目次

略語・略号一覧 2
2.6.4　薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1　まとめ 4
2.6.4.2　分析法 6
2.6.4.3　吸収 7
2.6.4.3.1　サルにおける単回投与試験 7
2.6.4.3.2　ウサギにおける反復投与試験 10
2.6.4.3.3　サルにおける反復投与試験 10
2.6.4.4　分布 11
2.6.4.4.1　サルにおける放射性標識体の単回投与試験 11
2.6.4.4.2　血漿タンパク結合及び血球中への移行 12
2.6.4.4.3　胎盤移行性試験 12
2.6.4.5　代謝 13
2.6.4.6　排泄 13
2.6.4.6.1　サルにおける放射性標識体の単回投与試験 13
2.6.4.6.2　乳汁中排泄 13
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 14
2.6.4.8　考察及び結論 14
2.6.4.8.1　TK パラメータの比較 14
2.6.4.8.2　結論 16
2.6.4.9　図表 16
2.6.4.10　参考文献 16

表目次

表 2.6.4.3-1　サルに単回又は反復静脈内投与及び皮下投与した時の PK パラメータ 9
表 2.6.4.4-1　サルに[^{3}H]ペグセタコプランを単回皮下投与した時の組織内放射能 12
表 2.6.4.8-1　ペグセタコプランを皮下投与したウサギ、サル及びヒトの平均全身曝露量（雌雄合算）の比較 15

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADME	administration, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AH50	alternative complement pathway hemolytic activity	第二経路の補体価
AUC_{0-24}	area under the curve from the time of dosing to 24 hours	0 時間から投与後 24 時間までの薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the curve from the time of dosing to last measurable concentration	0 時間から最終濃度測定時点までの薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{week}	area under the curve over a week (i.e., 168h)	0 時間から投与後 1 週間（168 時間）までの薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク
BLQ	below level of quantification	定量限界未満
C3(a/b)	complement component 3a/b	補体第 3（a/b）成分
CH50	total hemolytic complement activity	血清補体価
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
D5W	5% dextrose solution, USP	5% w/v のデキストロース溶液
GD	gestation day	妊娠日齢
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
kDa	Kilodaltons	キロダルトン
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PPD	post-partum day	出生後日
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
t_{max}	time of maximum observed concentration	最高濃度到達時間
V_z	volume of distribution	分布容積
w/v	weight/volume	質量／容量

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ペグセタコプランの吸収、分布及び排泄に関する薬物動態（PK）は、カニクイザルを用いて検討した。ペグセタコプランは、非ヒト霊長類及びヒトでのみ薬理活性を示すことが確認されている［2.6.2 参照］。霊長類（カニクイザル等）でのペグセタコプランと補体第 3 成分（C3）の結合は、血清中ペグセタコプランの消失半減期（$t_{1/2}$）に影響を及ぼす可能性が高く、非霊長類では、C3 結合が欠如していること［試験番号 19CFPH-001］から、霊長類の方が非霊長類よりも臨床薬物動態学的に重要であることが示唆された。このことから、サルでの PK データは、ヒトの PK を予測するものとして妥当であると考えられる。

ペグセタコプランの開発に際して、商業的な実現可能性を踏まえて製剤の処方を改良した。非臨床試験及び初期の第 1 相臨床試験では、2 種類の製剤［5% w/v のデキストロース溶液（D5W）に 10～150 mg/mL の濃度で溶解したペグセタコプラン、及び D5W（添加剤なし）に凍結乾燥品のペグセタコプラン（120 及び 380 mg/バイアル）を再溶解］を使用した。第 2 相臨床試験で使用した製剤は、ペグセタコプランの皮下注射用溶液 40 mg/mL（4.25% w/v マンニトール含有の 10 mmol/L 酢酸緩衝液、pH 5.0）であった。第 3 相試験で使用した製剤は、ペグセタコプランの皮下注射用溶液 54 mg/mL（4.1% w/v ソルビトール含有の 10 mmol/L 酢酸緩衝液、pH 5.0）であった。液体製剤の長期保存条件は、いずれも 2～8°C であった。複数の試験を比較解析した結果、動物試験で使用したペグセタコプランと第 1 相臨床試験で使用したデキストロースをベースとする製剤の間でペグセタコプランの吸収及び消失プロファイルに意味のある差がないことが示された［2.7.1 参照］。なお、ペグセタコプラン製剤の開発の経緯は、［3.2.P.2.2 参照］に記載した。

ペグセタコプランが薬物相互作用を発現するか否かを評価するために、ヒト肝細胞、肝チトクロム P450（CYP）酵素及びトランスポータータンパク質を用いた *in vitro* の吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）試験を実施した。ペグセタコプランのトキシコキネティクス（TK）は、サル及びウサギの反復投与毒性試験で評価した［2.6.6 参照］。

ペグセタコプランは、典型的なポリエチレングリコール（PEG）化ペプチドと同様の PK を示し、ペプチドの活性部分と比較して全身の $t_{1/2}$ が長く、*in vivo* でのクリアランス（CL）が遅かった。雌性カニクイザルに単回静脈内又は皮下投与した時の投与後 15 日の最終時点までの曝露量を検討した結果、血清中ペグセタコプラン濃度は、静脈内投与後 5 分又は皮下投与後 3 日に最大となり、その後、徐々に低下した［試験番号 13APK-001］。ペグセタコプランは、皮下投与した時の投与部位から良好に吸収された（単回投与時の全身バイオアベイラビリティは 85%超と算出された）。ペグセタコプランを 7 日間反復皮下投与した時の血清中濃度は、投与中止まで継続的に上昇した。サルでの血清中ペグセタコプラン濃度は、単回皮下投与終了後、徐々に減少し、見かけの $t_{1/2}$ は約 7.5 日であった。循環血中のペグセタコプランの CL は遅く、比較的長い $t_{1/2}$ と一致した。

雌性カニクイザルに 84 mg/kg/日を 2 日間連続 60 分間点滴静脈内投与した時の血清中ペグセタコプランの最高濃度（C_{max}）は、2 回目の投与終了後の最初の試料採取時点であった［試験番号 16CATX-003］。その後、血清中ペグセタコプラン濃度は、15 日目の最終試料採取時点まで徐々に低下し、見かけの $t_{1/2}$ は約 6.5 日であった。ペグセタコプランは、本用量で第二経路の補体価（AH50）及び血清補体価（CH50）の溶血活性を速やかに、かつ一貫して阻害したことから、第二経路及び古典経路の補体活性化の両方を広範に阻害することが示された［2.6.2 参照］。

PK パラメータに及ぼす PEG の多分散性に関する影響を検討するためにサル PK 試験［試験番号 19CAPK-001］でペグセタコプラン［分子量 40.8～48.8 キロダルトン（kDa）］の 7 mg/kg を単回投与した時の PK パラメータに有意差は確認されなかった。本試験での PK パラメータは、同等の分子量のペグセタコプランを単回皮下投与した試験［試験番号 13APK-001］で確認されたものと同程度であった。

サル毒性試験において、7 mg/kg/日以上を投与した時の平均全身曝露量は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者に予定治療用量（1,080 mg を週 2 回）を投与した時の平均曝露量の推定値を上回った。毒性試験で高用量のペグセタコプランを反復皮下投与した時の吸収は、非線形を示したことから、体内での蓄積性が示唆された。

ペグセタコプランは、循環血中よりも低濃度で組織に広範に分布したが、脳では検出されず、眼球ではごくわずかに検出された。循環血中のペグセタコプランの CL は、他の PEG 化ペプチド及び PEG 化タンパク質と同様に遅かった。ペグセタコプランの主な排泄経路は、尿中排泄であった。ペグセタコプランは、サルで胎盤移行性及び乳汁中排泄が確認されたが、いずれもわずか（1%未満）であった。また、*in vitro* の ADME 試験（ヒト肝細胞、肝 CYP 酵素及びトランスポータータンパク質）の結果から、臨床的な薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。

2.6.4.2 分析法

試験番号［ARAPL2C］、添付資料番号 4.2.2.1-1～
試験番号［AF67HP.GTCHEM.BTL］、添付資料番号 4.2.2.1-23

ペグセタコプランの[^{3}H]標識体を使用したサルの組織内放射能分布試験［試験番号 17MTX-001］、各種分子量のペグセタコプランを用いた薬物動態試験［試験番号 19CAPK-001］及び *in vitro* の ADME 試験［試験番号 17COTX-001、試験番号 17COTX-002 及び試験番号 17COTX-003］は、それぞれの施設の試験計画書、試験計画書の改訂及び標準操作手順書に従い実施し、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）下では実施しなかった。毒性試験［試験番号 13CATX003、試験番号 13CATX004、試験番号 14CATX001、試験番号 14CATX002、試験番号 14CATX-005、試験番号 15CATX-003、試験番号 15CATX-004 及び試験番号 18CATX-001］での薬物濃度測定は、GLP 下で実施した。

サルの組織内放射能分布試験では、投与液の放射能及び均一性を確認後に、組織及びその他の生体試料中放射能は、測定法の妥当性を検証済みのコンピューターシステム及びソフトウェアを使用した液体シンチレーションカウンターで測定した。[^{3}H]ペグセタコプランの定量下限（LLOQ）は、約 153 ng eq./g 組織と算出された。これは、試験結果を評価するのに十分な感度であると考えられた。

毒性試験では、高速液体クロマトグラフィー/紫外吸収検出器を用いて投与液（D5W 中のペグセタコプラン；［試験番号 1944-014］）濃度を確認した。LLOQ は 1.0 mg/mL であった。さらに、毒性試験での投与液中の薬物濃度を測定する目的で、多くの分析法［試験番号 1944-033、手順書 APL-C0001-GTM0001、手順書 APL-C0001-GTM0011 及び手順書 AL-PMP-005］を開発した。また、バリデーションは、各方法［手順書 APL-C0001-GMR0001、手順書 APL-C0001-GMR0134、試験番号 AF62SZ.GTCHEM.BTL 及び試験番号 AF67HP.GTCHEM.BTL］で実施した。各方法の感度は、試験で使用した濃度に対して適切であると考えられた。血清試料中ペグセタコプラン濃度は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した。本法は、ウサギの毒性試験［手順書 BPAPL2C］、サルの毒性試験及び拡充型出生前及び出生後の発生試験［手順書 BPAPL2D］のためにバリデーションを実施した。ウサギ及びサルの血清での LLOQ は、それぞれ 0.5 及び 1.0 µg/mL であった。TK パラメータは、妥当性を検証済みのソフトウェアを使用して非コンパートメント法で算出した。これらの試験での試料量及び投与量の範囲にわたり、測定感度は TK パラメータを評価するのに十分であると考えられた。

サルの拡充型出生前及び出生後の発生試験［試験番号 18CATX-001］での乳汁中ペグセタコプラン濃度は、LC-MS/MS 法で測定した［手順書 8378-758］。LLOQ は 5.00 ng/mL であり、測定感度は試験目的を満たすのに十分であると考えられた。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 サルにおける単回投与試験

試験番号［13APK-001］、添付資料番号 4.2.2.2-4
試験番号［16CATX-003］、添付資料番号 4.2.2.2-1
試験番号［19CAPK-001］、添付資料番号 4.2.2.2-3
試験番号［17MTX-001］、添付資料番号 4.2.2.2-2

雌性カニクイザル（9 匹、n = 3/群）にペグセタコプランの 7 mg/kg（溶媒：D5W）を単回皮下及び静脈内、又は反復皮下投与した［試験番号 13APK-001］。PK 評価のための血清試料は、試験 15 日目まで経時的に採取した。結果を表 2.6.4.3-1 に示す。単回静脈内投与した時の血清中ペグセタコプランの最高濃度到達時間（t_{max}）は、投与後 5 分であり、その後は 15 日目の最終時点まで徐々に低下した。見かけの $t_{1/2}$ は、約 7.8 ± 0.7 日であった。単回皮下投与した時のペグセタコプランは、投与部位から良好に吸収され、C_{max} は投与後 3 日目に確認された。血清中ペグセタコプラン濃度は、その後 15 日目まで徐々に低下し、見かけの $t_{1/2}$ は約 7.5 ± 0.4 日であった。また、単回皮下投与した時のペグセタコプランのバイオアベイラビリティは、85%超と推定された。反復皮下投与した時の血清中ペグセタコプラン濃度は、投与終了時まで徐々に増加した。単回皮下投与した時のペグセタコプランの CL 及び分布容積（V_z）は、それぞれ約 4.8 ± 0.2 mL/day/kg 及び約 52.0 ± 0.4 mL/kg であった。

［試験番号 16CATX-003］では、雌性カニクイザル（6 匹、n = 3/群）にペクセタコプランの 84 mg/kg（溶媒：D5W 又は 100 mmol/L 酢酸緩衝生理食塩液、pH 5.0）を 2 日間連続静脈内投与（投与時間 60 分間）した。PK 及び薬力学作用の評価のための血清試料は、試験 15 日目まで経時的に採取した。結果を表 2.6.4.3-1 に示す。ペグセタコプランは良好に吸収され、血清中ペグセタコプラン濃度は 2 回目投与終了後の最初の試料採取時点（点滴終了後 8 時間）に C_{max}（1,743 µg/mL）となった。その後、血清中ペグセタコプラン濃度は、最終試料採取時点の 15 日目まで徐々に低下し、見かけの $t_{1/2}$ は約 6.5 日であった。薬力学は、CH50 及び AH50 アッセイでの補体溶血活性の機能評価、及び C3 開裂産物である C3a 値で確認した。さらに、C3 値についても標的タンパク質との結合のシグナルとしてモニターした。その結果、血液中 C3 値が上昇し、C3 開裂産物である C3a 値が減少したことからも明らかなように、静脈内投与後のペグセタコプランは C3 に結合したことが示された。同時に、ペグセタコプランは AH50 及び CH50 溶血活性を速やかに、かつ一貫して阻害した。これらの結果から、サルにおいて第二経路及び古典経路の補体活性化の両方を広範に阻害することが示された［2.6.2 参照］。

PEG に特有の多分散性により、ペグセタコプランの分子量は、単一ではなく、43.3～47.3 kDa であった。PEG 化ペプチドの腎での CL は主に分子量と相関しており、分子量の上限及び下限で製造されたペグセタコプランのロットで PK が異なる可能性が考えられた。これを評価するために低分子量（MW 40.8 kDa）及び高分子量（MW 48.8 kDa）に加えて、中間の分子量（MW 43.8 kDa）のペグセタコプランを用いて PK を検討した［試験番号 19CAPK-001］。本試験では、雄性カニクイザル（9 匹、n = 3/群）に分子量が異なる 3 ロットのペグセタコプラン（溶媒：D5W）の 7 mg/kg を単回皮下投与した。PK 評価のための血清試料は、試験 15 日目まで経時的に採取し

た。結果を表 2.6.4.3-1 に示す。［試験番号 13APK-001］の結果と一致して、血清中ペグセタコプランの C_{max}（93.1 ± 2.90～99.2 ± 2.50 µg/mL）は、投与後約 3 日目に確認され、その後 15 日目の最終時点まで徐々に低下した。血清中ペグセタコプランの見かけの $t_{1/2}$ は、約 7.7 ± 0.6～9.7 ± 1.4 日であった。これら 3 種類の分子量のペグセタコプランの 0 時間から最終濃度測定時点までの薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）は 963 ± 60～1,038 ± 23 µg•day/mL であり、［試験番号 13APK-001］で 7 mg/kg を単回皮下投与した時の AUC_{0-t}（1,011 ± 16 µg•day/mL）と一致した。ペグセタコプランのこれら 3 種類の分子量の見かけの V_z は約 58.8 ± 2.1～59.5 ± 1.8 mL/kg であり、［試験番号 13APK-001］で 7 mg/kg を単回皮下投与した時の見かけの V_z（約 52.0 ± 0.4 mL/kg）と同程度であった。本試験で評価したペグセタコプランの中間分子量のロットと同等の分子量を使用した［試験番号 13APK-001］のロットとの間の PK パラメータに有意差は確認されなかった。

ペグセタコプランの[^{3}H]標識体を使用したサルでの組織内放射能分布試験［試験番号 17MTX-001］でペグセタコプランは、皮下投与後に組織へ広範に分布することが示された。雄性サルに[^{3}H]ペグセタコプランの 7 mg/kg を単回皮下投与した時の血清中放射能の C_{max}（平均値）は、投与後 48 時間に確認された。その後、放射能は、投与後 504 時間（3 週間）まで徐々に低下した。測定した組織の大部分（37 組織中 19 組織）で放射能は、投与後 72 時間に最大となった。投与後 504 時間（3 週間）までに尿中に排泄された放射能の平均回収率は、44.55%であった。投与後の最初の 48 時間以内に回収された尿中放射能は、約 52.77%（投与量に対する割合）であり、約 80.11%が投与後の最初の 168 時間（1 週間）以内に回収された。

表 2.6.4.3-1 サルに単回又は反復静脈内投与及び皮下投与した時の PK パラメータ

Study Number	ROA	Formulation (Pegcetacoplan)	Regimen (Dose)	Dose (mg/kg)	PK Parameters						
					t_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (µg•day/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg•day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL or CL/F (mL/day/kg)	V_z or V_z/F (mL/kg)
13APK-001	IV	D5W	Single	7	0.1123 ± 0.1885	212.3 ± 20.6	1,185 ± 199	1,647 ± 346	7.810± 0.664	4.378 ± 0.913	48.77 ± 6.35
	SC		Single	7	3.67 ± 1.15	105.0 ± 5.3	1,011 ± 16	1,460 ± 75	7.530 ± 0.424	4.803 ± 0.242	52.08 ± 0.40
	SC		7 Consecutive Daily	7	7.33 ± 0.58	559.7 ± 53.3	5,287 ± 431	NA	8.667 (n=2)	NA	NA
16CATX-003	IV	D5W	2 Consecutive Daily 60-Minute Infusions	84	1.33 ± 0.00	1,807 ± 91	9,779	NA	6.68	NA	NA
		0.9% NaCl + 100 mmol/L Sodium Acetate Trihydrate, pH 5.0			1.33 ± 0.00	1,680 ± 40	9,774	NA	6.68	NA	NA
19CAPK-001	SC	D5W; 40.8 kDa	Single	7	2.67 ± 1.53	93.8 ± 9.70	963 ± 60	1,333 ± 41	7.92 ± 1.23	NC	59.4 ± 7.80
		D5W; 43.8 kDa			3.67 ± 0.58	93.1 ± 2.90	1,038 ± 23	1,633 ± 178	9.71 ± 1.38	NC	59.5 ± 1.79
		D5W; 48.8 kDa			2.67 ± 1.15	99.2 ± 2.50	971 ± 42	1,321 ± 88	7.71 ± 0.61	NC	58.8 ± 2.10

Abbreviations: F = bioavailability; IV = intravenous; NA = not applicable; NC = not calculated; ROA = route of administration; SC = subcutaneous.

Mean±SD or Mean

2.6.4.3.2 ウサギにおける反復投与試験

試験番号［13CATX003］、添付資料番号 4.2.3.2-2
試験番号［15CATX-003］、添付資料番号 4.2.3.2-4

28 日間皮下投与毒性試験［試験番号 13CATX003］では、雌雄の New Zealand White ウサギ（6 匹/雌雄/群）にペグセタコプランを 7、28 及び 140 mg/kg/日の用量で投与した。別途、対照物質（PEG40）を 112 mg/kg/日又は溶媒（5%ブドウ糖）を投与した［2.6.6.3.2 参照］。定常状態における C_{max} 及び AUC（試験終了時）の平均値を表 2.6.4.8-1 に示す。ペグセタコプランの全身曝露量は、7 mg/kg/日と 28 mg/kg/日の間は用量に比例したが、28 mg/kg/日と 140 mg/kg/日の間は用量比を下回った。1～28 日目までの反復投与によって曝露量が増加し、AUC_{0-24} に基づく平均蓄積率は 8.31～14.1 の範囲であった。本薬の曝露量に顕著な性差はみられなかった。

6 ヵ月間皮下投与毒性試験［試験番号 15CATX-003］では、雌雄の New Zealand White ウサギ（6 匹/雌雄/群）にペグセタコプランを 1、7 及び 28 mg/kg/日の用量で投与した［2.6.6.3.3 参照］。定常状態における C_{max} 及び AUC（試験終了時）の平均値を表 2.6.4.8-1 に示す。ペグセタコプランの全身曝露量（AUC_{0-t}）は、1 mg/kg/日と 28 mg/kg/日の間で用量比をわずかに下回って増加した。全投与群で 1 日目と比較して反復投与後の曝露量が増加し、1 日目を除き性差はみられなかった。全身曝露量は 28 日目までに定常状態に達したと考えられる。

2.6.4.3.3 サルにおける反復投与試験

試験番号［13CATX004］、添付資料番号 4.2.3.2-6
試験番号［15CATX-004］、添付資料番号 4.2.3.2-10
試験番号［18CATX-001］、添付資料番号 4.2.3.5-1

28 日間皮下投与毒性試験［試験番号 13CATX004］では、雌雄のカニクイザル（3 匹/雌雄/群）にペグセタコプランを 7、28 又は 140 mg/kg/日の用量で投与した［2.6.6.3.6 参照］。定常状態における C_{max} 及び AUC（試験終了時）の平均値を表 2.6.4.8-1 に示す。本薬の C_{max} は、1 日目は投与後 24 時間に認められ、28 日目は概して投与前又は投与後 8 時間に認められた。血清採取を投与後 28 日まで延長した 140 mg/kg/日群の回復性試験の動物では、血清中濃度が C_{max} 到達後に明瞭な単指数関数的に減少した。個々の動物の推定 t1/2 は 6.3～8.25 日の範囲であった。投与量が 7 mg/kg/日から 140 mg/kg/日に 20 倍増加したのに対し、1 日目の曝露量が約 12 倍、28 日目が約 4.7 倍の増加であったことから、平均 AUC_{0-24} の増加は概して用量比を下回った。平均 AUC_{0-24} に基づく本薬の曝露量は、1～28 日目の反復投与により増加し、曝露量に顕著な性差は観察されなかった。

9 ヵ月間皮下投与毒性試験［試験番号 15CATX-004］では、雌雄のカニクイザル（6 匹/雌雄/群）にペグセタコプランを 1、7 又は 28 mg/kg/日の用量で投与した［2.6.6.3.9 参照］。定常状態における C_{max} 及び AUC（試験終了時）の平均値を表 2.6.4.8-1 に示す。t_{max} は 1 日目の投与後 8～24 時間、28、91、180 及び 273 日目は投与前～投与後 24 時間に認められた。C_{max} は用量の増加と共に増加した。曝露量の増加は、1 日目は全用量でほぼ用量に比例したが、28、91、180 及

び 273 日目の曝露量の増加は用量比を下回った（用量にほぼ比例した 1 及び 7 mg/kg/日群を除く）。ペグセタコプランの曝露量は、1 日目と比べて反復投与後に増加した。28 日目と比べて 91、180 及び 273 日目には曝露量に差がみられず、28 日目までに定常状態に達したことが示唆された。曝露量に顕著な性差は観察されなかった。

拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験［試験番号 18CATX-001］では、妊娠カニクイザル（19 匹/群）にペグセタコプランを 7 及び 28 mg/kg/日の用量、又は溶媒（5%ブドウ糖、20 匹/群）を妊娠 20～22 日から分娩まで連日皮下投与した［2.6.6.7.3.1 参照］。定常状態における C_{max} 及び AUC（試験終了時）の平均値を表 2.6.4.8-1 に示す。ペグセタコプランを投与した母動物では、28 mg/kg/日群で妊娠 48 日に t_{max} の中央値が投与後 24 時間に観察された以外は、t_{max} の中央値は投与後 8 時間で観察された。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ に基づく妊娠 48 及び 111 日の全身曝露量は、用量比を下回って増加し蓄積はみられなかった。母動物の血清中濃度は時間と共に低下し、7 及び 28 mg/kg/日群で分娩後 14 及び 28 日まで測定可能であった。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 サルにおける放射性標識体の単回投与試験

試験番号［17MTX-001］、添付資料番号 4.2.2.2-2

雄性カニクイザルに[^{3}H]ペグセタコプラン（[^{3}H]バリンを使用して合成）の 7 mg/kg を単回皮下投与した時の投与後 8 時間から 21 日目の組織内放射能分布を定量的全身オートラジオグラフィーで検討した。結果を表 2.6.4.4-1 に示す。

放射能は、37 組織で測定され、大部分の組織（37 組織中の 19 組織）で投与後 72 時間に最大となった（LLOQ：約 153 ng eq./g 組織）。放射能は、脳（小脳、大脳、延髄及び脊髄を含む）、骨、脂肪（白色）、胃腸内容物及び視神経では検出されない又は定量限界未満（BLQ）であった。眼球及び盲腸内容物に放射能は、ほとんど検出されなかった。放射能は、投与後 8 時間の 25 組織で定量可能であり、投与後 21 日でも 19 組織で定量可能であった。血液中放射能は、いずれの時点でも組織よりも高かった。副腎、腎臓、肝臓、肺、脾臓及び皮下投与部位の放射能は、いずれの時点でも高かった。

表 2.6.4.4-1 サルに[^{3}H]ペグセタコプランを単回皮下投与した時の組織内放射能

Tissue	Concentration (ng eq./g)				
	8 h	72 h	168 h	336 h	504 h
Blood	3,904	4,166	2,529	1,467	787
Adrenal gland	1,593	2,783	1,449	943	264
Bone marrow	912	1,510	488	369	173
Brain	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye	169	NR	BLQ	BLQ	BLQ
Fat (brown)	938	381	603	518	NR
Fat (white)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney	2,225	3,058	1,270	938	558
Large intestine	699	1,059	621	367	162
Liver	1,850	1,900	1,396	966	552
Lung	2,576	2,928	1,369	1,023	606
Myocardium	969	1,087	658	680	435
Small intestine	909	1,143	605	444	266
Spleen	1,799	1,270	1,136	858	557
SC dose site[a]	494,866	10,633	BLQ	1,114	1,599

Abbreviations: BLQ = Below limit of quantitation (<153 ng eq./g); NR = Not represented (tissue not represented on section).

a) One or more samples above upper limit of quantification (>349,899 ng eq./g).

2.6.4.4.2 血漿タンパク結合及び血球中への移行

ペグセタコプランの血漿タンパク結合及び血球中への移行に関する試験は、実施していない。ペグセタコプランの C3 及び C3b に対する結合親和性は、それぞれ 15.6 及び 21.3 nmol/L であった。特に、ペグセタコプラン及び C3/C3b との間の結合化学量論値は 0.5 であり、ペグセタコプラン 1 分子に C3 又は C3b の 2 分子、各ペプチドドメインに 1 分子が結合できることを示している［2.6.2 参照］。また、ペグセタコプラン（直鎖の PEG 部位に結合した 2 個の環状ペプチド）の化学構造から、血球中へ移行する可能性は、低いと考えられる。

2.6.4.4.3 胎盤移行性試験

試験番号［17CATX-001］、添付資料番号 4.2.3.5.2-3

妊娠中の雌性カニクイザルの器官形成期［妊娠 20～50 日（GD20～50)］から妊娠中期（GD140）までペグセタコプランの 28 mg/kg/日又は 5%デキストロースを 1 日 1 回皮下投与（合計約 120 回）した。母動物の血清試料は、GD140 の 3 時点、胎児の血清試料は GD 141 の帝王切開後にそれぞれ採取した。血清中ペグセタコプラン濃度は、母動物に薬物投与後の全胎児でお

おむね定量可能であった。GD141 に検出された胎児の平均血清中濃度は、2.50 µg/mL（1.02～3.93 µg/mL）であり、母動物に投与したペグセタコプランは、低い濃度で胎盤に移行することが示された［母動物の平均 C_{max}（1,770 µg/mL）の 1%未満］。

2.6.4.5 代謝

ペグセタコプランの代謝試験は、実施していない。他の PEG 化ペプチド複合体及び PEG 化タンパク複合体と同様に、ペグセタコプランの代謝には主に異化経路が関与すると推定される［Hydery and Coppenrath, 2019］。サルにペクセタコプランの 84 mg/kg を連続 2 日間 60 分間静脈内投与した試験［試験番号 16CATX-003］では、2 回目の投与後 1 及び 2 週目の平均血清中ペグセタコプラン濃度は、それぞれ 2 日目に達した C_{max} の約 50 及び 20%であり、ペグセタコプランは、他の PEG 化ペプチドと同様に循環血中から緩やかに消失することが示された。ペグセタコプランのヒト肝細胞、肝 CYP 酵素及びトランスポータータンパク質を用いた *in vitro* 試験の結果については、薬物動態学的薬物相互作用（2.6.4.7 参照）に示した。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 サルにおける放射性標識体の単回投与試験

試験番号［17MTX-001］、添付資料番号 4.2.2.2-2

雄性カニクイザルに[^{3}H]ペグセタコプランの 7 mg/kg を単回皮下投与した時の放射能の主排泄経路は、尿中排泄であった。投与後 504 時間（3 週間）までの放射能の尿中回収率は、44.55%（平均値）であった。放射能は、尿中に回収された総放射能のうち約 52.77%が投与後の最初の 48 時までに回収され、尿中に回収された総放射能のうち約 80.11%が投与後の最初の 168 時間（1 週間）までに回収された。また、放射能の糞中排泄率は低かった（投与後 3 週間までに糞中に回収された総放射能は 4%未満）。

2.6.4.6.2 乳汁中排泄

試験番号［18CATX-001］、添付資料番号 4.2.3.5.3-1

サルの拡充型出生前及び出生後の発生試験で出生後日（PPD）7 及び 14 の母動物の左右乳腺から乳汁試料を採取した。母動物の血清中ペグセタコプラン濃度は、経時的に減少したものの、7 及び 28 mg/kg/日群の PPD14 及び 28 まで定量可能であり、経時的に減少した。母動物の PPD7 及び 14 での乳汁中ペグセタコプラン濃度はいずれの時点でも定量可能であった。乳汁中ペグセタコプラン濃度（平均値）は PPD7 の 7 mg/kg/日群では 231 ng/mL、28 mg/kg/日群では 434 ng/mL、PPD14 の 7 mg/kg/日群では 113 ng/mL、28 mg/kg/日群では 232 ng/mL であった。PPD14 の左又は右の乳腺での乳汁/血清中濃度比は、0.05～0.07%と 0.1%未満であったことか

ら、ペグセタコプランの乳汁中排泄は低いことが示された。また、出生時での血清中ペグセタコプラン濃度は LLOQ 未満であった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

試験番号［17COTX-001］、添付資料番号 4.2.2.4-2
試験番号［17COTX-003］、添付資料番号 4.2.2.4-1
試験番号［17COTX-002］、添付資料番号 4.2.2.4-3

ペグセタコプランの CYP 活性に対する誘導能及び阻害能を検討した試験、並びにヒト薬物トランスポーターの基質及び阻害能を検討した試験から、検討した濃度（最大 6 mg/mL）でペグセタコプランは、薬物相互作用を発現する可能性が低いことが示された。

ペグセタコプランは、検討した濃度（0.6～6 mg/mL）でヒト肝細胞の CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対して明らかな誘導作用は示さず、これらの CYP 基質である薬物の代謝を誘導する可能性が低いことを示した。また、ペグセタコプランは、検討した濃度（0.01～6 mg/mL）でヒト肝ミクロソームの CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 活性に対して直接的又は代謝依存的な阻害は示さなかったことから、これらの CYP 基質である薬物の代謝を阻害する可能性は低いと考えられた。

主な溶質キャリアトランスポーター及び ATP 結合カセットトランスポーターの基質及び阻害薬としてのペグセタコプランとヒト薬物トランスポーターの相互作用を評価する試験を実施した。その結果、ペグセタコプランは、検討した濃度（0.06 及び 0.6 mg/mL）で有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、P 糖タンパク質（P-gp）及び乳がん耐性タンパク（BCRP）の基質ではないこと、検討した濃度（0.6 及び 6 mg/mL）で OAT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP を阻害しないことが確認された。

2.6.4.8 考察及び結論

2.6.4.8.1 TK パラメータの比較

ウサギ及びサルの反復投与毒性試験で皮下投与した時の TK パラメータ［定常状態における C_{max} 及び AUC（試験終了時）］の平均値及びヒトの曝露量との比較を表 2.6.4.8-1 に示す。

表 2.6.4.8-1 ペグセタコプランを皮下投与したウサギ、サル及びヒトの平均全身曝露量（雌雄合算）の比較

Species	Study Number	Study Duration	Dose (mg/kg/day)	C_{max} [a] (µg/mL)	AUC_{0-24} [b] (µg•h/mL)	Ratio of animal to human exposure [c]	
						C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-24} (µg•h/mL)
Rabbit	15CATX-003	6 months	1	45	993	0.06	0.06
			7	310	6,980	0.46	0.45
			28	934	21,500	1.39	1.39
	13CATX 003	1 month	140 [d]	2,890	66,250	4.31	4.27
Monkey	15CATX-004	9 months	1	179	4,035	0.27	0.26
			7	**970**	**21,950**	**1.45**	**1.42**
			28	2,000	45,150	2.98	2.91
	13CATX 004	1 month	140 [d]	4,175	94,400	6.22	6.09
	18CATX-001	4 months [e] (Pre-postnatal)	**7**	**896**	**20,500**	**1.34**	**1.32**
			28	1,930	44,300	2.88	2.86
Human	APL2-302	A maximum of approximately 72 weeks	1,080 mg twice weekly	671 [f]	15,506 [g]	-	

Abbreviations: - = not applicable; GD = gestation day; NOAEL = no observed adverse effect level; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PopPK = population pharmacokinetics.

Bold text denotes NOAEL doses in animals.

a) C_{max} observed after final dose.
b) AUC_{0-24} observed after final dose; results flagged as less than 3 quantifiable concentrations postdose included in calculations.
c) Calculated from end-of-study data from animals dosed once daily and from Phase 3 data (including Study APL2-302 at Week 16 in PNH patients dosed 1,080 mg twice weekly).
d) Highest dose tested in repeat-dose toxicity studies.
e) Data on GD 111 (last timepoint in study with full sampling profile).
f) C_{max} at steady state estimated from PopPK analysis Module 5.3.3.5 (including data from Study APL2-302 at Week 16 in PNH patients dosed 1,080 mg twice weekly).
g) AUC_{0-24} at steady state estimated from PopPK analysis (including data from Study APL2-302 at Week 16 in PNH patients dosed 1,080 mg twice weekly); Estimated AUC_{week} at steady state (108,541 µg•h/mL) divided by 7 to obtain AUC_{0-24} exposure at steady state.

サルでの C_{max} 及び AUC（平均値）を 0.25～140 mg/kg/日の投与量範囲で検討した結果、0.25～7 mg/kg/日の投与量範囲では投与量に比例するものの、7 mg/kg/日以上では投与量増加の割合をわずかに下回って増加した（薬理活性を示す投与量：7 mg/kg/日以上）。ウサギと対照的にサルでの全身曝露量の平均値は、雄の方が雌よりもわずかに高かったが、毒性学的な意味はないと考えられた。サルに同用量を投与した際の全身曝露量は、ウサギよりも高かった。ウサギ及びサルにペグセタコプランを 3 mg/kg/日以下の投与量で投与した時の曝露量は、PNH 患者に 1,080 mg を週 2 回皮下投与した時の推定臨床曝露量（平均値）よりも低かったが、サルに 7、28 及び 140 mg/kg/日を投与した時の曝露量は、推定臨床曝露量（平均値）をそれぞれ 1.45、2.98 及び 6.22 倍上回った。

2.6.4.8.2 結論

サル（ヒトに関連した動物種）にペグセタコプランを皮下投与した時の吸収は、良好かつ広範であった（全身バイオアベイラビリティは 85%超と算出された）。ペグセタコプランは、循環血中よりも低い濃度で組織に広範に分布したが、脳では検出されず、眼球ではごくわずかに検出された。ペグセタコプランの PK は、典型的な PEG 化ペプチドと同様であり、ペプチドの活性部分と比較して全身の $t_{1/2}$ は長く、*in vivo* の CL は遅かった。循環血中でのペグセタコプランの CL は、他の PEG 化ペプチドと同様に遅く、単回皮下投与後は比較的長い $t_{1/2}$（約 7.5 日）と一致した。ペグセタコプランの主排泄経路は、尿中排泄であった。種々の分子量（40.8～48.8 kDa）のペグセタコプランを投与後の PK パラメータに有意差は認められなかった。これは PEG に特有の多分散性が PK に及ぼす影響が低いことを示した。ペグセタコプランは、サルで胎盤移行性及び乳汁中排泄が確認されたが、その量は、いずれもわずか（1%未満）であり、薬理学的な影響はないと考えられた。ヒト肝細胞、肝 CYP 酵素及びトランスポータータンパク質を用いた *in vitro* 試験でペグセタコプランは、臨床的な薬物相互作用が発現する可能性は低いことが示された。サル毒性試験でのペグセタコプランの全身曝露は、0.25～7 mg/kg/日の投与量範囲では投与量に比例するものの、7 mg/kg/日以上では投与量増加の割合をわずかに下回って増加したことから、高投与量では生体内に蓄積する可能性が考えられた。また、サルに 7 mg/kg/日以上を投与した時の平均全身曝露量は、PNH 患者の予定治療用量での推定平均曝露量を上回った。

2.6.4.9 図表

表は本文中に示した。

2.6.4.10 参考文献

Hydery T, Coppenrath VA. A comprehensive review of pegvaliase, an enzyme substitution therapy for the treatment of phenylketonuria. Drug Target Insights. 2019 Jun 21;13:1-8. doi: 10.1177/1177392819857089.

目次

2.6.5　薬物動態試験概要表....2
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表....2
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験....4
2.6.5.3　薬物動態試験：分析方法及びバリデーション報告書....9
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：単回投与....13
2.6.5.5　薬物動態試験：吸収：反復投与....16
2.6.5.6　薬物動態試験：分布....19
2.6.5.7　薬物動態試験：タンパク結合....22
2.6.5.8　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験....22
2.6.5.9　薬物動態試験：その他の分布試験....22
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*....22
2.6.5.11　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*....22
2.6.5.12　薬物動態試験：推定代謝経路....22
2.6.5.13　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害....23
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄....29
2.6.5.15　薬物動態試験：排泄：胆汁中....30
2.6.5.16　薬物動態試験：薬物相互作用....31
2.6.5.17　薬物動態試験：その他....33

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Overview			Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)		
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number (Evaluable/Reference)**	**CTD Document Number GLP Compliance (Yes/No)**
Absorption					
Pharmacokinetics and pharmacodynamics following two intermittent 1-hour intravenous infusions	Cynomolgus monkey	IV	[redacted] USA	16CATX-003 Evaluable	4.2.2.2-1 No
Pharmacokinetics, excretion, and tissue distribution of radioactivity following a single subcutaneous or intravitreal dose of [^{3}H]pegcetacoplan	Cynomolgus monkey	SC/IVT*	[redacted] USA	17MTX-001 Evaluable	4.2.2.2-2 No
Pharmacokinetics of pegcetacoplan following a single subcutaneous dose administration	Cynomolgus monkey	SC	[redacted] USA	19CAPK-001 Evaluable	4.2.2.2-3 No
Intravenous and subcutaneous administration of pegcetacoplan in female cynomolgus monkeys followed by serum sample collection for analysis	Cynomolgus monkey	SC/IV	[redacted] USA	13APK-001 Evaluable	4.2.2.2-4 No
Distribution					
Pharmacokinetics, excretion, and tissue distribution of radioactivity following a single subcutaneous or intravitreal dose of [^{3}H]pegcetacoplan	Cynomolgus monkey	SC/IVT*	[redacted] USA	17MTX-001 Evaluable	4.2.2.2-2 No
Metabolism					
Evaluation of inhibitory potential towards human	Human liver	*In vitro*	[redacted]	17COTX-003	4.2.2.4-1

hepatic microsomal cytochrome P450 enzymes	microsomes		[redacted] USA	Evaluable	No
Evaluation of cytochrome P450 induction potential using human hepatocytes	Cryopreserved human hepatocytes	*In vitro*	[redacted] USA	17COTX-001 Evaluable	4.2.2.4-2 No
Excretion					
Pharmacokinetics, excretion, and tissue distribution of radioactivity following a single subcutaneous or intravitreal dose of [^{3}H]pegcetacoplan	Cynomolgus monkey	SC/IVT*	[redacted] USA	17MTX-001 Evaluable	4.2.2.2-2 No
Pharmacokinetic drug interactions					
Evaluation of pegcetacoplan as a substrate and inhibitor of a panel of human drug transporters	Human drug transporters	*In vitro*	[redacted] USA	17COTX-002 Evaluable	4.2.2.4-3 No

*: IVT method validation was undertaken within this document although this aspect is considered not to be a part of this submission.

Abbreviations: [redacted] = [redacted]; CTD = common technical document; IV = intravenous; IVT = intravitreal; GLP = Good Laboratory Practice; SC = subcutaneous.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

（1） 血清又は乳汁中濃度測定

Species/Sample Matrix	Analyte	Calibration Range	Type of Assay	Method Utilized	Noteworthy Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance (Evaluable/Reference)	Study Number
Rabbit/Serum	Pegcetacoplan	0.500 - 50.0 µg/mL	LC-MS/MS	Bioanalytical validation	Validated method with QCs Precision (%CV) ≤15% (≤20% LLOQ) and accuracy ±15% (±20% LLOQ)	No Evaluable	ARAPL2C
Rabbit/Serum	Pegcetacoplan	0.500 - 50.0 µg/mL	LC-MS/MS	Bioanalytical method	-	No Reference	BPAPL2C
Monkey/Serum	Pegcetacoplan	0.500 - 50.0 µg/mL	LC-MS/MS	Bioanalytical Method	-	No Reference	BPAPL2A
Monkey/Serum	Pegcetacoplan	1.00 – 100 µg/mL	LC-MS/MS	Bioanalytical validation	Validated method with QCs Precision (%CV) ≤15% (≤20% LLOQ) and accuracy ±15% (±20% LLOQ)	No Evaluable	ARAPL2D
Monkey/Serum	Pegcetacoplan	1.00 – 100 µg/mL	LC-MS/MS	Bioanalytical method	-	No Reference	BPAPL2D
Monkey/Breast milk	Pegcetacoplan	5.00 – 1000 ng/mL	LC-MS/MS	Bioanalytical method	-	No Reference	8378-758
Abbreviations: %CV = % coefficient of variation; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control; - = no noteworthy findings.							

（2） 投与液中濃度測定

Species/Sample Matrix	Analyte	Calibration Range	Type of Assay	Method Utilized	Noteworthy Findings	GLP Compliance (Evaluable/Reference)	Study Number
5% Dextrose dose formulations	Pegcetacoplan	3.0 – 100 mg/mL	HPLC-UV	Formulation method [1944-014-A-02/V0008583-4] Formulation validation [1944-014]	The method is suitable to determine the concentration of pegcetacoplan in 5% dextrose at concentrations ranging from 3.0 - 100 mg/mL. LOQ of the method is 1.0 mg/mL. Sample stability is 93 days frozen (-15°C - -25°C and -70°C - -90°C) and 43 hours at ambient temperature.	Yes Evaluable	13CATX003 13CATX004 13BTX-001 13BTX-002 13BTX-003
5% Dextrose dose formulations	Pegcetacoplan	0.075 - 1.00 mg/mL	HPLC-UV	Formulation method [1944-033-A-04/V0008818-4] Formulation validation [1944-033]	The method is suitable to determine the concentration of pegcetacoplan in 5% dextrose at concentrations ranging from 0.075 - 1.00 mg/mL. The estimated LOD of the method is 0.013 mg/mL. Sample stability is 67 days frozen (-70°C - -90°C) and 168 hours at ambient temperature.	Yes Evaluable	14CATX001 14CATX002

Species/Sample Matrix	Analyte	Calibration Range	Type of Assay	Method Utilized	Noteworthy Findings	GLP Compliance (Evaluable/Reference)	Study Number
5% Dextrose dose formulations	Pegcetacoplan	0.04 - 4.8 mg/mL	HPLC-UV	Formulation method [APL-C0001-GTM0001.01] [APL-C0001-GTM0001.02] [APL-C0001-GTM0001.04] [APL-C0001-GTM0001.05] [APL-C0001-GTM0001.07] Formulation validation [APL-C0001-GMR0001.00]	LOQ is 1% of assay concentration. Reference standard solution and sample-in-diluent solution are stable for up to five days at 5°C.	No Evaluable	14CATX-005 15CATX-003 15CATX-004 14BTX-001 15MTX-001 15MTX-002 17CATX-001 18CATX-001

Species/Sample Matrix	Analyte	Calibration Range	Type of Assay	Method Utilized	Noteworthy Findings	GLP Compliance (Evaluable/Reference)	Study Number
10 mmol/L sodium acetate buffer, 4.1% sorbitol, pH 5.0	Pegcetacoplan	4.0 - 6.0 mg/mL	HPLC-UV	Formulation method [APL-C0001-GTM0011.00] [APL-C0001-GTM0011.06] Formulation validation [APL-C0001-GMR0134.00][APL-C0001-GMR0134.01]	LOQ is 0.2% of assay concentration (0.010 mg/mL). Reference standard solution is stable for 240 hours and sample-in-diluent solution are stable for 144 hours at 5°C.	No Evaluable	19BTX-001 19CATX-003
5% Dextrose dose formulations	Pegcetacoplan	1.0 - 3.5 mg/mL	HPLC-UV	Formulation method [AL-PMP-0005] Formulation validation [AF62SZ.GTCHEM.BTL]	ELOQ is 1.0 mg/mL. Reference standard solution is stable for the duration of the run in the autosampler.	No Evaluable Yes Evaluable	19BTX-002

Species/Sample Matrix	Analyte	Calibration Range	Type of Assay	Method Utilized	Noteworthy Findings	GLP Compliance (Evaluable/Reference)	Study Number
5% Dextrose dose formulations	APi1603	10 – 60 µg/mL	HPLC-UV	Formulation method [AL-PMP-0005] Formulation validation [AF67HP.GTCHEM.BTL]	ELOQ is 10 µg/mL. Reference standard solution is stable for the duration of the run in the autosampler.	No Evaluable Yes Evaluable	19BTX-003
Abbreviations: GLP = Good Laboratory Practice; HPLC = high performance liquid chromatography; ELOQ = experimental limit of quantitation; LOQ = limit of quantitation; LOD = limit of detection; UV = ultra-violet.							

2.6.5.3 薬物動態試験：分析方法及びバリデーション報告書

Method validation report for the determination of APL-2 in rabbit serum using LC-MS/MS		**Analyte:** Pegcetacoplan (APL-2)
		Study No.: ARAPL2C
		CTD Document Number: 4.2.2.1-1
		Validation Schedule: From [redacted], 20[redacted] to [redacted], 20[redacted]
Matrix	Rabbit serum	**Sample volume:** 50 µL
Pretreatment Method	Protein precipitation by adding acetonitrile	
Analytical Method	LC-MS/MS [BPAPL2C]	
Analyte	Pegcetacoplan	
IS	d_{22}-APL-2	
Dynamic Range	0.500 - 50.0 µg/mL	
LLOQ	0.500 µg/mL	
Regression	Quadratic regression	
Weighting Factor	$1/x^2$	
Linearity	$R^2 \geq 0.98$	
QC Concentration	0.500, 1.50, 15.0 and 40.0 µg/mL	
Within-run Accuracy Range (%DEV)	0.500% to 3.78% (5.93% at the LLOQ) Intra-assay accuracy values were within ±15% deviation from the nominal concentration (±20% at the LLOQ).	
Within-run Precision Range (%CV)	≤6.95% (5.67% at the LLOQ) Inter-assay precision values were ≤15% (≤20% at the LLOQ).	

Method validation report for the determination of APL-2 in rabbit serum using LC-MS/MS	**Analyte:** Pegcetacoplan (APL-2)
	Study No.: ARAPL2C
	CTD Document Number: 4.2.2.1-1
	Validation Schedule: From [redacted], 20[redacted] to [redacted], 20[redacted]
Stability	Room temperature matrix stability was established for up to 28 hours. Freeze/thaw matrix stability was established for up to three freeze/thaw cycles for samples stored at -20°C and -70°C. Room temperature extract stability was established for up to 77 hours. Refrigerated extract stability was established for up to 73 hours. Long-term (freezer) matrix storage stability was established for up to 236 days at -70°C storage.
Carryover (%)	Significant injector carryover (>20% of the mean peak response of the LLOQ standards) was observed for the analyte in the extracted blank samples injected immediately following the high calibration standard in several of the primary validation batches. Per a carryover impact assessment, there was no significant impact on sample concentrations for any run as a result of injector carryover. Due to the presence of analyte carryover, a precaution was added to the method to use extra matrix blank samples in the injection sequence to protect samples from the effects of carryover. Significant injector carryover (>5% of the mean peak response of the Bl/IS samples) was not observed for the internal standard.
Abbreviations: Bl = blank; %CV = % coefficient of variation; CTD = common technical document; %DEV = % deviation; IS = internal standard; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control.	

Method validation report for the determination of APL-2 in cynomolgus monkey serum using LC-MS/MS		**Analyte:** Pegcetacoplan (APL-2)
		Study No.: ARAPL2D
		CTD Document Number: 4.2.2.1-4
		Validation Schedule: From [redacted], 20[redacted] to [redacted], 20[redacted]
Matrix	Monkey serum	**Sample volume:** 50 µL
Pretreatment Method	Protein precipitation by adding acetonitrile	
Analytical Method	LC-MS/MS [BPAPL2D]	
Analyte	Pegcetacoplan	
IS	d_{22}-APL-2	
Dynamic Range	1.00 - 100 µg/mL	
LLOQ	1.00 µg/mL	
Regression	Quadratic regression	
Weighting Factor	$1/x^2$	
Linearity	$R^2 \geq 0.98$	
QC Concentration	1.00, 3.00, 30.0 and 80.0 µg/mL	
Within-run Accuracy Range (%DEV)	-1.83% to 1.33% (2.53% at the LLOQ) Intra-assay accuracy values were within ±15% deviation from the nominal concentration (±20% at the LLOQ).	
Within-run Precision Range (%CV)	≤2.63% (3.00% at the LLOQ) Inter-assay precision values were ≤15% (≤20% at the LLOQ).	
Stability	Short-term matrix stability was established for up to 23 hours at room temperature. Freeze/thaw matrix stability was established for up to three freeze/thaw cycles for samples stored at -20°C and -70°C. Room temperature extract stability was established for up to 80 hours. Refrigerated extract stability was established for up to 76 hours. Long-term (freezer) matrix storage stability was established for up to 182 days at -70°C storage.	

Method validation report for the determination of APL-2 in cynomolgus monkey serum using LC-MS/MS		**Analyte:** Pegcetacoplan (APL-2)
		Study No.: ARAPL2D
		CTD Document Number: 4.2.2.1-4
		Validation Schedule: From [redacted], 20[redacted] to [redacted], 20[redacted]
Carryover (%)	Significant injector carryover (>20% of the mean peak response of the LLOQ standards) was observed for the analyte in the extracted blank samples injected immediately following the high calibration standard in all validation runs. Per a carryover impact assessment, there was no significant impact on sample concentrations for any run as a result of injector carryover. Due to the presence of analyte carryover, a precaution was added to the method to use extra matrix blank samples in the injection sequence to protect samples from the effects of carryover. Significant injector carryover (>5% of the mean peak response of the Bl/IS samples) was not observed for the internal standard.	
Abbreviations: Bl = blank; %CV = % coefficient of variation; CTD = common technical document; %DEV = % deviation; IS = internal standard; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control.		

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：単回投与

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of APL-2 following two intermittent 1-hour intravenous infusions in female cynomolgus monkeys (16CATX-003); Pharmacokinetics, excretion, and tissue distribution of radioactivity in male cynomolgus monkeys administered a single subcutaneous or intravitreal dose of [^{3}H]pegcetacoplan (17MTX-001)		**Analyte:** Pegcetacoplan (APL-2) **CTD Document Number:** 4.2.2.2-1, 4.2.2.2-2	
Study No.:	16CATX-003**	16CATX-003**	17MTX-001
Species:	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey
Gender (M/F)/Number of Animals:	F/3	F/3	M/3
Feeding Condition:	Not fasted	Not fasted	Not fasted
Vehicle/Formulation:	5% Dextrose, USP	0.9% NaCl + 0.1 mol/L sodium acetate trihydrate (pH 5.0)	5% Dextrose, USP
Method of Administration:	IV (60 minutes infusion)	IV (60 minutes infusion)	SC
Dose (mg/kg):	84	84	7
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):	Serum	Serum	Serum
Analyte:	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan	[^{3}H]pegcetacoplan
Assay:	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LSC
PK Parameters:	C_{max} = 1,460 µg/mL, t_{max} = 2 h*	C_{max} = 1,333 µg/mL, t_{max} = 2 h*	C_{max} = 41,700 ng eq./g, t_{max} = 48 h

* = time after the end of the infusion;

** = PK samples were obtained at Pre-dose, 2, and 8 hours after the end of dosing on Day 1. Pre-dose, 8 and 24 hours after the end of dosing on Day 2. Additional samples were collected on Days 5, 7, 9, 11, 13, and 15 (at approximately the same time as the end of dosing on Day 2). Only Day 1 PK parameters are detailed here.

Abbreviations: C_{max} = maximum observed concentration occurring at t_{max}; CTD = common technical document; F = female; h = hours; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LSC = liquid scintillation counting; M = male; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; t_{max} = time of maximum observed concentration; USP = United States Pharmacopeia.

An assessment of the pharmacokinetics of APL-2 following a single subcutaneous dose administration to male cynomolgus monkeys	**Test Article:** Pegcetacoplan (APL-2)
	CTD Document Number: 4.2.2.2-3
	Study No.: 19CAPK-001

Type of Study: The objective of this study was to assess the pharmacokinetics of different lots of pegcetacoplan with varying molecular weights when administered as a single subcutaneous dose to male cynomolgus monkeys.

Method: Nine naïve male cynomolgus monkeys were allocated to three dose groups, and pegcetacoplan was administered as a subcutaneous injection at interscapular area at the target dose levels detailed within the study design below. For all animals, serial blood samples were collected from each animal pre-dose and at 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 168 and 360 hours post-dose.

Study Design:

Group	Number of Animals and Sex	Test Article	Dose Level	Vehicle
1	3M	Pegcetacoplan (40.8 kDa, Lot No. 原薬ロットH*)	7 mg/kg	5% Dextrose in Water
2	3M	Pegcetacoplan (43.8 kDa, Lot No. 原薬ロットI*)		
3	3M	Pegcetacoplan (48.8 kDa, Lot No. 原薬ロットJ*)		

Tabulated Results:

Summary table of pegcetacoplan non-compartmental analysis PK parameters in cynomolgus monkeys following a single subcutaneous dose of 7 mg/kg

Pegcetacoplan MW	40.8 kDa			43.8 kDa			48.8 kDa		
PK Parameter	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**
$t_{1/2}$ (h)	190	29.4	3	233	33.2	3	185	14.7	3
t_{max} (h)	64.0	36.7	3	88.0	13.9	3	64.0	27.7	3
C_{max} (µg/mL)	93.8	9.70	3	93.1	2.90	3	99.2	2.50	3
AUC_t (µg•h/mL)	23,100	1,440	3	24,900	550	3	23,300	1,010	3
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	32,000	979	3	39,200	4,270	3	31,700	2,100	3

Mean PK profiles were similar between the three different lots of pegcetacoplan administered via SC. This demonstrates that there were no differences in the PK of pegcetacoplan lots with different molecular weights when administered to male cynomolgus monkeys as a single subcutaneous injection.

＊新薬承認情報提供時に置換

An assessment of the pharmacokinetics of APL-2 following a single subcutaneous dose administration to male cynomolgus monkeys	**Test Article:** Pegcetacoplan (APL-2)
	CTD Document Number : 4.2.2.2-3
	Study No.: 19CAPK-001
Additional Information: Abbreviations: AUC_t = area under the concentration-time curve from the time of dosing to the time of last drug detected; C_{max} = maximum observed concentration occurring at t_{max}; CTD = common technical document; M = male; MW = molecular weight; N = number of animals; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; t_{max} = time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.	

2.6.5.5 薬物動態試験：吸収：反復投与

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of APL-2 following two intermittent 1-hour intravenous infusions in female cynomolgus monkeys	**Analyte:** Pegcetacoplan (APL-2) **CTD Document Number:** 4.2.2.2-1	
Study No.:	16CATX-003	16CATX-003
Species:	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey
Gender (M/F)/Number of Animals:	F/3	F/3
Feeding Condition:	Not fasted	Not fasted
Vehicle/Formulation:	5% Dextrose, USP	0.9% NaCl + 0.1 mol/L sodium acetate trihydrate (pH 5.0)
Method of Administration:	IV (60 minutes infusion)	IV (60 minutes infusion)
Dose (mg/kg):	84	84
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):	Serum	Serum
Analyte:	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan
Assay:	LC-MS/MS	LC-MS/MS
PK Parameters:**	C_{max} = 1,807 µg/mL, t_{max} = 8 h* (Day 2)	C_{max} = 1,680 µg/mL, t_{max} = 8 h* (Day 2)

* = time after the end of the infusion

** = PK samples were obtained at Pre-dose, 2, and 8 hours after the end of dosing on Day 1. Pre-dose, 8 and 24 hours after the end of dosing on Day 2. Additional samples were collected on Days 5, 7, 9, 11, 13, and 15 (at approximately the same time as the end of dosing on Day 2). PK parameters obtained following the second dose administration are detailed here.

Abbreviations: C_{max} = maximum observed concentration occurring at t_{max}; CTD = common technical document; F = female; h = hours; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed concentration; USP = United States Pharmacopeia.

Dosing of APL-2 via intravenous and subcutaneous administration in female cynomolgus monkeys followed by serum sample collection for analysis by the sponsor	**Test Article:** Pegcetacoplan (APL-2)
	CTD Document Number: 4.2.2.2-4
	Study No.: 13APK-001

Type of Study: The objective of this study was to dose the test compound pegcetacoplan via intravenous (one day dose), subcutaneous (one day dose), or subcutaneous (7 day daily dosing) administration into non-naïve female cynomolgus monkeys followed by serum sample collection for analysis by the Sponsor ~ dosing and sampling only (non-GLP).

Method: Nine non-naïve female cynomolgus monkeys were allocated to three dose groups, and pegcetacoplan was administered by either intravenously at time 0 on appropriate day, subcutaneously at time 0 (one day dose) or subcutaneously (7 day daily dosing). The target dose levels detailed within the study design below. For all animals, serial blood samples were collected from each animal Day 1: Pre-dose, 5, 15, 30 minutes, 1, 4, and 8 hours, Day 2-9: Time 0, Day 15: Final sample based on Day 1 dosing.

Study Design:

Group	Number of Animals and Sex	Test Article	Dosing Regimen	Dose Level	Vehicle
1	3F	Pegcetacoplan	IV (single dose on Day 1)	7 mg/kg	5% Dextrose in Water
2	3F	Pegcetacoplan	SC (7 day daily dosing)		
3	3F	Pegcetacoplan	SC (single dose on Day 1)		

Tabulated Results:

Summary table of pegcetacoplan non-compartmental analysis PK parameters in cynomolgus monkeys

Dosing Regimen:	IV (single dose on Day 1)	SC (7 day daily dosing)	SC (single dose on Day 1)
PK Parameter: Mean ± SD			
$t_{1/2}$ (day)	7.810 ± 0.664	8.667[a]	7.530 ± 0.424
t_{max} (day)	0.1123 ± 0.1885	7.33 ± 0.58	3.67 ± 1.15
C_{max} (µg/mL)	212.3 ± 20.6	559.7 ± 53.3	105.0 ± 5.3
AUC_t (µg•day/mL)	1,185 ± 199	5,287 ± 431	1,011 ± 16

Dosing of APL-2 via intravenous and subcutaneous administration in female cynomolgus monkeys followed by serum sample collection for analysis by the sponsor			**Test Article:** Pegcetacoplan (APL-2) **CTD Document Number:** 4.2.2.2-4 **Study No.:** 13APK-001
Tabulated Results: **Summary table of pegcetacoplan non-compartmental analysis PK parameters in cynomolgus monkeys**			
Dosing Regimen:	IV (single dose on Day 1)	SC (7 day daily dosing)	SC (single dose on Day 1)
PK Parameter: Mean ± SD			
$AUC_{0-\infty}$ (µg•day/mL)	1,647 ± 346	N/A	1,460 ± 75
CL (mL/day/kg)	4.378 ± 0.913	N/A	4.803 ± 0.242
V_z (mL/kg)	48.77 ± 6.35	N/A	52.08 ± 0.40
Pegcetacoplan bioavailability after SC administration in female cynomolgus monkeys was determined to be 90%. However there were only three animals per group and the fraction extrapolated of the $AUC_{0-\infty}$ was >20% for all these animals, so that there is uncertainty in the bioavailability estimate.			
Additional Information: a) Not enough points to determine the terminal elimination slope (< 3) Abbreviations: AUC_t = area under the concentration-time curve from the time of dosing to the time of last drug detected; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from the time of dosing to time infinity; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration occurring at t_{max}; CTD = common technical document; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; N/A = not applicable; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; t_{max} = time of maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_z = apparent volume of distribution.			

2.6.5.6 薬物動態試験：分布

Pharmacokinetics, excretion, and tissue distribution of radioactivity in male cynomolgus monkeys administered a single subcutaneous or intravitreal dose of [^{3}H]pegcetacoplan					**Analyte:** Pegcetacoplan (APL-2) **CTD Document Number:** 4.2.2.2-2 **Study No.:** 17MTX-001
Species:	Cynomolgus monkey				
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/5 (1 per time point)				
Feeding Condition:	Not fasted				
Vehicle/Formulation:	5% Dextrose, USP				
Method of Administration:	SC				
Dose (mg/kg):	7				
Radionuclide:	[^{3}H]pegcetacoplan				
Specific Activity:	500 µCi/kg (18.5 MBq)				
Sampling Time:	8 h, 72 h, 168 h, 336 h and 504 h post-dose				
Tissues/Organs	**Individual QWBA Concentration Values (ng eq./g)**				
	8 h	72 h	168 h	336 h	504 h
Serum	40,489	39,114	23,888	14,650	5,851
Blood	3,904	4,166	2,529	1,467	787
Adrenal gland	1,593	2,783	1,449	943	264
Bone marrow	912	1,510	488	369	173
Brain	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fat (Brown)	938	381	603	518	NR
Heart (myocardium)	969	1,087	658	680	435
Kidneys	2,225	3,058	1,270	938	558
Large intestine	699	1,059	621	367	162

Pharmacokinetics, excretion, and tissue distribution of radioactivity in male cynomolgus monkeys administered a single subcutaneous or intravitreal dose of [^{3}H]pegcetacoplan					**Analyte:** Pegcetacoplan (APL-2) **CTD Document Number:** 4.2.2.2-2 **Study No.:** 17MTX-001
Species:	Cynomolgus monkey				
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/5 (1 per time point)				
Feeding Condition:	Not fasted				
Vehicle/Formulation:	5% Dextrose, USP				
Method of Administration:	SC				
Dose (mg/kg):	7				
Radionuclide:	[^{3}H]pegcetacoplan				
Specific Activity:	500 µCi/kg (18.5 MBq)				
Sampling Time:	8 h, 72 h, 168 h, 336 h and 504 h post-dose				
Tissues/Organs	**Individual QWBA Concentration Values (ng eq./g)**				
	8 h	72 h	168 h	336 h	504 h
Liver	1,850	1,900	1,396	966	552
Lungs	2,576	2,928	1,369	1,023	606
Pancreas	1,513	1,262	766	548	282
Spleen	1,799	1,270	1,136	858	557
SC dose site [a]	494,866	10,633	BLQ	1,114	1,599
Urine	30,303	2,616	BLQ	BLQ	BLQ

Pharmacokinetics, excretion, and tissue distribution of radioactivity in male cynomolgus monkeys administered a single subcutaneous or intravitreal dose of [^{3}H]pegcetacoplan	**Analyte:** Pegcetacoplan (APL-2)
	CTD Document Number: 4.2.2.2-2
	Study No.: 17MTX-001
Additional Information: Male monkeys receiving a subcutaneous dose of approximately 7.0 mg/kg [^{3}H]pegcetacoplan, the mean peak concentration of radioactivity or t_{max} in serum was observed at 48 hours post-dose. The peak concentration or C_{max} was 41,700.00 ± 5,759.26 ng eq./g. The C_{max} was followed by a steady gradual decline through 504 hours (three weeks) post-dose. The C_{max} for distribution was observed at 72 hours for the majority of tissues (19 of 37 tissues analyzed).	
a) One or more samples above the upper limit of quantitation (>349,899 ng eq./g), Source: Adopted from Appendix I. Abbreviations: C_{max} = maximum observed concentration occurring at t_{max}; CTD = common technical document; t_{max} = time of maximum observed concentration; BLQ = below limit of quantitation (<153 ng eq./g for SC); M = male; NR = not represented (tissue not represented on section); QWBA = quantitative whole body autoradiography; SC = subcutaneous; USP = United States Pharmacopeia.	

2.6.5.7 薬物動態試験：タンパク結合

タンパク結合試験は実施しなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

妊娠又は授乳動物における試験は実施しなかった。妊娠中の動物のトキシコキネティクスは、［試験番号 17CATX-001］及び添付資料番号 4.2.3.5.2-3 に、授乳中の動物のトキシコキネティクスは、［試験番号 18CATX-001］及び添付資料番号 4.2.3.5.3-1 に記載した。これらのデータは［2.6.7］に示した。

2.6.5.9 薬物動態試験：その他の分布試験

その他の分布試験は実施しなかった。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

In vivo 代謝試験は実施しなかった。

2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

In vitro 代謝試験は実施しなかった。

2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路

推定代謝経路の試験は実施しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

Evaluation of inhibitory potential of APL-2 towards human hepatic microsomal cytochrome P450 enzyme				**Test Article:** Pegcetacoplan (APL-2)	
				CTD Document Number: 4.2.2.4-1	
				Study No.: 17COTX-003	
Test System:	Characterized and pooled HLM from 150 individuals (79 males and 71 females)				
Concentration of Test Article:	0.0100, 0.0249, 0.0622, 0.155, 0.387, 0.965, 2.41, 6.00 mg/mL				
Positive Control Inhibitors:	Direct Inhibition: Fluvoxamine (0.5 µmol/L); Orphenadrine (600 µmol/L); Montelukast (0.1 µmol/L); Sulfaphenazole (3 µmol/L); Nootkatone (20 µmol/L); Quinidine (0.3 µmol/L); Midazolam/Ketoconazole (0.1 µmol/L); Testosterone/Ketoconazole (0.2 µmol/L) Metabolism Dependent Inhibition: Furafylline (3 µmol/L); Thiotepa (20 µmol/L); GEM (40 µmol/L); Tienilic acid (10 µmol/L); Esomeprazole (8 µmol/L); Paroxetine (2 µmol/L); Troleandomycin (10 µmol/L); Erythromycin (100 µmol/L)				
Assay Method:	UPLC-MS/MS				
CYP Isozyme	**Probe Substrate**				
	Name	**Concentration (µmol/L)**	**Incubation Time (min)**	**Direct Inhibition**	**Metabolism-Dependent Inhibition**
CYP1A2	Phenacetin	110	10	Not observed*	Unlikely**
CYP2B6	Bupropion	120	10	Not observed*	Not observed*
CYP2C8	Amodiaquine	1.5	10	Not observed*	Not observed*
CYP2C9	Tolbutamide	340	10	Not observed*	Not observed*
CYP2C19	*S*-Mephenytoin	50	10	Not observed*	Not observed*
CYP2D6	Dextromethorphan	10	10	Not observed*	Not observed*
CYP3A4/5-M	Midazolam	1.5	5	Not observed*	Not observed*
CYP3A4/5-T	Testosterone	65	5	Not observed*	Not observed*

Evaluation of inhibitory potential of APL-2 towards human hepatic microsomal cytochrome P450 enzyme	**Test Article:** Pegcetacoplan (APL-2)
	CTD Document Number: 4.2.2.4-1
	Study No.: 17COTX-003

CYP3A4/5-M Midazolam used as the substrate of CYP3A4/5, CYP3A4/5-T Testosterone used as the substrate of CYP3A4/5

Source: Adopted from Experimental design and Table 1.

*: No cases observed with ≥50% inhibition of the CYP enzymes tested and therefore, no IC_{50} values were calculated.

**: The change in activity was not concentration-dependent; therefore, the lower activities were likely due to experimental variations but not intrinsic inhibition by Pegcetacoplan.

Abbreviations: CTD = common technical document; CYP = cytochrome P450; GEM = Gemfibrozil-1-O-β-glucuronide; HLM = human liver microsomes; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; min = minute; UPLC-MS/MS = ultra-high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

Evaluation of cytochrome P450 induction following exposure of primary cultures of human hepatocytes to APL-2	**Test Article:** Pegcetacoplan (APL-2) **CTD Document Number:** 4.2.2.4-2 **Study No.:** 17COTX-001

Test System: Cryopreserved human hepatocytes from three individual donors (one male and two females)

Method: The hepatocyte cultures were dosed with 100 µL aliquots of warmed sWEM fortified with pegcetacoplan stock solutions to achieve final concentrations of 0.6, 2, and 6 mg/mL for both gene expression and enzyme activity. Testing was performed in triplicate. All treatments were removed from hepatocyte cultures after 72 ± 2 hours of exposure and replaced with 0.1 mL of warmed culture medium containing the appropriate probe substrates. At the end of the incubation period, RNA was harvested using mRNA Catcher Plus Kit and cDNA was generated using Taqman Reverse Transcription Reagents. The relative levels of mRNA for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 were determined by Real Time PCR using TaqMan 7900HT, TaqMan Fast Advanced Master Mix, and enzyme-specific probes. The level of each CYP mRNA was normalized to the mRNA of the endogenous control in each sample.

	Compound	**Concentration (mg/mL)**	**Donor 1 (Male)**			**Donor 2 (Female)**			**Donor 3 (Female)**		
			mRNA			**mRNA**			**mRNA**		
			Mean ΔC_T	Fold [b]	% of +ve	Mean ΔC_T	Fold [b]	% of +ve	Mean ΔC_T	Fold [b]	% of +ve
Effect on CYP1A2	Pegcetacoplan	0.6	5.71	1.21	3.56	4.45	1.84	6.73	7.45	0.950	1.15
		2	5.64	1.28	3.76	4.66	1.59	5.81	7.46	0.941	1.14
		6	5.03	1.95	5.72	4.78	1.46	5.35	6.98	1.31	1.60
	Flumazenil	20 µmol/L	4.49	3.18	-	3.61	3.41	-	6.00	2.19	-
	Omeprazole	50 µmol/L	1.07	34.1	-	0.608	27.4	-	0.763	82.3	-

Evaluation of cytochrome P450 induction following exposure of primary cultures of human hepatocytes to APL-2											**Test Article:** Pegcetacoplan (APL-2) **CTD Document Number:** 4.2.2.4-2 **Study No.:** 17COTX-001
	Compound	**Concentration (mg/mL)**	**Donor 1 (Male)**			**Donor 2 (Female)**			**Donor 3 (Female)**		
			mRNA			**mRNA**			**mRNA**		
			Mean ΔC_T	Fold [b]	% of +ve	Mean ΔC_T	Fold [b]	% of +ve	Mean ΔC_T	Fold [b]	% of +ve
Effect on CYP2B6	Pegcetacoplan	0.6	5.78	1.46	7.10	5.64	2.76	7.24	8.15	1.33	2.50
		2	6.05	1.22	5.92	5.49	3.05	8.02	7.92	1.56	2.94
		6	5.81	1.43	6.96	5.58	2.86	7.52	8.09	1.38	2.61
	Flumazenil	20 µmol/L	4.35	2.81	-	3.80	5.33	-	7.44	1.98	-
	Phenobarbital	1000 µmol/L	1.48	20.6	-	0.957	38.1	-	2.69	53.1	-
Effect on CYP3A4	Pegcetacoplan	0.6	1.58	1.46	11.8	1.30	2.98	25.1	1.95	1.49	10.0
		2	1.53	1.52	12.3	1.43	2.73	23.0	1.82	1.62	10.9
		6	2.06	1.05	8.51	1.84	2.04	17.2	2.35	1.13	7.58
	Flumazenil	20 µmol/L	0.955	1.70	-	0.732	2.02	-	1.24	1.22	-
	Rifampicin	20 µmol/L	-1.90	12.3	-	-1.82	11.9	-	-2.37	14.8	-

Evaluation of cytochrome P450 induction following exposure of primary cultures of human hepatocytes to APL-2	**Test Article:** Pegcetacoplan (APL-2)
	CTD Document Number: 4.2.2.4-2
	Study No.: 17COTX-001

Test System: Cryopreserved human hepatocytes from three individual donors (one male and two females)

Method: The hepatocyte cultures were dosed with 100 µL aliquots of warmed sWEM fortified with pegcetacoplan stock solutions to achieve final concentrations of 0.6, 2, and 6 mg/mL for both gene expression and enzyme activity. Testing was performed in triplicate. All treatments were removed from hepatocyte cultures after 72 ± 2 hours of exposure and replaced with 0.1 mL of warmed culture medium containing the appropriate probe substrates. Following 2-hour incubation, the reactions were quenched. The samples were harvested, centrifuged at 2,060 × g for 5 minutes, and the supernatants were collected. The activities of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4/5 were determined by quantifying the enzyme-specific metabolites using LC-MS/MS.

	Compound	**Concentration (mg/mL)**	**Donor 1 (Male)**			**Donor 2 (Female)**			**Donor 3 (Female)**		
			Activity			**Activity**			**Activity**		
			Mean Activity [a] ± SD	Fold [b]	% of +ve	Mean Activity [a] ± SD	Fold [b]	% of +ve	Mean Activity [a] ± SD	Fold [b]	% of +ve
Effect on CYP1A2	Pegcetacoplan	0.6	0.553 ± 0.12	0.694	-1.06	0.496 ± 0.01	1.18	0.693	0.556 ± 0.11	1.25	0.924
		2	0.860 ± 0.15	1.08	0.277	0.542 ± 0.02	1.29	1.11	0.619 ± 0.07	1.40	1.44
		6	0.880 ± 0.09	1.10	0.362	0.540 ± 0.03	1.28	1.10	0.638 ± 0.05	1.44	1.60
	Flumazenil	20 µmol/L	1.81 ± 0.09	2.37	-	0.942 ± 0.09	2.11	-	0.664 ± 0.37	1.28	-
	Omeprazole	50 µmol/L	23.8 ± 0.63	31.1	-	11.3 ± 0.62	25.4	-	12.7 ± 1.18	24.5	-

Evaluation of cytochrome P450 induction following exposure of primary cultures of human hepatocytes to APL-2												**Test Article:** Pegcetacoplan (APL-2) **CTD Document Number:** 4.2.2.4-2 **Study No.:** 17COTX-001
	Compound	**Concentration (mg/mL)**	**Donor 1 (Male)**			**Donor 2 (Female)**			**Donor 3 (Female)**			
			Activity			**Activity**			**Activity**			
			Mean Activity [a] ± SD	Fold [b]	% of +ve	Mean Activity [a] ± SD	Fold [b]	% of +ve	Mean Activity [a] ± SD	Fold [b]	% of +ve	
Effect on CYP2B6	Pegcetacoplan	0.6	0.135 ± 0.04	0.553	-2.91	0.227 ± 0.01	1.04	0.916	0.077 ± 0.00	1.23	0.794	
		2	0.227 ± 0.04	0.930	-0.454	0.233 ± 0.02	1.07	1.49	0.089 ± 0.00	142	1.48	
		6	0.208 ± 0.01	0.852	-0.961	0.296 ± 0.02	1.36	7.48	0.105 ± 0.00	1.68	2.38	
	Flumazenil	20 µmol/L	0.402 ± 0.00	1.57	-	0.575 ± 0.04	1.92	-	0.124 ± 0.01	1.36	-	
	Phenobarbital	1000 µmol/L	4.01 ± 0.40	15.7	-	1.34 [c]	4.48	-	1.88 ± 0.09	20.7	-	
Effect on CYP3A4/5	Pegcetacoplan	0.6	1.12 ± 0.39	1.49	1.06	3.97 ± 0.17	1.20	1.55	8.88 ± 0.16	1.22	4.97	
		2	1.50 ± 0.20	2.00	2.15	3.94 ± 0.30	1.19	1.48	8.40 ± 0.33	1.16	3.49	
		6	0.902 ± 0.20	1.20	0.429	3.74 ± 0.60	1.13	0.992	7.57 ± 0.37	1.04	0.957	
	Flumazenil	20 µmol/L	4.67 ± 0.55	2.82	-	6.87 ± 0.48	1.55	-	8.43 ± 0.41	1.38	-	
	Rifampicin	20 µmol/L	36.7 ± 5.15	22.2	-	46.4 ± 3.21	10.5	-	38.8 ± 0.66	6.37	-	

Additional Information: Pegcetacoplan showed no apparent cytotoxicity in human hepatocytes from a single donor (Donor 1). Pegcetacoplan was stable in human hepatocytes from Donor 1 for up to 24 hours. Pegcetacoplan showed no induction of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 mRNA levels or activities at concentrations up to 6 mg/mL. Pegcetacoplan is not an inducer of CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4 enzymes under the experimental conditions of this study.

a) pmol/min/million cells; b) Fold induction is calculated relative to the solvent control; c) No SD calculated as one sample was considered an outlier and excluded from calculations.

Abbreviations: CTD = common technical document; CYP = cytochrome P450; ΔC_T = threshold cycle for the CYP gene - threshold cycle for the reference gene; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; PCR = polymerase chain reaction; sWEM = Williams' E Medium; SD = standard deviation; +ve = positive control.

Source: Adopted from Tables 5-14.

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄

Pharmacokinetics, excretion, and tissue distribution of radioactivity in male cynomolgus monkeys administered a single subcutaneous or intravitreal dose of [^{3}H]pegcetacoplan				**Test Article:** Pegcetacoplan (APL-2)
				CTD Document Number: 4.2.2.2-2
				Study No.: 17MTX-001
Species:	Cynomolgus monkey			
Gender (M/F)/Number of Animals:	M/3			
Feeding Condition:	Not fasted			
Vehicle/Formulation:	5% Dextrose, USP			
Method of Administration:	SC			
Dose (mg/kg):	7			
Analyte:	[^{3}H]pegcetacoplan			
Assay:	Radioactivity: LSC			
Excretion Route: (0-504 hours post-dose)	**Urine**	**Feces**	**Cage Rinse**	**Total**
% Recovery (Mean ± SD)	44.55 ± 3.42	3.83 ± 0.87	8.25 ± 1.24	57.46 ± 3.40
Additional Information: The major route of elimination was urinary excretion.				
Source: Adopted from Table 2. Abbreviations: CTD = common technical document; F = female; LSC = liquid scintillation counting; M = male; SD = standard deviation; SC = subcutaneous; USP = United States Pharmacopeia.				

2.6.5.15　薬物動態試験：排泄：胆汁中

胆汁中排泄試験は実施しなかった。

2.6.5.16 薬物動態試験：薬物相互作用

Evaluation of APL-2 as a substrate and inhibitor of a panel of human drug transporters	**Test Article:** Pegcetacoplan (APL-2)
	CTD Document Number: 4.2.2.4-3
	Study No.: 17COTX-002
Type of Study: The objective of this study was to evaluate human drug transporter interactions with pegcetacoplan as a substrate and/or an inhibitor for key solute carrier (SLC) transporters including OAT1 and OAT3, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3, and/or ABC transporters, including P-gp and BCRP.	
Method: Assessment of Pegcetacoplan as a Substrate of Uptake Transporters: Uptake of a probe substrate by each transporter in the presence of vehicle or selective inhibitor and by the vector control was performed as controls. The cell lysate from control wells was analyzed by liquid scintillation counting (LSC) to determine the amount of radioactivity of probe substrates. Uptake of the test article (60 and 600 µg/mL) by each transporter in the presence of vehicle or selective inhibitor, and by the vector control, was conducted according to the uptake incubation procedure for 5 minutes. The concentrations of test article in the cell lysate samples and test solutions were determined using LC-MS/MS. Assessment of Pegcetacoplan as an Inhibitor of Uptake Transporters: Uptake of a probe substrate by each transporter was conducted in the presence of a) vehicle, b) selective inhibitor, and c) test article (60 and 600 µg/mL) according to the uptake incubation procedure. Uptake of the probe substrate by the vector control was also performed as a control. Assessment of Pegcetacoplan as a Substrate of Efflux Transporters: For each transporter, the apparent permeability of the test article (60 and 600 µg/mL) was assessed in the presence of vehicle or selective inhibitor according to the efflux incubation procedure. Negative inhibitors were included in parallel to confirm specificity of interaction. The permeability of each probe substrate was assessed in the presence of vehicle or known inhibitor as a control. Assessment of Pegcetacoplan as an Inhibitor of Efflux Transporters: For each transporter, the apparent permeability of the probe substrate was assessed in the presence of a) vehicle, b) selective inhibitor, and c) test article (600 and 6,000 µg/mL) according to the efflux incubation procedure. Additional efflux testing was conducted based on initial inhibition results, using ^{3}H-digoxin transport in the presence of test article concentrations of 20, 60, 200, 600, 2,000, 6,000, and 20,000 µg/mL to determine a P-gp IC_{50}. Based on the possible inhibition of P-gp, an IC_{50} assay was conducted using test article concentrations of 20, 60, 200, 600, 2,000, 6,000, and 20,000 µg/mL.	

Evaluation of APL-2 as a substrate and inhibitor of a panel of human drug transporters	**Test Article:** Pegcetacoplan (APL-2)
	CTD Document Number: 4.2.2.4-3
	Study No.: 17COTX-002

Tabulated Results:

Transporter	Substrate	Inhibitor	IC_{50}
OAT1	No	No	ND
OAT3	No	No	ND
OCT2	No	No	ND
OATP1B1	No	No	ND
OATP1B3	No	No	ND
P-gp	No	No	No inhibition detected [a]
BCRP	No	No	ND

ND = not determined.
a) An IC_{50} assay was conducted based on initial assay results, using test article concentrations from 20 to 20,000 µg/mL.

Additional Information:

Pegcetacoplan was not a substrate of the transporters OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, P-gp, or BCRP when tested at 60 or 600 µg/mL. Pegcetacoplan did not inhibit OAT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, or BCRP when tested at 600 and 6,000 µg/mL. Pegcetacoplan appeared to inhibit digoxin transport in Caco-2 cells, so an additional assay was performed to determine an IC_{50} of P-gp inhibition; however, no inhibition was observed by pegcetacoplan at concentrations between 20 and 20,000 µg/mL in the subsequent assay. Therefore, pegcetacoplan was not an inhibitor of P-gp. Pegcetacoplan was not a substrate or an inhibitor of the transporters OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, P-gp, or BCRP under the experimental conditions of this study.

Source: Adopted from Table 1.

Abbreviations: ABC = ATP-binding cassette; BCRP = breast cancer resistance protein; CTD = common technical document; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein.

2.6.5.17　薬物動態試験：その他

その他の薬物動態試験は実施しなかった。