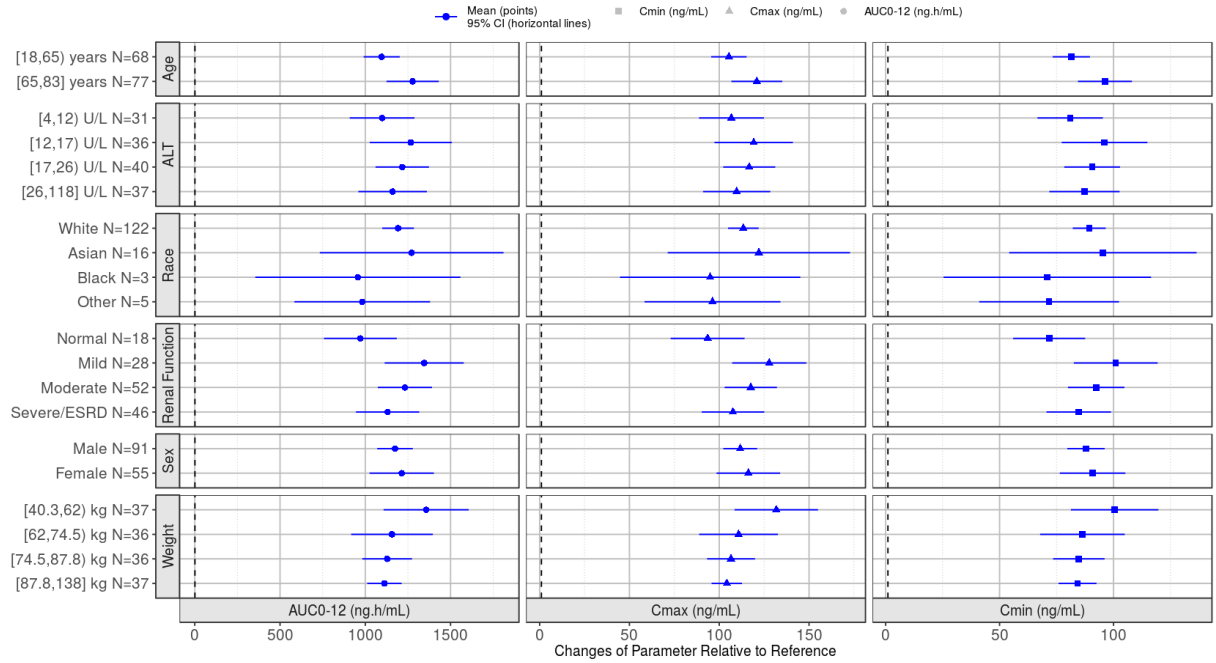
ALT= alanine transferase; $AUC_{0\text{-}12}$= area under the concentration-time curve from time 0 to 12; CI= confidence interval, Cmax= maximum concentration; Cmin= minimum concentration, eGFR= estimated glomerular filtration rate; ESRD= end stage renal disease.
Note 1: The dots and the horizontal blue segments represent mean and 95%CI of PK exposures at Week 26, respectively in each categorical group. Subjects with Cmax value below limit of quantification (1.0 ng/mL) were removed from the plot.
Note 2: Renal impairment categories were based on FDA classification5 (i.e., normal: eGFR≥90 mL/min/1.73 m2, mild: eGFR≥60 mL/min/1.73 m2 and eGFR<90 mL/min/1.73 m2, moderate: eGFR≥30 mL/min/1.73 m2 and eGFR<60 mL/min/1.73 m2, severe - ESRD: eGFR<30 mL/min/1.73 m2).
Note 3: Age group of adolescents was removed from the plot since exposure levels were available in only one adolescent.
Source: CMR_168_Pop_PK2, Figure 7

図 2.7.2.7-1 Distribution of Avacopan Exposures Derived with Posterior Bayes Parameters at Week 26 by Selected Covariates in Study CL010_168 with 30 mg b.i.d. Avacopan Dosing

表 2.7.2.7-11 Summary of Exposures of Metabolite M1 Derived with Posterior Bayes Parameters for Study CL010_168

Parameters	Mean (SD) Median [Minimum-Maximum]			
	Day1 (N=156; N BLQ=0)	**Week 4** (N=159; N BLQ=0)	**Week 26** (N=146; N BLQ=13)	**Week 52** (N=131; N BLQ=28)
C_{min} (ng/mL)	0.00 (0.00) 0.00 [0.00, 0.00]	66.3 (28.0) 62.6 [3.18, 159]	89.0 (44.9) 87.7 [1.03, 221]	89.5 (40.5) 86.8 [2.27, 223]
C_{max} (ng/mL)	41.4 (10.8) 39.9 [21.8, 77.8]	94.2 (35.0) 89.1 [3.23, 199]	113 (53.6) 111 [1.06, 259]	122 (49.4) 117 [2.31, 276]
C_{avg} (ng/mL)	17.7 (4.26) 17.2 [6.63, 32.3]	77.8 (30.7) 73.7 [3.22, 176]	99.1 (48.4) 97.6 [1.05, 237]	107 (45.1) 102 [2.30, 254]
$AUC_{0\text{-}6hr}$ (ng.h/mL)	121 (31.2) 118 [65.6, 221]	497 (192) 470 [19.3, 1096]	621 (300) 611 [6.35, 1462]	669 (278) 632 [13.8, 1564]
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng.h/mL)	213 (51.1) 206 [79.6, 388]	933 (369) 884 [38.6, 2109]	1189 (581) 1172 [12.7, 2841]	1283 (541) 1221 [27.6, 3046]

AUC = area under the concentration-time curve from time 0 to 6 (0-6) or 0 to 12 (0-12); C_{avg} = average concentration; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; N = number of subjects; N BLQ = number of subjects with C_{max} value below limit of quantification (1.0 ng/mL); SD = standard deviation
Source: CMR_168_Pop_PK2, Table 7



ALT= alanine transferase; $AUC_{0\text{-}12}$= area under the concentration-time curve from time 0 to 12; CI= confidence interval; C_{max}= maximum concentration; C_{min}= minimum concentration, eGFR= estimated glomerular filtration rate; ESRD= end stage renal disease.
Note 1: The dots and the horizontal blue segments represent mean and 95%CI of PK exposures at Week 26, respectively in each categorical group. Subjects with Cmax value below limit of quantification (1.0 ng/mL) were removed from the plot.
Note 2: Renal impairment categories were based on FDA classification (i.e., normal: eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2, mild: eGFR≥60 mL/min/1.73 m^2 and eGFR<90 mL/min/1.73 m^2, moderate: eGFR≥30 mL/min/1.73 m^2 and eGFR<60 mL/min/1.73 m^2, severe - ESRD: eGFR<30 mL/min/1.73 m^2).
Note 3: Age group of adolescents was removed from the plot since exposure levels were available in only one adolescent.
Source: CMR_168_Pop_PK2, Figure 8

図 2.7.2.7-2 Distribution of M1 Exposures Derived with Posterior Bayes Parameters at Week 26 by Selected Covariates in Study CL010_168 with 30 mg b.i.d. Avacopan Dosing