目次

略語・略号一覧 3
2.6.6　毒性試験の概要文 5
2.6.6.1　まとめ 5
2.6.6.2　単回投与毒性試験 6
2.6.6.3　反復投与毒性試験 7
2.6.6.3.1　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 7 日間反復皮下投与毒性予備試験 7
2.6.6.3.2　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 7
2.6.6.3.3　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験 8
2.6.6.3.4　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 28 日間反復皮下／静脈内投与毒性試験 8
2.6.6.3.5　APL-2 のカニクイザルにおける 7 日間反復皮下投与毒性予備試験 9
2.6.6.3.6　APL-2 のカニクイザルにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 9
2.6.6.3.7　APL-2 のカニクイザルにおける 28 日間反復皮下投与安全性／毒性試験 10
2.6.6.3.8　ペグセタコプランの熱分解製剤と非分解製剤のカニクイザルにおける 28 日間皮下投与毒性比較試験 10
2.6.6.3.9　APL-2 のカニクイザルにおける 9 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（13 週途中剖検を含む） 11
2.6.6.3.10　APL-2 のカニクイザルにおける 28 日間反復皮下／静脈内投与毒性試験 12
2.6.6.4　遺伝毒性試験 13
2.6.6.4.1　*In vitro* 試験 13
2.6.6.4.1.1　細菌を用いる復帰突然変異試験 13
2.6.6.4.1.2　哺乳類細胞を用いる *in vitro* 小核試験 13
2.6.6.4.2　*In vivo* 試験 13
2.6.6.4.2.1　小核試験 13
2.6.6.5　がん原性試験 14
2.6.6.6　免疫毒性試験 15
2.6.6.7　生殖発生毒性試験 16
2.6.6.7.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 16
2.6.6.7.2　胚・胎児発生に関する試験 16
2.6.6.7.2.1　APL-2 のラットにおける胚・胎児発生に関する予備試験及び血清中薬物濃度測定 16
2.6.6.7.2.2　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける胚・胎児発生に関する予備試験及び血清中薬物濃度測定 16
2.6.6.7.2.3　APL-2 の妊娠カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する連日皮下投与予備試験 16

2.6.6.7.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験.....17
2.6.6.7.3.1 APL-2 の妊娠カニクイザルにおける連日皮下投与を用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験（6 ヵ月間の生後評価を含む）.....17
2.6.6.8 局所刺激性試験.....19
2.6.6.9 考察及び結論.....20
2.6.6.9.1 結論.....22
2.6.6.10 参考文献.....24

表目次

表 2.6.6.1-1 毒性試験一覧.....5
表 2.6.6.9-1 ペグセタコプランの皮下投与毒性試験における主要所見.....20
表 2.6.6.9-2 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.....21
表 2.6.6.9-3 ペグセタコプランの動物とヒトの皮下投与量から算出した PEG40 の総投与量（PEG-Load）の比較.....22

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）
ADA	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
AUC	area under the drug concentration-time curve	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_{0-24}	area under the curve from the time of dosing to 24 hours	投与後 24 時間までの薬物濃度-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
Anti-TT IgG	anti-tetanus toxoid antibodies	抗破傷風トキソイド IgG 抗体
C3 (a/b/c)	complement component 3a/b/c	補体第 3（a/b/c）成分
C5	complement component 5	補体第 5 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
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
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
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IV	intravenous	静脈内
kDa	kilodaltons	キロダルトン
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NZW	New Zealand White	－
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PEG40	polyethylene glycol (40kDa nominal molecular weight)	ポリエチレングリコール（名目分子量 40 kDa）
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PopPK	population pharmacokinetics	ポピュレーションファーマコキネティクス
SC	subcutaneous	皮下
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
TDAR	T-cell Dependent Antibody Response	T 細胞依存性抗体産生
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）
TK6	cells derived from human B lymphoblastoid cell line	ヒトリンパ芽球培養細胞
t_{max}	time of maximum observed concentration	最高濃度到達時間
V_z	volume of distribution	分布容積

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ペグセタコプラン（APL-2）で実施した毒性試験の概要を以下にまとめた。New Zealand White（NZW）ウサギ（*Oryctolagus cuniculus*）及びカニクイザル（*Macaca fascicularis*）を用いて皮下投与による反復投与毒性試験を実施した。毒性試験には、局所刺激性の評価に適した動物種としてウサギを選択した。また、本薬に対する薬理学的反応性（補体経路の阻害）を有するヒト以外の動物種は霊長類のみであること［試験番号 19CFPH-001］から、毒性試験の動物種としてサルを選択した。7 日間投与試験及び生殖発生毒性の予備試験を除き、下記の全ての試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した（表 2.6.6.1-1）。

表 2.6.6.1-1 毒性試験一覧

Study type and duration	Route of administration	Species
Repeat-dose toxicity:		
7 days	SC	Rabbit and monkey
28 days	SC	Rabbit and monkey (2 studies)
6 months	SC	Rabbit
9 months	SC	Monkey
Genotoxicity:		
Bacterial reverse mutation (Ames)	*in vitro*	*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*
In vitro micronucleus	*in vitro*	Human TK6 cells
Micronucleus, 2 days	IV	Mouse
Reproductive and developmental toxicity:		
Pilot prenatal development:		
12 days	SC	Rat
13 days	SC	Rabbit
Pilot embryofetal development		
120 days	SC	Monkey
Enhanced pre-postnatal development:		
Gestation Day 20-22 to parturition	SC	Monkey

ウサギ及びサルにペグセタコプランを 140 mg/kg/日までの用量で反復皮下投与したとき、局所的及び全身的に忍容性が良好であった。主な所見は、腎臓の尿細管変性（高用量で観察され、有害所見と考えられた）、及び病理組織学的検査で多数の組織に認められた細胞の空胞化［ポリエチレングルコール 40（PEG40）成分に対する適応性変化と考えられ、有害所見ではないと判断した］であった。サルの尿細管変性に関する無毒性量は 7 mg/kg/日であった（C_{max} 及び AUC に基づく安全域は、それぞれ 1.45 倍及び 1.42 倍）。28 mg/kg/日で認められた腎臓の変性は軽微かつ非進行性であった（PEG の 1 ヵ月当たりの総投与量が臨床用量の 5 倍以上に相当）。サルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験において、28 mg/kg/日のペグセタコプラン投与に関連した流産及び死産の増加が認められた。当該試験の無毒性量は 7 mg/kg/日であった（臨床用量の C_{max} 及び AUC に基づく安全域は、それぞれ 1.34 倍及び 1.32 倍）。

ペグセタコプランはウサギで軽度～中等度の抗原性を示したが、サルではほとんど抗原性を示さなかった。遺伝毒性試験の陰性結果から、ペグセタコプランが遺伝毒性を示さないことが示唆された。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

ペグセタコプランの単回投与毒性試験は実施していない。しかし、ウサギの 28 日間投与毒性試験［試験番号 13CATX003］及びサルの 28 日間投与毒性試験［試験番号 13CATX004］における初回投与後（最高用量 140 mg/kg、皮下投与）のデータから、本薬は単回投与後の安全性リスクが低く、忍容性が良好であることが示された。ペグセタコプランは、サルに 2 日連続で 60 分間静脈内持続投与したとき、平均血清中濃度が 1000 μg/mL を上回り、忍容性が良好であった［試験番号 16CATX-003］。また、*in vivo* 小核試験でマウスに 2000 mg/kg/日の用量で 2 日間連続静脈内投与したとき、忍容性が良好であった［試験番号 13BTX-003］。サルの心血管系及び呼吸器系安全性薬理試験において、140 mg/kg を単回皮下投与したときの忍容性は良好であり、心血管系及び呼吸器系の機能に有害な影響は認められなかった［試験番号 13CATX005］。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 7 日間反復皮下投与毒性予備試験

試験番号［13CATX001］、添付資料番号 4.2.3.2-1

7 日間投与予備試験では、雌雄の NZW ウサギ（3 匹/雌雄/群）にペグセタコプランを 20 mg/kg/日、又は対照物質（PEG40）を 16 mg/kg/日の用量で皮下投与した。臨床症状、注射部位の反応、体重及び臨床病理学的パラメータの変化はみられなかった。ペグセタコプラン投与に関連する肉眼的又は病理組織学的所見はなかった。本薬の連日投与により血清中濃度が増加したことから、被験物質の蓄積が示唆され、皮下投与した場合の半減期は数日であることが示唆された。ペグセタコプランの曝露量に性差はみられなかった。

2.6.6.3.2　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

試験番号［13CATX003］、添付資料番号 4.2.3.2-2

28 日間皮下投与毒性試験では、雌雄の NZW 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。投与終了後 28 日間休薬した回復性試験の動物には、ペグセタコプランを 140 mg/kg/日（3 匹/雌雄/群）、PEG40（2 匹/雌雄/群）又は溶媒のみ（2 匹/雌雄/群）を投与した。ペグセタコプランは全用量で臨床的に良好な忍容性を示した。28 mg/kg/日以上で赤血球パラメータ及び網状赤血球数の増加、並びに血小板数及び白血球数、血清グルコース及びカリウム濃度の低下が認められた。28 日間の休薬期間後に、網状赤血球数は溶媒対照群の値近くまで回復したが、他の臨床病理学的変化は回復しなかった。

28 mg/kg/日以上の群では、PEG40 投与群及び溶媒対照群と比較して脾臓及び投与部位の変化も認められた。脾臓では、赤脾髄で空胞化したマクロファージの数が増加し、140 mg/kg/日群では平均脾臓重量の増加（12～13%）が認められた。投与部位では、炎症性細胞浸潤の重症度が増加し、140 mg/kg/日では線維化及び出血の発現頻度及び程度も上昇した（雄のみ）。脾臓及び投与部位で認められたこれらの変化は、28 日間の回復期間を通じて継続した。ペグセタコプランの全投与群で認められた病理組織学的所見は PEG40 投与群でも観察されたことから、PEG40 の投与に関連すると考えられた。この様な病理組織学的所見は、大腿骨の滑膜、骨髄（胸骨及び大腿骨）、脈絡叢、子宮頸部、毛様体、副腎、下垂体、唾液腺、腎臓、肝類洞、下顎リンパ節、卵巣、膵臓、皮膚、胃、胸腺及び子宮で認められた。これらの組織では、浸潤組織球（マクロファージ）又は常在マクロファージの細胞質に多数の空胞が存在し、時おり空胞中に綿状物質が認められた。脈絡叢、腎臓及び滑膜で上皮細胞の空胞化が認められた。概して所見の発現頻度及び程度は、PEG40 投与群と 140 mg/kg/日群との間で差がなかった。しかし、脾臓では 140 mg/kg/日群の一部の所見で発現頻度／程度がやや上昇したことから、ペグセタコプランの付加的な影響が示唆される。空胞化及びマクロファージ浸潤は、28 mg/kg/日以上の群で最も顕著であったが、7 mg/kg/日群でも散見された。

また、病理組織学的検査により、140 mg/kg/日群の投与終了時剖検の雌 1 例及び回復期間終了時剖検の雄 1 例で、本薬投与に関連すると考えられる軽微な腎臓の尿細管変性が認められた。

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、$AUC_{0\text{-}24}$ 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。抗薬物抗体（ADA）が、全ての本薬投与群及び PEG40 投与群で認められた（溶媒対照群では認められなかった）。抗体価はペグセタコプラン投与群では最高 1:500、PEG40 投与群では最高 1:12,500 であった。しかし、本薬の全身曝露量に対する ADA の影響は認められなかった。140 mg/kg/日で尿細管変性が認められたことから、本試験の無毒性量は 28 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.3.3　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験

試験番号［15CATX-003］、添付資料番号 4.2.3.2-4

6 ヵ月間皮下投与毒性試験では、雌雄の NZW 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。別途、対照物質（PEG40）を 26 mg/kg/日又は溶媒（5%ブドウ糖）を投与した。ペグセタコプランは全用量で臨床的に良好な忍容性を示した。PEG40 に関連する血液学的パラメータの明らかな変化として、PEG40 投与群及びペグセタコプラン 28 mg/kg/日投与群の雌で、赤血球数、ヘマトクリット及び血色素量の軽微な減少が認められた。

本試験でも病理組織学的検査により、ペグセタコプランの PEG40 成分に起因する空胞化マクロファージの浸潤が、滑膜、骨髄、脈絡叢、子宮頸部、毛様体、副腎、下垂体、唾液腺、腎臓、肝類洞、下顎・腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、脾臓、胃、胸腺、子宮、膣及び投与部位で認められた。これらの組織では、浸潤組織球（マクロファージ）又は常在マクロファージの細胞質に多数の空胞が存在し、時おり空胞中に綿状物質が認められた。脈絡叢、腎臓及び滑膜で上皮細胞の空胞化が認められた。概して所見の発現頻度及び程度は、PEG40 投与群と 28 mg/kg/日群の間で差がなかった。これらの変化は、ペグセタコプランの 1 及び 7 mg/kg/日投与でも観察され、発現頻度及び程度に用量依存的な傾向が認められ、本薬の高用量における PEG40 濃度の増加を反映した。

腎臓では、全てのペグセタコプラン投与群、PEG40 投与群及び溶媒対照群で、病理組織学的に軽微な尿細管変性も観察された。

ペグセタコプランの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$）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。全用量で腎臓に尿細管変性が発現したことから、本試験における無毒性量は確定できなかった。

2.6.6.3.4　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 28 日間反復皮下／静脈内投与毒性試験

試験番号［14CATX001］、添付資料番号 4.2.3.2-3

28 日間皮下／静脈内投与毒性試験では、雌雄の NZW ウサギ（6 匹/雌雄/群）にペグセタコプランを 0.25、1 及び 3 mg/kg/日、又は溶媒（5%ブドウ糖）を連日皮下投与した。別途、本薬を 42 mg/kg の用量で 1 及び 15 日目に静脈内投与した。ペグセタコプランは、皮下投与の全用量及び 42 mg/kg の静脈内投与で忍容性が良好であった。臨床症状や投与部位の変化はみられず、

体重、臨床生化学的検査、血液凝固検査、血液学的検査、眼科的検査、肉眼的所見及び器官重量にも影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、皮下投与の 1 mg/kg/日以上及び静脈内投与で、腎臓皮質に軽微な尿細管上皮細胞の空胞化が認められた。これ以外の組織では、いずれの用量でもマクロファージの空胞化はみられなかった。

ペグセタコプランは皮下投与の全用量で軽度～中等度の抗原性を示した（抗体価 1:20～1:500）。皮下投与より高用量の 42 mg/kg を 1 及び 15 日目に 2 回静脈内投与した場合は、抗原性がやや低かった（抗体価 1:20～1:100）。皮下投与により、28 日目の投与後 8 又は 24 時間に本薬の C_{max} が観察された。C_{max} 及び AUC_{0-t} に基づく本薬の全身曝露量は、28 日目に 0.25 mg/kg/日～3 mg/kg/日の範囲で用量に比例して増加した。28 日間の反復皮下投与により曝露量が増加し、性差はみられなかった。静脈内ボーラス投与では、雌雄共にペグセタコプランの血清中濃度が C_{max} 到達後に明瞭な単指数関数的に減少した。半減期（$t_{1/2}$）は 48.6～78.5 時間の範囲であった。クリアランス（CL）及び分布容積（V_z）は、それぞれ 0.759～1.20 mL/h/kg、及び 62.0～103 mL/kg の範囲であった。15 日目の 2 回目投与後に全身曝露量は実質的に増加せず、皮下投与と同様に性差はみられなかった。本試験の無毒性量は皮下投与で 3 mg/kg/日（最高用量）、静脈内投与で 42 mg/kg であった。

2.6.6.3.5　APL-2 のカニクイザルにおける 7 日間反復皮下投与毒性予備試験

試験番号［13CATX002］、添付資料番号 4.2.3.2-5

7 日間投与予備試験では、カニクイザル（雌雄各 1 匹）にペグセタコプランを 20 mg/kg/日、又は対照物質（PEG40）を 16 mg/kg/日の用量で皮下投与した。本薬投与に関連した、臨床症状、投与部位の反応、体重及び臨床病理学的パラメータの変化、並びに肉眼的又は病理組織学的所見はみられなかった。本薬の連日投与により血清中濃度が増加したことから、被験物質の蓄積が示唆され、皮下投与した場合の半減期は数日であることが示唆された。サルでは、7 日間の皮下投与により抗ペグセタコプラン抗体及び抗 PEG40 抗体は産生されなかった。

2.6.6.3.6　APL-2 のカニクイザルにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

試験番号［13CATX004］、添付資料番号 4.2.3.2-6

28 日間皮下投与毒性試験では、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。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。投与終了後 28 日間休薬した回復性試験の動物には、ペグセタコプランを 140 mg/kg/日（2 匹/雌雄/群）、PEG40（2 匹/雌雄/群）又は溶媒のみ（1 匹/雌雄/群）を投与した。

ペグセタコプランは全用量で忍容性が良好であった。全用量群で用量依存的に明瞭な血清補体価（CH50 値）の低下が観察された。本薬は補体第 3 成分（C3）及び C3b 阻害剤であることから、対照群と比べて CH50 値の低下が予想された。本薬投与に関連する血液凝固パラメータの変化として、140 mg/kg/日投与群でフィブリノーゲンの減少（約 42%）が認められたが、28 日間の休薬期間後には溶媒対照群の水準に戻った。

病理組織学的検査では、28 mg/kg/日以上で腎臓に時おり尿細管の軽微な空胞化が見られ、その領域では変化した上皮細胞が配列する軽微～軽度の尿細管変性が認められた。これらの変化は 28 日間の回復期間後にも観察された。140 mg/kg/日投与群では投与部位の皮下に炎症細胞浸潤も観察された。この変化は PEG40 投与群でも観察されたが、140 mg/kg/日投与群より軽度であった。140 mg/kg/日投与群の雄では、回復期間終了時にも投与部位に病理組織学的所見が認められた。

本薬投与群で観察された病理組織学的変化は PEG40 投与群でも見られたことから、ペグセタコプランの PEG40 成分に起因すると考えられ、骨髄、脈絡叢、副腎、下垂体、肝類洞、リンパ節、卵巣、脾臓、胃及び膀胱に認められた。これらの組織では、浸潤組織球（マクロファージ）又は常在マクロファージの細胞質に多数の空胞が存在し、時おり空胞中に綿状物質が認められた。脈絡叢の上皮細胞にも空胞化が認められた。これらの所見は、PEG40 投与群と 140 mg/kg/日投与群の間で発現頻度及び程度に差がなかった。本薬投与群では、28 mg/kg/日以上の群で最も顕著であったが、7 mg/kg/日投与群でも時おり認められた。

ペグセタコプランを投与したサルで ADA は検出されなかった。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 $t_{1/2}$ 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 $AUC_{0\text{-}24}$ の増加は概して用量比を下回った。平均 $AUC_{0\text{-}24}$ 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。28 mg/kg/日以上で尿細管変性が認められたことから、本試験の無毒性量は 7 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.3.7　APL-2 のカニクイザルにおける 28 日間反復皮下投与安全性／毒性試験

試験番号［14CATX-005］、添付資料番号 4.2.3.2-8

本試験は、異なる製造業者（[redacted]）で製造したペグセタコプラン原薬の安全性／毒性を評価するために実施した。雌雄カニクイザルにペグセタコプランを 28 mg/kg/日（雌雄各 3 匹）、又は対照物質（PEG40）25.6 mg/kg/日（雌雄各 2 匹）の用量で投与した。[redacted] 製原薬の忍容性は良好であり、[redacted] 製原薬で認められた所見と一致した。1) 本薬投与に関連した臨床症状、投与部位の反応、体重変化、眼科学的所見、心電図異常、臨床病理学的パラメータの変化、肉眼的所見又は器官重量の変化は認められなかった。2) ペグセタコプラン投与群では、腎臓に病理組織学的所見（尿細管の軽微な空胞化及び変性）が認められ、両群で脈絡叢の上皮細胞に軽微～軽度の空胞化が認められた。

以上より、[redacted] 製原薬は、先に実施したサルの 28 日間投与試験（試験番号 13CATX004）の 28 mg/kg/日と同等の結果を示した。

2.6.6.3.8　ペグセタコプランの熱分解製剤と非分解製剤のカニクイザルにおける 28 日間皮下投与毒性比較試験

試験番号［19CATX-003］、添付資料番号 4.2.3.2-9

本試験は、長期保存中に製剤中に生成する特定の分解物を毒性学的に評価するために実施した。40℃ 7 日間のインキュベーションにより加速分解したペグセタコプラン製剤を非分解製剤と比較した。雌雄のカニクイザル（3 匹/雌雄/群）に、1) 熱分解ペグセタコプラン（28 mg/kg/日）、2) 非分解ペグセタコプラン（28 mg/kg/日）、又は 3) 溶媒（酢酸緩衝 4.1%ソルビトール）を投与した。熱分解製剤では分解物に起因する毒性の増強はみられず、両製剤は共に忍容性が良好であった。熱分解又は非分解製剤を投与したサルで、病理組織学的変化として腎臓に軽微な尿細管変性／再生（有害所見）、並びに投与部位の皮下・皮膚組織、リンパ節、脾臓、脳及び腎臓に軽微～軽度の非有害な所見が認められた。これらの所見は、先に実施した本薬のカニクイザルにおける 28 日間反復投与毒性試験（試験番号 13CATX004）で観察された所見と一致した。これ以外のペグセタコプラン投与に関連する影響として、血液学的検査及び臨床生化学的検査で軽微～軽度の非有害な影響が認められた。ペグセタコプランの血清中濃度は、熱分解又は非分解製剤を投与したサルで顕著な差異はみられず、雌雄で性差も認められなかった。

本試験により、ペグセタコプランの熱分解製剤と非分解製剤の毒性プロファイルが同等であり、熱分解製剤中に存在する濃度で分解物の安全性プロファイルが支持された。

2.6.6.3.9　APL-2 のカニクイザルにおける 9 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（13 週途中剖検を含む）

試験番号［15CATX-004］、添付資料番号 4.2.3.2-10

9 ヵ月間皮下投与毒性試験では、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。別途、対照物質（PEG40）を 26 mg/kg/日又は溶媒（5%ブドウ糖）を投与した。これらの動物は 9 ヵ月間投与後に剖検した。また、途中剖検のサル（3 匹/雌雄/群）は 3 ヵ月間投与後に剖検した。

ペグセタコプランは全用量で忍容性が良好であった。本薬投与に関連する臨床症状、投与部位の反応、体重変化、眼科学的所見、心電図異常、臨床生化学的検査及び血液凝固パラメータの変化、肉眼的所見又は器官重量の変化は認められなかった。7 及び 28 mg/kg/日群では、試験終了時に平均赤血球量の軽微な減少（7 及び 28 mg/kg/日群で投与前値と比較して、それぞれ 10%未満及び 15%未満の減少）が認められたが、いずれも溶媒対照群の値と比べて 10%未満の減少であった。

3 ヵ月（途中剖検）及び 9 ヵ月間投与後に、PEG40 投与群及び本薬投与群で病理組織学的所見が観察され、ペグセタコプランの PEG40 成分に起因すると考えられた。空胞化マクロファージの浸潤も、脈絡叢、子宮頸部、投与部位、副腎、下垂体、肝類洞、リンパ節、卵巣、脾臓及び膀胱で認められた。脈絡叢及び滑膜で上皮細胞の空胞化が見られた。これらの変化は、7 mg/kg/日以上のペグセタコプラン投与群で認められた。1 mg/kg/日群では、投与部位で孤発的に空胞化マクロファージが観察された以外には、細胞質の空胞化は見られなかった。

3 ヵ月途中剖検の 28 mg/kg/日群の雌 1 例、9 ヵ月剖検の 28 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 4 例で、軽微な腎臓の尿細管変性も観察された。

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。28 mg/kg/日で腎臓の尿細管変性が認められたことから、本試験の無毒性量は 7 mg/kg/日と判断された。

5 検体で ADA の抗体価が確認された。被験物質反応性の抗体が確認された試料のうち 2 検体は-14 日目に採取し、他の検体はペグセタコプラン 1 mg/kg/日投与群で 91 及び 273 日目に採取した。反応性の検体を採取した動物の 1 例は、PEG40 投与群（動物番号 2002）であった。酵素結合免疫吸着測定（ELISA）法は 100～250 μg/mL の濃度でアッセイ干渉を示す。このため、サルではペグセタコプランの抗原性は非常に低いが、循環血中のペグセタコプランの濃度が 100 μg/mL を超える場合、ELISA 法による抗体価は信頼性が低い。

2.6.6.3.10　APL-2 のカニクイザルにおける 28 日間反復皮下／静脈内投与毒性試験

試験番号［14CATX002］、添付資料番号 4.2.3.2-7

28 日間皮下／静脈内投与毒性試験では、雌雄のカニクイザル（3 匹/雌雄/群）にペグセタコプランを 0.25、1 及び 3 mg/kg/日、又は溶媒（5%ブドウ糖）を連日皮下投与した。別途、本薬を 42 mg/kg の用量で 1 及び 15 日目に静脈内投与した。

ペグセタコプランは連日皮下投与した全用量、及び 42 mg/kg を 2 週間空けて 2 回静脈内投与した結果、忍容性が良好であった。本薬投与に関連する臨床症状及び投与部位の所見はみられず、体重、血液学的検査、血液凝固検査、臨床生化学的検査、眼科学的検査、肉眼的所見及び器官重量への影響もなかった。病理組織学的検査では、3 mg/kg/日を皮下投与した雄 1 例で腸間膜リンパ節に空胞化マクロファージが認められ、ペグセタコプランの PEG40 成分に起因すると考えられた。

ADA は検出されなかった。皮下投与後の t_{max} は、1 日目は投与後 24 時間以内、28 日目は投与後 8 時間に認められた。皮下投与後の曝露量は一般に用量に比例して増加した。28 日間の反復皮下投与により、全身曝露量が 20～30 倍に増加した。静脈内投与では、曝露量が 2 回目の投与後にわずかに増加した。静脈内投与の雌 2 例で 15 日目に $t_{1/2}$ の平均値が 144 時間であったが、これ以外は終末消失相の特徴は明らかではない。皮下投与及び静脈内投与で、曝露量に性差は認められなかった。本試験の無毒性量は皮下投与で 3 mg/kg/日（最高用量）、静脈内投与で 42 mg/kg であった。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

ペグセタコプランの変異原性及び染色体異常誘発能を、細菌及び哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 試験、並びにげっ歯類を用いた *in vivo* 小核試験で評価した。各試験に適切な溶媒及び陽性対照を組み込んだ。

2.6.6.4.1　*In vitro* 試験

2.6.6.4.1.1　細菌を用いる復帰突然変異試験

試験番号［13BTX-001］、添付資料番号 4.2.3.3.1-1
試験番号［14BTX-001］、添付資料番号 4.2.3.3.1-2
試験番号［19BTX-001］、添付資料番号 4.2.3.3.1-4
試験番号［19BTX-002］、添付資料番号 4.2.3.3.1-3
試験番号［19BTX-003］、添付資料番号 4.2.3.3.1-5

ペグセタコプランの異なる 5 ロットについて、それぞれ復帰突然変異試験（Ames 試験）を実施した。ペグセタコプランは、ネズミチフス菌株 TA98、TA100、TA1535 及び TA1537、並びに大腸菌株 WP2 *uvrA* において、*in vitro* 代謝活性化系（Aroclor 誘導ラット肝 S9）の存在下又は非存在下 5000 μg/plate までの濃度で変異原性を示さなかった。

2.6.6.4.1.2　哺乳類細胞を用いる *in vitro* 小核試験

試験番号［13BTX-002］、添付資料番号 4.2.3.3.1-6

ヒト TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験において、ペグセタコプランを 500 μg/mL までの濃度で、S9 代謝活性化系の存在下 4 時間培養、並びに非存在下 4 時間又は 27 時間培養で試験した結果、遺伝毒性を示さなかった。

2.6.6.4.2　*In vivo* 試験

2.6.6.4.2.1　小核試験

試験番号［13BTX-003］、添付資料番号 4.2.3.3.2-1

CD-1®マウスを用いた小核試験では、ペグセタコプランを 2000 mg/kg までの用量で 2 日連続静脈内投与した結果、遺伝毒性は認められなかった。

2.6.6.5　がん原性試験

ペグセタコプランのげっ歯類を用いたがん原性試験は実施していない。ペグセタコプランは、ヒト及びヒト以外の霊長類においてのみ薬理活性を示すことから、げっ歯類を用いた試験は科学的価値のある情報を付加しない。遺伝毒性試験の結果が一様に陰性であることは、ペグセタコプランが変異原性や染色体異常誘発能を有さないことを示している。毒性試験では、ペグセタコプランが内分泌撹乱物質、細胞周期の変調物質あるいは炎症誘発性物質であることを示すエビデンスはない。ペグセタコプランの薬理作用に関して、従来は補体カスケードの完全阻害は免疫監視機構の低下を介して腫瘍を促進する可能性があると考えられてきたが、最近のエビデンスは、その逆、すなわち補体の活性化が腫瘍増殖を促進し、腫瘍転移を増加させることを示唆している［Afshar-Kharghan, 2017］。実際、補体阻害は腫瘍治療法として提唱されている［Zhang et al., 2019］。以上より、本薬を用いたがん原性試験の実施は妥当ではないと考える。

2.6.6.6　免疫毒性試験

ペグセタコプランの特化した免疫毒性試験は実施していない。補体は侵入した細菌の迅速な除去に必須である。補体タンパク質は不活性な前駆体タンパクとして血液及び体液中に存在するが、細菌の表面タンパク質やエンドトキシンと接触すると急速に活性化される。C3 の活性化などの活性化した補体カスケードは、直接あるいは獲得免疫系のアジュバントとして殺細菌の手助けをする。最も迅速な自然宿主防御は、グラム陰性細菌を数分以内に直接死滅させる膜侵襲複合体（MAC）の形成である［Dunkelberger and Song, 2010、Trouw and Daha, 2011］。（エクリズマブなど）補体第 5 成分（C5）阻害に関連するヒトの髄膜炎菌性敗血症のリスクは、すでに報告されている。しかし、ペグセタコプランが C5 阻害と同じ細菌感染のリスクを有することは確認されていない。主要な臨床試験である APL2-302 試験の薬理学的データから、ペグセタコプランの単剤療法は、補体系全体の溶血活性を古典経路及び第二経路の両方から、エクリズマブの単剤療法と比較して低値まで下方制御することが示されており［2.7.2 参照］、細菌感染に対する免疫機能は維持されると考えられる。

ペグセタコプランの PEG 成分に関しては、長鎖 PEG と PEG 化薬剤（抗炎症剤又は免疫調節剤としてデザインされ、意図されたものを除く）はいずれも、宿主防御を低下させる *in vitro* 又は *in vivo* のエビデンスは認められない。臨床試験で免疫関連の有害事象は認められなかった。臨床試験における安全性については、臨床的安全性の概要［2.7.4］を参照のこと。

いずれの毒性試験においても、感染症（細菌性、真菌性、寄生虫性又はウイルス性）の所見は認められなかった。サルでは、臨床病理学的パラメータ（血清中タンパク濃度、総白血球数及び白血球分画）に変化はなく、主要な免疫系器官（リンパ節、脾臓及び胸腺）に免疫系の攪乱を示す病理組織学的変化は認められなかった。ウサギでは、28 日間投与試験の 28 mg/kg/日以上の用量で認められた可逆的な白血球数の減少（6 ヵ月間投与試験では再現なし）を除いて、関連する臨床病理学的パラメータの変化及び病理組織学的所見は認められなかった。サルの試験では、いずれの用量でもリンパ球数の減少はみられなかった。

血清中 ADA 測定の結果から、ペグセタコプランはウサギに対して軽度～中等度の抗原性を示すが、ヒトに近い動物種のサルではほとんど抗原性を示さなかった。

2.6.6.7　生殖発生毒性試験

2.6.6.7.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ペグセタコプランのげっ歯類を用いる受胎能及び初期胚発生に関する試験は実施していない。ペグセタコプランはヒト及びヒト以外の霊長類においてのみ薬理活性を示すことから、げっ歯類を用いた試験は科学的価値のある情報を付加しない。サルは受胎率が低く着床前胚損失率が高いことが知られており［Chellman et al., 2009、Martin et al., 2009］、このような試験にサルを用いることは適切ではない。サルを用いた反復投与毒性試験では、雌雄の生殖器官で通常の病理組織学的検査を実施した。病理組織学的検査では、雌雄共にペグセタコプラン投与に関連する影響は認められなかった。

2.6.6.7.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.7.2.1　APL-2 のラットにおける胚・胎児発生に関する予備試験及び血清中薬物濃度測定

試験番号［15MTX-001］、添付資料番号 4.2.3.5.2-1

胚・胎児発生に関する予備試験では、交配した雌 Sprague-Dawley ラット（5 匹/群）にペグセタコプランを 1、3.5、7 又は 28 mg/kg/日、対照物質（PEG40）を 26.2 mg/kg/日、又は溶媒（5%ブドウ糖）を妊娠 6～17 日まで連日皮下投与した。別途、同じスケジュールで投与した動物（3 匹/群）でトキシコキネティクス（TK）測定を実施した。

母動物の生死、臨床症状、妊娠時の体重及び体重変化、摂餌量、妊娠率、子宮内着床データ並びに肉眼的所見に、ペグセタコプラン又は PEG40 の影響は観察されなかった。同様に、胎児の性比、体重及び外表検査にも影響は認められなかった。

2.6.6.7.2.2　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける胚・胎児発生に関する予備試験及び血清中薬物濃度測定

試験番号［15MTX-002］、添付資料番号 4.2.3.5.2-2

胚・胎児発生に関する予備試験では、交配した雌 NZW ウサギ（6 匹/群）にペグセタコプランを 1、3.5、7 又は 28 mg/kg/日、対照物質（PEG40）を 26.2 mg/kg/日、又は溶媒（5%ブドウ糖）を妊娠 6～18 日まで連日皮下投与した。別途、同じスケジュールで投与した動物（4 匹/群）で TK 測定を実施した。

母動物の生死、妊娠時の体重及び体重変化、摂餌量、妊娠率、子宮内着床データ並びに肉眼的所見に、ペグセタコプラン又は PEG40 の影響は観察されなかった。同様に、胎児の体重及び外表検査にも影響は認められなかった。

2.6.6.7.2.3　APL-2 の妊娠カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する連日皮下投与予備試験

試験番号［17CATX-001］、添付資料番号 4.2.3.5.2-3

胚・胎児発生に関する予備試験では、妊娠カニクイザル（3 又は 5 匹/群）にペグセタコプランを 28 mg/kg/日又は溶媒（5%ブドウ糖）を、器官形成期の妊娠中期（妊娠 20～50 日）から妊娠 140 日まで（合計約 120 日）連日皮下投与した。ペグセタコプランの忍容性は良好であった。本薬投与に関連する臨床症状、母動物の体重及び体重増加量、摂餌量、妊娠並びに胚・胎児死

亡への影響はみられなかった。妊娠 141 日の帝王切開では、胎盤、胎児の身体計測、体重、外表・内臓・心臓及び骨格の催奇形性評価並びに肉眼的病理検査で、本薬投与に関連した影響は認められなかった。母動物の病理組織学的検査で、脳の脈絡叢にペグセタコプランに関連した軽度の上皮細胞空胞化及び軽微～中等度の空胞化マクロファージが認められた。胎児の脳では、本薬投与に関連した病理組織学的変化は見られなかった。

ペグセタコプランの皮下投与により血清中濃度が長時間持続し、t_{max} は投与前～投与後 24 時間の間に観察された。曝露量は全ての測定時点で同程度であった。胎児の血清中ペグセタコプラン濃度は概ね測定可能であった。臍帯から採取した胎児の平均血清中薬物濃度は、帝王切開日に母動物で観察された平均血清中濃度の 0.15%であった。ADA 分析のために採取した 47 検体の血清試料で、1 例の母動物（及びその胎児）の試料のみが ADA 陽性を示したが、薬物特異的ではなかった。また、ペグセタコプランの血清中濃度／曝露量は、ADA 陽性のサルと陰性のサルで同程度であった。

2.6.6.7.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

2.6.6.7.3.1　APL-2 の妊娠カニクイザルにおける連日皮下投与を用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験（6 ヵ月間の生後評価を含む）

試験番号［18CATX-001］、添付資料番号 4.2.3.5.3-1

拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験では、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。母動物と出生児を分娩後 6 ヵ月間観察した。

ペグセタコプラン投与と関連のない分娩時の合併症のため、2 例の母動物（7 mg/kg/日群及び 28 mg/kg/日群で各 1 例）を安楽死させた。これ以外には母動物の早期死亡例はなかった。この 2 例では、本薬の PEG40 成分に関連すると考えられる病理組織学的変化（軽微～中等度の空胞化マクロファージ、軽微～軽度の組織球浸潤及び軽微な上皮細胞空胞化）が複数の組織で認められた。母動物では、妊娠中及び分娩後に臨床症状、摂餌量、体重及び体重増加量に本薬投与に関連する変化はみられなかった。妊娠期間及び出生児の性比にも影響はなかった。28 mg/kg/日群では、ペグセタコプランに関連した流産及び死産（それぞれ 31.6%及び 21.1%）が、溶媒対照群（それぞれ 5.0%及び 0%）と比較して増加した。28 mg/kg/日群の総胎児死亡率（52.6%）は、試験施設における背景データの範囲（20～42.9%、平均 28.8%）を上回った。胎児死亡の増加は、本薬投与に関連し有害所見と考えられた。出生児の総死亡率は、対照群が 20.0%及び 7 mg/kg/日群が 36.8%であり、試験施設における背景データの範囲内であった。対照群、7 mg/kg/日群及び 28 mg/kg/日群で、それぞれ 19、17 及び 9 例が自然分娩により出生した。出生児の生存率に本薬投与の影響は認められなかった。7 mg/kg/日群及び 28 mg/kg/日群で、出生児のうち 5 例及び 1 例が生後 28 日以内に死亡又は安楽死したが、母動物へのペグセタコプラン投与に起因する死亡ではなかった。妊娠 100 日以降に流産又は子宮内死亡した胎児、及び早期死亡又は安楽死した出生児では、胎盤、胎児／出生児の身体計測、外表・内臓・心臓及び骨格の催奇形性評価、並びに肉眼的及び病理組織学的検査で本薬投与に関連した影響は認められなかった。生存出生児（0、7 及び 28 mg/kg/日群でそれぞれ 16 例、12 例及び 8 例）では、生後 6 ヵ月まで、臨床症状、体重及び体重増加量、神経行動学的検査及び神経学的検査、外表及び骨格検査、身

体計測、並びに呼吸及び心拍数にペグセタコプランに関連する変化は認められなかった。T 細胞依存性抗体産生（TDAR）試験では、出生児に本薬投与に関連した一次又は二次抗破傷風トキソイド（TT）IgG 抗体及び IgM 抗体の変化はみられなかった。生後 6 ヵ月の最終剖検では、出生児の身体計測、外表及び内臓検査、肉眼的及び病理組織学的検査（脳を含む）、器官重量、並びに心臓の形態学的検査で、ペグセタコプランに関連する所見は認められなかった。

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-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。出生児では、生後 14、28、91 及び 182 日には、いずれの用量でも血清中濃度は測定できなかった。乳汁中濃度は、7 及び 28 mg/kg/日群の分娩後 7 及び 14 日で概ね減少又は類似していた。分娩後 14 日には、血清中の濃度は乳汁より高く、乳汁中濃度に対する血清中濃度の比は左乳頭の乳汁で 624～5710、右乳頭の乳汁で 192～6750 であった。母動物及び出生児の血清で ADA は検出されなかった。

28 mg/kg/日群で流産及び死産の発生率が増加したことから、本試験の無毒性量は 7 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.8　局所刺激性試験

ペグセタコプランに特化した局所刺激性試験は実施していない。しかし、毒性試験で皮下投与部位の観察を行い、肉眼的及び病理組織学的検査を実施した。肉眼的に投与部位の反応は認められなかった。ウサギ及びサルに 28 mg/kg/日以上を反復投与したとき、投与部位の皮下で軽度の炎症性細胞の増加及び空胞化マクロファージの集積が認められた。空胞化マクロファージは、PEG40 の反復投与で予想された反応と一致する。

2.6.6.9　考察及び結論

ペグセタコプランをウサギ及びサルを用いた、それぞれ最長 6 ヵ月間及び 9 ヵ月間の反復皮下投与毒性試験で評価した。本薬の遺伝毒性は、一連の遺伝毒性試験を組合わせて実施し評価した。生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ及びサルを用いた胚・胎児発生に関する予備試験、並びにサルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験）も実施した。ペグセタコプランの主要な毒性所見の概要を表 2.6.6.9-1 に示し、動物とヒトにおける全身曝露量の比較を表 2.6.6.9-2 に示す。

表 2.6.6.9-1　ペグセタコプランの皮下投与毒性試験における主要所見

Finding	Rabbit		Monkey	
(mg/kg/day)	Effect dose	No-effect dose	Effect dose	No-effect dose
Kidney: Minimal tubular degeneration	≥ 1	Not determined	≥ 28	7
Multiple tissues: Epithelial vacuolation; vacuolated macrophage infiltration	≥ 1	Not determined	≥ 7	1
Reproductive: Increased abortions and stillbirths	-	-	28	7

ペグセタコプランをウサギ及びサルに連日反復皮下投与した結果、局所的及び全身的に忍容性が良好であった。病理組織学的検査では、本薬は両動物種の多数の組織で上皮細胞の空胞化及び空胞化マクロファージの浸潤を誘発した。これらの変化はウサギで 1 mg/kg/日以上、サルでは 7 mg/kg/日以上の用量で認められ、用量依存的に増加する傾向が認められた。この所見は 1) 同用量の PEG40 のみを投与した動物でも同様の頻度及び程度で発現すること、並びに 2) 病理所見像及び分布が他の長鎖 PEG や PEG 化タンパク質で報告される影響［Rudmann et al., 2013、Ivens et al., 2015］と深く一致することから、ペグセタコプランの PEG40 成分に起因すると考えられる。この様な変化は、市販品を含む他の多数の PEG 化ペプチド／タンパク質製剤で報告されている。空胞化は、長鎖 PEG に対する組織の適応反応と考えられており、細胞の変化、壊死、変性、炎症あるいは機能障害を伴わない限り非有害所見と見なされる［Ivens et al., 2015］。ペグセタコプランの毒性試験では、（腎臓の変性を除いて）空胞化が観察されたどの組織でもこれらの特徴はみられず、機能障害を示唆する異常な臨床症状も認められなかった。脈絡叢の上皮細胞（上衣細胞）に関しては、神経行動学的な機能障害を示唆する臨床症状が認められなかったことも重要である。したがって、本薬の毒性試験で観察された組織の空胞化は、上皮細胞の変性が認められた腎臓を除いて、非有害所見と考えられる。

ウサギの 28 日間投与試験では、28 mg/kg/日以上で臨床病理学的変化として、赤血球量及び網状赤血球数の増加、並びに白血球数及び血小板数、血清グルコース及びカリウム濃度の低下が認められた。これらの変化は、ウサギの 6 ヵ月間投与試験では再現されず、サルの反復投与試験でも認められなかった。これらの変化は 1 動物種の 1 試験にのみ認められたことから、毒性学的意義は不明である。

病理組織学的検査でペグセタコプラン投与と関連する尿細管変性が認められ、ウサギ及びサルで腎臓の空胞化した領域に変化した上皮細胞が配列する尿細管変性が観察された。空胞化し

た上皮細胞の位置関係から、尿細管変性は PEG の組織内濃度が局所的に極端に上昇したことに対する反応であることが示唆される。他の組織で見られる空胞化とは異なり、この腎臓の退行性変化は有害所見と考えられるが、用量制限毒性のレベルには至らなかった。尿細管変性は軽微かつ非進行性で、28 mg/kg/日の 1 ヵ月間投与後には軽微であり、長期投与毒性試験でも同様であった。いずれの動物種でも、腎機能障害のマーカーである血清尿素窒素及びクレアチニンの付随的な増加はみられなかった。ウサギの長期投与毒性試験では、全ての用量で尿細管変性が認められた。サルの無毒性量は 7 mg/kg/日（試験終了時の平均 C_{max} は 970 µg/mL、平均 AUC_{0-24} は 21,950 µg•h/mL）であり、臨床曝露量に対してそれぞれ 1.45 倍及び 1.42 倍に相当する。

表 2.6.6.9-2 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	6980	0.46	0.45
			28	934	21,500	1.39	1.39
	13CATX003	1 month	140 [d]	2890	66,250	4.31	4.27
Monkey	15CATX-004	9 months	1	179	4035	0.27	0.26
			7	**970**	**21,950**	**1.45**	**1.42**
			28	2000	45,150	2.98	2.91
	13CATX004	1 month	140 [d]	4175	94,400	6.22	6.09
	18CATX-001	4 months [e] (Pre-postnatal)	**7**	**896**	**20,500**	**1.34**	**1.32**
			28	1930	44,300	2.88	2.86
Human	APL2-302	A maximum of approximately 72 weeks	1080 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 1080 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 of data (including Study APL2-302 at Week 16 in PNH patients dosed 1080 mg twice weekly).
g) AUC_{0-24} at steady state estimated from PopPK analysis (including Study APL2-302 at Week 16 in PNH patients dosed 1080 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.

PEG 化タンパク質製剤の安全性評価において、曝露量の比較で考慮すべき他の指標は、薬物の PEG 成分として投与される PEG の総投与量（PEG-Load）である［CHMP, 2012］。ペグセタコプランの PEG 成分は、薬物の分子量の約 91.5%（91.3～91.7%の範囲）に相当する。毒性試験で投与したペグセタコプランの投与量と、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者の治療

用量から算出した PEG の 1 ヵ月当たりの総投与量を、以下の表 2.6.6.9-3 で比較した。毒性試験における 140 mg/kg/日のペグセタコプラン投与は、PEG の 1 ヵ月当たりの総投与量が臨床用量の 29 倍以上に相当し、腎臓で病理組織学的に軽微～軽度までの尿細管変性を発現した。28 mg/kg/日の投与は、PEG の 1 ヵ月当たりの総投与量が臨床用量の 5 倍以上に相当し、サルの 9 ヵ月間投与試験で腎臓の尿細管変性の程度は軽微に留まり、用量制限毒性のレベルには至らなかった。これらの動物で認められた本薬投与に関連する所見は、臨床試験では認められなかった。臨床試験における安全性所見については、臨床的安全性の概要［2.7.4］を参照のこと。

表 2.6.6.9-3 ペグセタコプランの動物とヒトの皮下投与量から算出した PEG40 の総投与量（PEG-Load）の比較

Species	Pegcetacoplan Dose (mg/kg/day)	PEG40 Dose (mg/kg/day) [a]	PEG Doses per month	PEG-Load (mg/kg/month)	Animal:Human PEG-Load Ratio
Rabbit, monkey	0.25	0.23	30	6.90	0.05
Rabbit, monkey	1	0.92		27.6	0.21
Rabbit, monkey	3	2.75		82.5	0.63
Rabbit, monkey	7	6.41		192	1.45
	28	25.6		768	5.82
	140	128		3840	29.1
Human	1080 mg twice weekly [b]	16.5 [c]	8	132	-

Abbreviations: - = not applicable; PEG = polyethylene glycol; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
a) Corrected for percentage of the PEG moiety in pegcetacoplan (91.5%).
b) The intended therapeutic dose and regimen in PNH patients
c) Assuming human body weight of 60 kg.

生殖発生毒性試験において、ペグセタコプランはラット、ウサギ及びサルの胚・胎児発生に影響を及ぼさなかった。サルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験では、高用量（28 mg/kg/日）のペグセタコプラン投与により流産及び死産の増加が認められた。これは本薬の薬理作用から予想された変化ではなかった。これまでのエビデンスから、補体カスケードの制御が妊娠維持に有益であり、妊娠に伴う障害を制御するために補体を標的とする治療法を使用することが示唆されている［Regal et al., 2015］。当該試験の無毒性量は 7 mg/kg/日（妊娠 111 日の平均 C_{max} は 896 μg/mL、平均 AUC_{0-24} は 20,500 μg•h/mL）であり、臨床曝露量に対してそれぞれ 1.34 倍及び 1.32 倍に相当する。

2.6.6.9.1 結論

ウサギ及びサルにペグセタコプランを 140 mg/kg/日までの用量で連日皮下投与すると、局所的及び全身的に忍容性が良好であった。主な所見は、腎臓の尿細管変性（有害所見と判断した）、及び病理組織学的検査で多数の組織に認められた細胞の空胞化（本薬の PEG40 成分に対する適応性変化と考えられ、有害所見ではないと判断した）であった。サルの尿細管変性に関する無毒性量は 7 mg/kg/日であった（C_{max} 及び AUC に基づく安全域は、それぞれ 1.45 倍及び 1.42 倍）。28 mg/kg/日で認められた腎臓の変性は軽微であり、非進行性であった（PEG の 1 ヵ月当たりの総投与量が臨床用量の 5 倍以上に相当）。サルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験において、28 mg/kg/日のペグセタコプラン投与に関連した流産及び死産の増加が認められた。

当該試験の無毒性量は 7 mg/kg/日であった（臨床用量の C_{max} 及び AUC に基づく安全域は、それぞれ 1.34 倍及び 1.32 倍）。

ペグセタコプランはウサギで軽度～中等度の抗原性を示したが、サルではほとんど抗原性を示さなかった。遺伝毒性試験の陰性結果から、ペグセタコプランは遺伝毒性のリスクがないことが示された。安全性薬理試験の結果から、本薬は hERG（I_{Kr}）チャネルを阻害せず、心血管系及び呼吸器系に急性の機能障害を引き起こさないことが示された［2.6.2 参照］。

2.6.6.10　参考文献

Afshar-Kharghan V. The role of the complement system in cancer. J. Clin.Invest. 2017, 127(3): 780-789.

Chellman GJ, Bussiere JL, Makori N, et al. Developmental and reproductive toxicology studies in nonhuman primates. Birth Defects Res. (Part B) 2009; 86: 446-462.

CHMP Safety Working Party of the European Medicines Agency. CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population. November 16, 2012. EMA/CHMP/SWP/647258/2012.

Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. Cell Res. 2010, 20(1): 34-50.

Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, et al. PEGylated biopharmaceuticals: current experience and considerations for nonclinical development. Toxicol. Pathol. 2015; 43:959-983.

Martin PL, Breslin W, Rocca M, et al. Considerations in assessing the developmental and reproductive toxicity potential of biopharmaceuticals. Birth Defects Res. (Part B) 2009; 86: 176-203.

Regal JF, Gilbert JS, Burwick RM. The complement system and adverse pregnancy outcomes. Mol. Immunol. 2015; 67(1):56-70.

Rudmann DG, Alston JT, Hanson JC, et al. High molecular weight polyethylene glycol cellular distribution and PEG-associated cytoplasmic vacuolation is molecular weight dependent and does not require conjugation to proteins. Toxicol Pathol. 2013; 41: 970-983.

Trouw LA, Daha MR. Role of complement in innate immunity and host defense. Immunol Lett. 2011, 138(1):35-37.

Zhang R, Liu Q, Li T, et al. Role of the complement system in the tumor microenvironment. Cancer Cell Int. 2019; 19: 300.

目次

2.6.7　毒性試験概要表....3
2.6.7.1　毒性試験：一覧表....3
2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表....8
2.6.7.3　トキシコキネティクス：試験成績の一覧....9
2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧....18
2.6.7.5　単回投与毒性試験....29
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験....30
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験....32
2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験....57
2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験....70
2.6.7.10　がん原性試験....71
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験....72
2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験....74
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験....74
2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験....75
2.6.7.15　新生児を用いた試験....79
2.6.7.16　局所刺激性試験....79
2.6.7.17　その他の毒性試験....79

表目次

表 2.6.7.1-1 毒性試験一覧 3
表 2.6.7.2-1 トキシコキネティクス試験の一覧表 8
表 2.6.7.3-1 ウサギのトキシコキネティクス試験成績 9
表 2.6.7.3-2 サルのトキシコキネティクス試験成績 13
表 2.6.7.4-1 被験物質一覧 18
表 2.6.7.6-1 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 30
表 2.6.7.7-1 APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験....32
表 2.6.7.7-2 APL-2 のカニクイザルにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 39
表 2.6.7.7-3 APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験....44
表 2.6.7.7-4 APL-2 のカニクイザルにおける 9 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（13 週途中剖検を含む） 48
表 2.6.7.7-5 ペグセタコプランの熱分解製剤と非分解製剤のカニクイザルにおける 28 日間皮下投与毒性比較試験....53
表 2.6.7.8-1 APL-2 及び PEG40 の細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験....57
表 2.6.7.8-2 細菌を用いる復帰突然変異試験 60
表 2.6.7.8-3 酢酸 APL-2 の細菌を用いる復帰突然変異試験....62
表 2.6.7.8-4 APL-2 の細菌を用いる復帰突然変異試験....64
表 2.6.7.8-5 トリフルオロ酢酸 APL-1-AEEAc-Lys-NH_2 の細菌を用いる復帰突然変異試験....66
表 2.6.7.8-6 TK6 哺乳類細胞を用いる *in vitro* 小核試験....68
表 2.6.7.9-1 PEG40 及び APL-2 のマウスにおける *in vivo* 小核試験 70
表 2.6.7.11-1 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験....72
表 2.6.7.14-1 APL-2 の妊娠カニクイザルにおける連日皮下投与を用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験（6 ヵ月間の生後評価を含む） 75

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

表 2.6.7.1-1 毒性試験一覧

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Daily Dose [a] (mg/kg)	GLP Compliance / Evaluable/Reference	Testing Facility	Study Number	CTD Document Number
Single Dose Toxicity								
Single dose studies have not been conducted								
Repeat Dose Toxicity								
A 7-day pilot repeat dose toxicity study	Rabbit / NZW	SC	7 days	Pegcetacoplan: 20 PEG40: 16	No / Reference	[redacted] USA	13CATX001	4.2.3.2-1
A 7-day pilot repeat dose toxicity study	Monkey / Cynomolgus	SC	7 days	Pegcetacoplan: 20 PEG40: 16	No / Reference	[redacted] USA	13CATX002	4.2.3.2-5
A 28-day repeat dose toxicity study with a 28-day recovery period	Rabbit / NZW	SC	28 days	Pegcetacoplan: 7, 28, 140 PEG40: 112	Yes / Evaluable	[redacted] USA	13CATX003	4.2.3.2-2
A 28-day repeat dose toxicity study with a 28-day recovery period	Monkey / Cynomolgus	SC	28 days	Pegcetacoplan: 7, 28, 140 PEG40: 112	Yes / Evaluable	[redacted] USA	13CATX004	4.2.3.2-6
A 28-day repeat dose toxicity study	Rabbit / NZW	SC	28 days	0.25, 1, 3	Yes / Evaluable	[redacted] USA	14CATX001	4.2.3.2-3
		IV	2 doses (Days 1 & 15)	42				
A 28-day repeat dose toxicity study	Monkey / Cynomolgus	SC	28 days	0.25, 1, 3	Yes / Evaluable	[redacted] USA	14CATX002	4.2.3.2-7
		IV	2 doses (Days 1 & 15)	42				

表 2.6.7.1-1 毒性試験一覧

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Daily Dose [a] (mg/kg)	GLP Compliance / Evaluable/Reference	Testing Facility	Study Number	CTD Document Number
Repeat Dose Toxicity								
A 28-day repeat dose safety/toxicity study (APL-2 bridging study)	Monkey / Cynomolgus	SC	28 days	Pegcetacoplan: 28 PEG40: 25.8	Yes / Evaluable	[redacted] USA	14CATX-005	4.2.3.2-8
A 6-month repeat dose toxicity study	Rabbit / NZW	SC	6 months	Pegcetacoplan: 1, 7, 28 PEG40: 26	Yes / Evaluable	[redacted] USA	15CATX-003	4.2.3.2-4
A 9-month repeat dose toxicity study with a 13-week interim necropsy	Monkey / Cynomolgus	SC	9 months	Pegcetacoplan: 1, 7, 28 PEG40: 26	Yes / Evaluable	[redacted] USA	15CATX-004	4.2.3.2-10
A 28-day repeat dose toxicity study comparing heat-degraded and non-degraded pegcetacoplan	Monkey / Cynomolgus	SC	28 days	Heat-degraded pegcetacoplan: 28 Non-degraded pegcetacoplan: 28	Yes / Evaluable	[redacted] USA	19CATX-003	4.2.3.2-9

表 2.6.7.1-1 毒性試験一覧

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Daily Dose [a] (mg/kg)	GLP Compliance / Evaluable/Reference	Testing Facility	Study Number	CTD Document Number
Genotoxicity								
Bacterial Reverse Mutation Assay (Ames)	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *Escherichia coli* WP2 *uvrA*	*In vitro*	N/A	33, 100, 333, 1000, 3333 and 5000 µg/plate with and without S9 mix	Yes / Evaluable	[redacted] USA	13BTX-001	4.2.3.3.1-1
Bacterial reverse mutation assay (Ames)	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *Escherichia coli* WP2 *uvrA*	*In vitro*	N/A	100, 333, 1000, 3333 and 5000 µg/plate with and without S9 mix	Yes / Evaluable	[redacted] USA	14BTX-001	4.2.3.3.1-2
Bacterial reverse mutation assay (Ames)	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *Escherichia coli* WP2 *uvrA*	*In vitro*	N/A	33.3, 100, 333, 1000, 3333 and 5000 µg/plate with and without S9 mix	Yes / Evaluable	[redacted] USA	19BTX-002	4.2.3.3.1-3
Bacterial reverse mutation assay (Ames)	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *Escherichia coli* WP2 *uvrA*	*In vitro*	N/A	270, 540, 648, 1080, 3000 and 5000 µg/plate with and without S9 mix	Yes / Evaluable	[redacted] USA	19BTX-001	4.2.3.3.1-4

表 2.6.7.1-1 毒性試験一覧

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Daily Dose [a] (mg/kg)	GLP Compliance / Evaluable/Reference	Testing Facility	Study Number	CTD Document Number
Genotoxicity								
Bacterial reverse mutation assay (Ames)	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *Escherichia coli* WP2 *uvrA*	*In vitro*	N/A	33.3, 100, 333, 1000, 3333 and 5000 µg/plate with and without S9 mix	Yes / Evaluable	[redacted] USA	19BTX-003	4.2.3.3.1-5
In vitro mammalian cell micronucleus assay	TK6 human lymphoblastoid cell line	*In vitro*	N/A	240, 350, 500 µg/mL with and without S9 mix	Yes / Evaluable	[redacted] USA	13BTX-002	4.2.3.3.1-6
In vivo micronucleus test	Mouse / CD-1	IV	2 days	500, 1000, 2000	Yes / Evaluable	[redacted] USA	13BTX-003	4.2.3.3.2-1
Carcinogenicity								
Carcinogenicity studies have not been conducted								

表 2.6.7.1-1 毒性試験一覧

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Daily Dose [a] (mg/kg)	GLP Compliance / Evaluable/Reference	Testing Facility	Study Number	CTD Document Number
Reproductive and Developmental Toxicity								
Pilot prenatal development toxicity study	Rat / Sprague-Dawley	SC	GD 6 to GD 17	Pegcetacoplan: 1, 3.5, 7, 28 PEG40: 26.2	No / Reference	[redacted] USA	15MTX-001	4.2.3.5.2-1
Pilot prenatal development toxicity study	Rabbit / NZW	SC	GD 6 to GD 18	Pegcetacoplan: 1, 3.5, 7, 28 PEG40: 26.2	No / Reference	[redacted] USA	15MTX-002	4.2.3.5.2-2
Pilot embryo-fetal development study	Monkey / Cynomolgus	SC	GD 20 to GD 140	28	No / Reference	[redacted] USA	17CATX-001	4.2.3.5.2-3
Enhanced pre and post-natal development study	Monkey / Cynomolgus	SC	GD 20-22 until parturition	<u>7</u>, 28	Yes / Evaluable	[redacted] USA	18CATX-001	4.2.3.5.3-1
Local Tolerance								
Local tolerance studies have not been conducted								
Other Toxicity Studies								
No other toxicity studies have been conducted								

a) Unless otherwise specified. For Repeated Dose Toxicity, the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) is underlined.

Abbreviations: [redacted] = [redacted]; CTD = common technical document; Evaluable = evaluable data; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; N/A = not applicable; NZW = New Zealand White; Reference = reference data; SC = subcutaneous.

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

表 2.6.7.2-1　トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Dose levels (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number
Repeat dose toxicity (28 days)	Rabbit / NZW	SC	7, 28, 140	Yes	13CATX003
Repeat dose toxicity (28 days)	Rabbit / NZW	SC	0.25, 1, 3	Yes	14CATX001
		IV	42		
Repeat dose toxicity (6 months)	Rabbit / NZW	SC	1, 7, 28	Yes	15CATX-003
Repeat dose toxicity (28 days)	Monkey / Cynomolgus	SC	7, 28, 140	Yes	13CATX004
Repeat dose toxicity (28 days)	Monkey / Cynomolgus	SC	0.25, 1, 3	Yes	14CATX002
		IV	42		
Repeat dose toxicity (9 months)	Monkey / Cynomolgus	SC	1, 7, 28	Yes	15CATX-004
Enhanced pre and post-natal study	Monkey / Cynomolgus	SC	7, 28	Yes	18CATX-001

Abbreviations: GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; NZW = New Zealand White; SC = subcutaneous.

2.6.7.3 トキシコキネティクス：試験成績の一覧

表 2.6.7.3-1 ウサギのトキシコキネティクス試験成績

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)		**Rabbit / NZW**		**Study Day**	**GLP Compliance**	**Study Number**
Name	**Daily Dose (mg/kg)**	**Male**	**Female**			
Pegcetacoplan	7	C_{max}: 32.5 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 433 µg•hr/mL	C_{max}: 38.2 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 519 µg•hr/mL	Day 1	Yes	13CATX003
		C_{max}: 182 µg/mL t_{max}: 16.0 hr AUC_t: 4120 µg•hr/mL	C_{max}: 224 µg/mL t_{max}: 12.00 hr AUC_t: 5210 µg•hr/mL	Day 28		
Pegcetacoplan	28	C_{max}: 159 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 1920 µg•hr/mL	C_{max}: 156 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 1900 µg•hr/mL	Day 1	Yes	13CATX003
		C_{max}: 702 µg/mL t_{max}: 9.33 hr AUC_t: 15,800 µg•hr/mL	C_{max}: 962 µg/mL t_{max}: 13.3 hr AUC_t: 21,800 µg•hr/mL	Day 28		
Pegcetacoplan	140	C_{max}: 542 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 5450 µg•hr/mL	C_{max}: 528 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 5180 µg•hr/mL	Day 1	Yes	13CATX003
		C_{max}: 2730 µg/mL t_{max}: 8.00 hr AUC_t: 158,000 µg•hr/mL	C_{max}: 3050 µg/mL t_{max}: 5.33 hr AUC_t: 158,000 µg•hr/mL	Day 28		

表 2.6.7.3-1 ウサギのトキシコキネティクス試験成績

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)		**Rabbit / NZW**		**Study Day**	**GLP Compliance**	**Study Number**
Name	**Daily Dose (mg/kg)**	**Male**	**Female**			
Pegcetacoplan	0.25	C_{max}: 6.88 µg/mL t_{max}: 18.7 hr AUC_t: 160 µg•hr/mL	C_{max}: 8.21 µg/mL t_{max}: 18.7 hr AUC_t: 192 µg•hr/mL	Day 28	Yes	14CATX001
Pegcetacoplan	1	C_{max}: 5.75 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 80.8 µg•hr/mL	C_{max}: 6.62 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 87.8 µg•hr/mL	Day 1	Yes	14CATX001
		C_{max}: 29.0 µg/mL t_{max}: 18.7 hr AUC_t: 668 µg•hr/mL	C_{max}: 36.3 µg/mL t_{max}: 16.0 hr AUC_t: 824 µg•hr/mL	Day 28		
Pegcetacoplan	3	C_{max}: 18.0 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 248 µg•hr/mL	C_{max}: 20.1 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 273 µg•hr/mL	Day 1	Yes	14CATX001
		C_{max}: 87.3 µg/mL t_{max}: 8.00 hr AUC_t: 2030 µg•hr/mL	C_{max}: 115 µg/mL t_{max}: 17.3 hr AUC_t: 2660 µg•hr/mL	Day 28		
Pegcetacoplan	42	C_{max}: 689 µg/mL t_{max}: 8.00 hr AUC_t: 38,900 µg•hr/mL	C_{max}: 625 µg/mL t_{max}: 8.00 hr AUC_t: 40,600 µg•hr/mL	Day 1	Yes	14CATX001
		C_{max}: 725 µg/mL t_{max}: 8.00 hr AUC_t: 44,700 µg•hr/mL	C_{max}: 695 µg/mL t_{max}: 8.00 hr AUC_t: 50,000 µg•hr/mL	Day 15		

表 2.6.7.3-1 ウサギのトキシコキネティクス試験成績

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)		**Rabbit / NZW**		**Study Day**	**GLP Compliance**	**Study Number**
Name	**Daily Dose (mg/kg)**	**Male**	**Female**			
Pegcetacoplan	1	C_{max}: 6.41 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 103 µg•hr/mL	C_{max}: 7.27 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 104 µg•hr/mL	Day 1	Yes	15CATX-003
		C_{max}: 30.2 µg/mL t_{max}: 4.00 hr AUC_t: 690 µg•hr/mL	C_{max}: 33.8 µg/mL t_{max}: 8.00 hr AUC_t: 780 µg•hr/mL	Day 28		
		C_{max}: 32.9 µg/mL t_{max}: 12.0 hr AUC_t: 737 µg•hr/mL	C_{max}: 43.6 µg/mL t_{max}: 10.7 hr AUC_t: 1010 µg•hr/mL	Day 91		
		C_{max}: 36.7 µg/mL t_{max}: 4.00 hr AUC_t: 806 µg•hr/mL	C_{max}: 52.7 µg/mL t_{max}: 2.67 hr AUC_t: 1180 µg•hr/mL	Day 182		
Pegcetacoplan	7	C_{max}: 46.2 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 705 µg•hr/mL	C_{max}: 186 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 2300 µg•hr/mL	Day 1	Yes	15CATX-003
		C_{max}: 204 µg/mL t_{max}: 9.33 hr AUC_t: 4640 µg•hr/mL	C_{max}: 257 µg/mL t_{max}: 5.33 hr AUC_t: 5970 µg•hr/mL	Day 28		
		C_{max}: 212 µg/mL t_{max}: 1.33 hr AUC_t: 4680 µg•hr/mL	C_{max}: 334 µg/mL t_{max}: 1.33 hr AUC_t: 7320 µg•hr/mL	Day 91		
		C_{max}: 234 µg/mL t_{max}: 4.00 hr AUC_t: 5220 µg•hr/mL	C_{max}: 386 µg/mL t_{max}: 8.00 hr AUC_t: 8740 µg•hr/mL	Day 182		

表 2.6.7.3-1 ウサギのトキシコキネティクス試験成績

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)		**Rabbit / NZW**		**Study Day**	**GLP Compliance**	**Study Number**
Name	**Daily Dose (mg/kg)**	**Male**	**Female**			
Pegcetacoplan	28	C_{max}: 156 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 2100 µg•hr/mL	C_{max}: 42.5 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 636 µg•hr/mL	Day 1	Yes	15CATX-003
		C_{max}: 816 µg/mL t_{max}: 1.33 hr AUC_t: 18,500 µg•hr/mL	C_{max}: 889 µg/mL t_{max}: 2.67 hr AUC_t: 18,600 µg•hr/mL	Day 28		
		C_{max}: 745 µg/mL t_{max}: 4.00 hr AUC_t: 16,700 µg•hr/mL	C_{max}: 906 µg/mL t_{max}: 1.33 hr AUC_t: 20,300 µg•hr/mL	Day 91		
		C_{max}: 787 µg/mL t_{max}: 5.33 hr AUC_t: 17,900 µg•hr/mL	C_{max}: 1080 µg/mL t_{max}: 13.3 hr AUC_t: 25,100 µg•hr/mL	Day 182		

Abbreviations: AUC_t = area under the curve from the time of dosing to last measurable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; GLP = Good Laboratory Practice; hr = hour; NZW = New Zealand White; t_{max} = time of maximum observed concentration.

表 2.6.7.3-2　サルのトキシコキネティクス試験成績

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)		**Monkey / Cynomolgus**		**Study Day**	**GLP Compliance**	**Study Number**
Name	**Daily Dose (mg/kg)**	**Male**	**Female**			
Pegcetacoplan	7	C_{max}: 79.0 μg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 1220 μg•hr/mL	C_{max}: 76.9 μg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 1260 μg•hr/mL	Day 1	Yes	13CATX004
		C_{max}: 999 μg/mL t_{max}: 10.7 hr AUC_t: 22,900 μg•hr/mL	C_{max}: 864 μg/mL t_{max}: 5.33 hr AUC_t: 20,200 μg•hr/mL	Day 28		
Pegcetacoplan	28	C_{max}: 248 μg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 3670 μg•hr/mL	C_{max}: 319 μg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 4990 μg•hr/mL	Day 1	Yes	13CATX004
		C_{max}: 1950 μg/mL t_{max}: 5.33 hr AUC_t: 44,500 μg•hr/mL	C_{max}: 1880 μg/mL t_{max}: 5.33 hr AUC_t: 42,800 μg•hr/mL	Day 28		
Pegcetacoplan	140	C_{max}: 679 μg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 10,100 μg•hr/mL	C_{max}: 926 μg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 14,300 μg•hr/mL	Day 1	Yes	13CATX004
		C_{max}: 4290 μg/mL t_{max}: 6.40 hr AUC_t: 360,000 μg•hr/mL	C_{max}: 4060 μg/mL t_{max}: 8.00 hr AUC_t: 323,000 μg•hr/mL	Day 28		
Pegcetacoplan	0.25	C_{max}: 2.81 μg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 40.4 μg•hr/mL	C_{max}: 3.49 μg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 46.9 μg•hr/mL	Day 1	Yes	14CATX002
		C_{max}: 35.6 μg/mL t_{max}: 5.33 hr AUC_t: 841 μg•hr/mL	C_{max}: 38.1 μg/mL t_{max}: 13.3 hr AUC_t: 883 μg•hr/mL	Day 28		

表 2.6.7.3-2 サルのトキシコキネティクス試験成績

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)		**Monkey / Cynomolgus**		**Study Day**	**GLP Compliance**	**Study Number**
Name	**Daily Dose (mg/kg)**	**Male**	**Female**			
Pegcetacoplan	1	C_{max}: 9.81 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 146 µg•hr/mL	C_{max}: 9.77 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 126 µg•hr/mL	Day 1	Yes	14CATX002
		C_{max}: 207 µg/mL t_{max}: 2.67 hr AUC_t: 4670 µg•hr/mL	C_{max}: 168 µg/mL t_{max}: 8.00 hr AUC_t: 3950 µg•hr/mL	Day 28		
Pegcetacoplan	3	C_{max}: 24.2 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 330 µg•hr/mL	C_{max}: 30.6 µg/mL t_{max}: 24.0 hr AUC_t: 413 µg•hr/mL	Day 1	Yes	14CATX002
		C_{max}: 574 µg/mL t_{max}: 10.7 hr AUC_t: 13,300 µg•hr/mL	C_{max}: 483 µg/mL t_{max}: 10.7 hr AUC_t: 11,400 µg•hr/mL	Day 28		
Pegcetacoplan	42	C_{max}: 651 µg/mL t_{max}: 8.47 hr AUC_t: 108,000 µg•hr/mL	C_{max}: 641 µg/mL t_{max}: 8.00 hr AUC_t: 97,500 µg•hr/mL	Day 1	Yes	14CATX002
		C_{max}: 832 µg/mL t_{max}: 8.00 hr AUC_t: 148,000 µg•hr/mL	C_{max}: 778 µg/mL t_{max}: 8.00 hr AUC_t: 123,000 µg•hr/mL	Day 15		

表 2.6.7.3-2 サルのトキシコキネティクス試験成績

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)		**Monkey / Cynomolgus**		**Study Day**	**GLP Compliance**	**Study Number**
Name	**Daily Dose (mg/kg)**	**Male**	**Female**			
Pegcetacoplan	1	C_{max}: 9.90 µg/mL t_{max}: 24.0 hr [b] AUC_t: 158 µg•hr/mL	C_{max}: 9.14 µg/mL t_{max}: 24.0 hr [b] AUC_t: 151 µg•hr/mL	Day 1	Yes	15CATX-004
		C_{max}: 234 µg/mL t_{max}: 8.00 hr [b] AUC_t: 5240 µg•hr/mL	C_{max}: 184 µg/mL t_{max}: 8.00 hr [b] AUC_t: 4180 µg•hr/mL	Day 28		
		C_{max}: 201 µg/mL t_{max}: 0.00 hr [b] AUC_t: 4500 µg•hr/mL	C_{max}: 163 µg/mL t_{max}: 0.00 hr [b] AUC_t: 3600 µg•hr/mL	Day 91		
		C_{max}: 182 µg/mL t_{max}: 8.00 hr [b] AUC_t: 4160 µg•hr/mL	C_{max}: 154 µg/mL t_{max}: 0.00 hr [b] AUC_t: 3540 µg•hr/mL	Day 180		
		C_{max}: 194 µg/mL t_{max}: 4.00 hr [b] AUC_t: 4460 µg•hr/mL	C_{max}: 164 µg/mL t_{max}: 0.00 hr [b] AUC_t: 3610 µg•hr/mL	Day 273		
Pegcetacoplan	7	C_{max}: 68.2 µg/mL t_{max}: 24.0 hr [b] AUC_t: 1080 µg•hr/mL	C_{max}: 64.3 µg/mL t_{max}: 24.0 hr [b] AUC_t: 992 µg•hr/mL	Day 1	Yes	15CATX-004
		C_{max}: 1090 µg/mL t_{max}: 8.00 hr [b] AUC_t: 24,900 µg•hr/mL	C_{max}: 974 µg/mL t_{max}: 8.00 hr [b] AUC_t: 22,300 µg•hr/mL	Day 28		
		C_{max}: 1000 µg/mL t_{max}: 8.00 hr [b] AUC_t: 22,500 µg•hr/mL	C_{max}: 942 µg/mL t_{max}: 0.00 hr [b] AUC_t: 20,900 µg•hr/mL	Day 91		

表 2.6.7.3-2 サルのトキシコキネティクス試験成績

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)		**Monkey / Cynomolgus**		**Study Day**	**GLP Compliance**	**Study Number**
Name	**Daily Dose (mg/kg)**	**Male**	**Female**			
Pegcetacoplan	7	C_{max}: 1140 µg/mL t_{max}: 8.00 hr [b] AUC_t: 25,800 µg•hr/mL	C_{max}: 905 µg/mL t_{max}: 8.00 hr [b] AUC_t: 20,900 µg•hr/mL	Day 180	Yes	15CATX-004
		C_{max}: 1030 µg/mL t_{max}: 0.00 hr [b] AUC_t: 23,400 µg•hr/mL	C_{max}: 909 µg/mL t_{max}: 0.00 hr [b] AUC_t: 20,500 µg•hr/mL	Day 273		
Pegcetacoplan	28	C_{max}: 283 µg/mL t_{max}: 24.0 hr [b] AUC_t: 4110 µg•hr/mL	C_{max}: 258 µg/mL t_{max}: 24.0 hr [b] AUC_t: 3960 µg•hr/mL	Day 1	Yes	15CATX-004
		C_{max}: 1960 µg/mL t_{max}: 0.00 hr [b] AUC_t: 45,500 µg•hr/mL	C_{max}: 1830 µg/mL t_{max}: 8.00 hr [b] AUC_t: 42,000 µg•hr/mL	Day 28		
		C_{max}: 2050 µg/mL t_{max}: 8.00 hr [b] AUC_t: 46,400 µg•hr/mL	C_{max}: 1880 µg/mL t_{max}: 0.00 hr [b] AUC_t: 41,100 µg•hr/mL	Day 91		
		C_{max}: 2030 µg/mL t_{max}: 0.00 hr [b] AUC_t: 46,200 µg•hr/mL	C_{max}: 1830 µg/mL t_{max}: 4.00 hr [b] AUC_t: 42,200 µg•hr/mL	Day 180		
		C_{max}: 2150 µg/mL t_{max}: 8.00 hr [b] AUC_t: 47,700 µg•hr/mL	C_{max}: 1850 µg/mL t_{max}: 8.00 hr [b] AUC_t: 42,600 µg•hr/mL	Day 273		

表 2.6.7.3-2 サルのトキシコキネティクス試験成績

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)		**Monkey / Cynomolgus**		**Study Day**	**GLP Compliance**	**Study Number**
Name	**Daily Dose (mg/kg)**	**Male**	**Female**			
Pegcetacoplan	7	N/A	C_{max}: 1030 µg/mL t_{max}: 8.84 hr [b] AUC_t: 24,000 µg•hr/mL	GD 48	Yes	18CATX-001
		N/A	C_{max}: 896 µg/mL t_{max}: 8.84 hr [b] AUC_t: 20,500 µg•hr/mL	GD 111		
		N/A	C_{max}: 882 µg/mL t_{max}: 4.21 hr [b] AUC_t: 6890 µg•hr/mL	GD 140 [a]		
Pegcetacoplan	28	N/A	C_{max}: 1840 µg/mL $t_{max:}$ 16.5 hr [b] AUC_t: 42,400 µg•hr/mL	GD 48	Yes	18CATX-001
		N/A	C_{max}: 1930 µg/mL t_{max}: 13.9 hr [b] AUC_t: 44,300 µg•hr/mL	GD 111		
		N/A	C_{max}: 1870 µg/mL t_{max}: 4.31 hr [b] AUC_t: 14,500 µg•hr/mL	GD 140 [a]		

a) C_{max}, t_{max} and AUC_t were estimated using only one time point (8 hours) after dosing on GD 140.

b) Median (min-max) value detailed.

Abbreviations: AUC_t = area under the curve from the time of dosing to last measurable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; hr = hour; N/A = not applicable; t_{max} = time of maximum observed concentration sampled during a dosing interval.

2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧

表 2.6.7.4-1 被験物質一覧

Drug Substance			Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)	
Batch No.	Purity (%)[a]	Specified Impurities	Study Number	Type of Study
原薬ロットA*	93.5[b]	APi1603 ND[RP] 不純物B* 2.4%[RP] 不純物C* 0.36%[SCX] 不純物D* 1.2%[SCX] 不純物E* 0.23%[SCX] 不純物F* 3.7%[SCX] 不純物G* 1.7%[SE] 不純物H* 0.58%[SCX] 不純物I* 1.7%[SE] 不純物J* < 0.24 wt%[RP] 不純物A*[d] 0.37%[RP]	13CATX001	A 7-day Pilot Repeat Dose Toxicity Study of Pegcetacoplan by Subcutaneous Injection in New Zealand White Rabbits
原薬ロットA*	93.5[b]	APi1603 ND[RP] 不純物B* 2.4%[RP] 不純物C* 0.36%[SCX] 不純物D* 1.2%[SCX] 不純物E* 0.23%[SCX] 不純物F* 3.7%[SCX] 不純物G* 1.7%[SE] 不純物H* 0.58%[SCX] 不純物I* 1.7%[SE] 不純物J* < 0.24 wt%[RP] 不純物A*[d] 0.37%[RP]	13CATX002	A 7-day Pilot Repeat Dose Toxicity Study of Pegcetacoplan by Subcutaneous Injection in Cynomolgus Monkeys

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.7.4-1 被験物質一覧

Drug Substance			Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)	
Batch No.	Purity (%) [a]	Specified Impurities	Study Number	Type of Study
原薬ロットB*	93.4	APi1603 ND [RP] 不純物B* 1.8% [RP] 不純物C* BQL [SCX] 不純物D* 0.58% [SCX] 不純物E* BQL [SCX] 不純物F* 3.5% [SCX] 不純物G* 1.6% [SE] 不純物H* 0.70% [SCX] 不純物I* 3.9% [SE] 不純物J* < 0.24 wt% [RP] 不純物A* [d] 0.32% [RP]	14CATX001	A 28-day Repeat Dose Toxicity Study of Pegcetacoplan by Subcutaneous or Intravenous Injection in New Zealand White Rabbits
原薬ロットB*	93.4	APi1603 ND [RP] 不純物B* 1.8% [RP] 不純物C* BQL [SCX] 不純物D* 0.58% [SCX] 不純物E* BQL [SCX] 不純物F* 3.5% [SCX] 不純物G* 1.6 % [SE] 不純物H* 0.70% [SCX] 不純物I* 3.9% [SE] 不純物J* < 0.24 wt% [RP] 不純物A* [d] 0.32% [RP]	14CATX002	A 28-day Repeat Dose Toxicity Study of Pegcetacoplan by Subcutaneous or Intravenous Injection in Cynomolgus Monkeys

表 2.6.7.4-1　被験物質一覧

Drug Substance			Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)	
Batch No.	Purity (%) [a]	Specified Impurities	Study Number	Type of Study
原薬ロットB*	93.4	APi1603 ND [RP] 不純物B*　1.8% [RP] 不純物C*　BQL [SCX] 不純物D*　0.58% [SCX] 不純物E*　BQL [SCX] 不純物F*　3.5% [SCX] 不純物G*　1.6 % [SE] 不純物H*　0.70 % [SCX] 不純物I*　3.9% [SE] 不純物J*　< 0.24 wt% [RP] 不純物A* [d] 0.32% [RP]	13CATX003	A 28-day Repeat Dose Toxicity Study of Pegcetacoplan by Subcutaneous Injection in New Zealand White Rabbits with a 28-day Recovery Period
原薬ロットB*	93.4	APi1603 ND [RP] 不純物B*　1.8% [RP] 不純物C*　BQL [SCX] 不純物D*　0.58% [SCX] 不純物E*　BQL [SCX] 不純物F*　3.5% [SCX] 不純物G*　1.6% [SE] 不純物H*　0.70% [SCX] 不純物I*　3.9% [SE] 不純物J*　< 0.24 wt% [RP] 不純物A* [d] 0.32% [RP]	13CATX004	A 28-day Repeat Dose Toxicity Study of Pegcetacoplan by Subcutaneous Injection in Cynomolgus Monkeys with a 28-day Recovery Period

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.7.4-1　被験物質一覧

Drug Substance			Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)	
Batch No.	Purity (%) [a]	Specified Impurities	Study Number	Type of Study
原薬ロットC*	96.2 – 96.4	APi1603 ND [RP] 不純物B*　3.4% [RP] 不純物C*　3.0% [SCX] 不純物D*　0.26% [SCX] 不純物E*　3.0% [SCX] 不純物F*　3.0% [SCX] 不純物G*　3.8% [SE] 不純物H*　0.35% [SCX] 不純物I*　ND [SE] 不純物J*　0.46 wt% [RP] 不純物A* [d]　0.33% [RP]	14CATX-005	A 28-day Repeat Dose Safety/Toxicity Study of Pegcetacoplan by Subcutaneous Injection in Cynomolgus Monkeys
原薬ロットC*	95.1	APi1603 ND [RP] 不純物B*　3.4% [RP] 不純物C*　3.0% [SCX] 不純物D*　0.26% [SCX] 不純物E*　3.0% [SCX] 不純物F*　3.0% [SCX] 不純物G*　3.8% [SE] 不純物H*　0.35% [SCX] 不純物I*　ND [SE] 不純物J*　0.46 wt% [RP] 不純物A* [d]　0.33% [RP]	15CATX-003	A 6-month Repeat Dose Toxicity Study of Pegcetacoplan by Subcutaneous Injection in New Zealand White Rabbits

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.7.4-1 被験物質一覧

Drug Substance			Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)	
Batch No.	Purity (%) [a]	Specified Impurities	Study Number	Type of Study
原薬ロットC*	95.1	APi1603 ND [RP] 不純物B* 3.4% [RP] 不純物C* 3.0% [SCX] 不純物D* 0.26% [SCX] 不純物E* 3.0% [SCX] 不純物F* 3.0% [SCX] 不純物G* 3.8% [SE] 不純物H* 0.35% [SCX] 不純物I* ND [SE] 不純物J* 0.46 wt% [RP] 不純物A* [d] 0.33% [RP]	15CATX-004	A 9-month Repeat Dose Toxicity Study of Pegcetacoplan by Subcutaneous Injection in Cynomolgus Monkeys with a 13-week Interim Necropsy
原薬ロットB*	93.4	APi1603 ND [RP] 不純物B* 1.8% [RP] 不純物C* BQL [SCX] 不純物D* 0.58% [SCX] 不純物E* BQL [SCX] 不純物F* 3.5% [SCX] 不純物G* 1.6% [SE] 不純物H* 0.70% [SCX] 不純物I* 3.9% [SE] 不純物J* < 0.24 wt% [RP] 不純物A* [d] 0.32% [RP]	13BTX-001	*In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Assay

表 2.6.7.4-1　被験物質一覧

Drug Substance			Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)	
Batch No.	Purity (%) [a]	Specified Impurities	Study Number	Type of Study
原薬ロットC*	96.4	APi1603 ND [RP] 不純物B*　3.4% [RP] 不純物C*　3.0% [SCX] 不純物D*　0.26% [SCX] 不純物E*　3.0% [SCX] 不純物F*　3.0% [SCX] 不純物G*　3.8% [SE] 不純物H*　0.35% [SCX] 不純物I*　ND [SE] 不純物J*　0.46 wt% [RP] 不純物A* [d]　0.33% [RP]	14BTX-001	Bacterial Reverse Mutation Assay
原薬ロットE*	98.4	APi1603 ND [RP] 不純物B*　1.1% [RP] 不純物C*　0.74% [SCX] 不純物D*　0.49% [SCX] 不純物E*　ND [SCX] 不純物F*　ND [SCX] 不純物G*　0.18% [SE] 不純物H*　ND [SCX] 不純物I*　ND [SE] 不純物J*　1.4 wt% [RP] 不純物A* [d]　0.27% [RP]	19BTX-002	Bacterial Reverse Mutation Assay

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.7.4-1　被験物質一覧

Drug Substance			Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)	
Batch No.	Purity (%)[a]	Specified Impurities	Study Number	Type of Study
原薬ロットG* (製剤ロットA*)	98.0	APi1603 ND[RP] 不純物B*　1.1%[RP] 不純物C*　0.87%[SCX] 不純物D*　0.64%[SCX] 不純物E*　0.33%[SCX] 不純物F*　0.81%[SCX] 不純物G*　0.30%[SE] 不純物H*　0.37%[SCX] 不純物I*　0.48%[SE] 不純物J*　1.4 wt%[RP] 不純物A*[d]　0.40%[RP]	19BTX-001	Bacterial Reverse Mutation Assay
原薬ロットF* (APi1603)	99.7	Data not available	19BTX-003	Bacterial Reverse Mutation Assay
原薬ロットB*	93.4	APi1603 ND[RP] 不純物B*　1.8%[RP] 不純物C*　BQL[SCX] 不純物D*　0.58%[SCX] 不純物E*　BQL[SCX] 不純物F*　3.5%[SCX] 不純物G*　1.6%[SE] 不純物H*　0.70%[SCX] 不純物I*　3.9%[SE] 不純物J*　< 0.24 wt%[RP] 不純物A*[d]　0.32%[RP]	13BTX-002	*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Assay in TK6 Cells

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.7.4-1　被験物質一覧

Drug Substance			Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)	
Batch No.	Purity (%) [a]	Specified Impurities	Study Number	Type of Study
原薬ロットB*	93.4	APi1603 ND [RP] 不純物B*　1.8% [RP] 不純物C*　BQL [SCX] 不純物D*　0.58% [SCX] 不純物E*　BQL [SCX] 不純物F*　3.5% [SCX] 不純物G*　1.6% [SE] 不純物H*　0.70% [SCX] 不純物I*　3.9% [SE] 不純物J*　< 0.24 wt% [RP] 不純物A* [d] 0.32% [RP]	13BTX-003	*In Vivo* Micronucleus Assay in Mice with PEG40 and Pegcetacoplan
原薬ロットC*	96.2	APi1603 ND [RP] 不純物B*　3.4% [RP] 不純物C*　3.0% [SCX] 不純物D*　0.26% [SCX] 不純物E*　3.0% [SCX] 不純物F*　3.0% [SCX] 不純物G*　3.8% [SE] 不純物H*　0.35% [SCX] 不純物I*　ND [SE] 不純物J*　0.46 wt% [RP] 不純物A* [d] 0.33% [RP]	15MTX-001	Pegcetacoplan: A Pilot Prenatal Development Toxicity Study in Rats with a Serum Level Evaluation

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.7.4-1　被験物質一覧

Drug Substance			Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)	
Batch No.	Purity (%) [a]	Specified Impurities	Study Number	Type of Study
原薬ロットC*	96.2	APi1603 ND [RP] 不純物B*　3.4% [RP] 不純物C*　3.0% [SCX] 不純物D*　0.26% [SCX] 不純物E*　3.0% [SCX] 不純物F*　3.0% [SCX] 不純物G*　3.8% [SE] 不純物H*　0.35% [SCX] 不純物I*　ND [SE] 不純物J*　0.46 wt% [RP] 不純物A* [d]　0.33% [RP]	15MTX-002	Pegcetacoplan: A Pilot Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits with a Serum Level Evaluation
原薬ロットC*	96.2	APi1603 ND [RP] 不純物B*　3.4% [RP] 不純物C*　3.0% [SCX] 不純物D*　0.26% [SCX] 不純物E*　3.0% [SCX] 不純物F*　3.0% [SCX] 不純物G*　3.8% [SE] 不純物H*　0.35% [SCX] 不純物I*　ND [SE] 不純物J*　0.46 wt% [RP] 不純物A* [d]　0.33% [RP]	17CATX-001	A Pilot Embryo-Fetal Development Study of Pegcetacoplan by Daily Subcutaneous Injection in Pregnant Cynomolgus Monkeys

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.7.4-1　被験物質一覧

Drug Substance			Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)	
Batch No.	**Purity (%)** [a]	**Specified Impurities**	**Study Number**	**Type of Study**
原薬ロットD*	97.6	APi1603 ND [RP] 不純物B*　1.5% [RP] 不純物C*　1.5% [SCX] 不純物D*　1.0% [SCX] 不純物E*　0.85% [SCX] 不純物F*　1.4% [SCX] 不純物G*　0.25% [SE] 不純物H*　0.70% [SCX] 不純物I*　ND [SE] 不純物J*　2.3 wt% [RP] 不純物A* [d] 0.54% [RP]	18CATX-001	Enhanced Pre-Postnatal Toxicity of Pegcetacoplan Administered by Daily Subcutaneous Injection in Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6-month Postnatal Evaluation
製剤ロットB* (non-degraded)	99.7	APi1603 ND [RP] 不純物B*　0.34% [RP] 不純物C*　0.27% [SCX] 不純物D*　ND [SCX] 不純物E*　0.34% [SCX] 不純物F*　1.4% [SCX] 不純物G*　0.39% [SE] 不純物H*　BQL [SCX] 不純物I*　ND [SE] 不純物J*　NA [RP] 不純物A* [d] 0.50% [RP]	19CATX-003	A 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study Comparing Heat-Degraded and Non-Degraded Pegcetacoplan Drug Product in the Cynomolgus Monkey

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.7.4-1 被験物質一覧

Drug Substance			Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)	
Batch No.	**Purity (%)[a]**	**Specified Impurities**	**Study Number**	**Type of Study**
製剤ロットB* (heat-degraded)[c]	99.4	APi1603 ND[RP] 不純物B* 0.67%[RP] 不純物C* 0.28%[SCX] 不純物D* ND[SCX] 不純物E* 1.6 %[SCX] 不純物F* 3.1%[SCX] 不純物G* 0.57%[SE] 不純物H* 0.30%[SCX] 不純物I* ND[SE] 不純物J* NA[RP] 不純物A*[d] 1.6%[RP]	19CATX-003	A 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study Comparing Heat-Degraded and Non-Degraded Pegcetacoplan Drug Product in the Cynomolgus Monkey

a) Purity by HPLC unless specified.
b) Purity (HPLC) of PEGylated product.
c) Impurity levels after force-degradation prior to use in study, DP lot 製剤ロットB* was manufactured using DS lots 原薬ロットK* and 原薬ロットL*.
d) measured in [redacted] 20[redacted].
Abbreviations: BQL = below quantifiable limit; HPLC = high performance liquid chromatography; ND = not detected; RP = reverse phase-HPLC; SCX = strong cation exchange-HPLC; SE = size exclusion HPLC.

2.6.7.5　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

表 2.6.7.6-1 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Rabbit / NZW	SC / 5% Dextrose (D5W)	7 days	Pegcetacoplan: 20 PEG40: 16	Male and Female 3/sex/group	N/A	Pegcetacoplan and PEG40: No adverse clinical signs, injection site reactions, changes in body weight or clinical pathology parameters. No gross or histopathological changes. No immunogenicity.	13CATX001
Monkey / Cynomolgus	SC / 5% Dextrose (D5W)	7 days	Pegcetacoplan: 20 PEG40: 16	Male and Female 1/sex/group	N/A	Pegcetacoplan and PEG40: No adverse clinical signs, injection site reactions, changes in body weight or clinical pathology parameters. No gross or histopathological changes. No immunogenicity.	13CATX002
Monkey / Cynomolgus	SC / 5% Dextrose (D5W)	28 Days	Pegcetacoplan: 28 PEG40: 25.6	Male and Female 2-3/sex/group	N/A	Comparable to DS lot manufactured by a second manufacturer. Pegcetacoplan and PEG40: Macrophage vacuolation (multi-organ). Pegcetacoplan: Kidney tubular degeneration (minimal).	14CATX-005

表 2.6.7.6-1 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Rabbit / NZW	SC / 5% Dextrose (D5W)	28 Days	Pegcetacoplan: 0.25, 1, 3	Male and Female 6/sex/group	3	No adverse clinical signs, injection site reactions, changes in body weight or clinical pathology parameters. ≥ 1 mg/kg/day: Kidney tubular vacuolation. Weak to moderate immunogenicity.	14CATX001
	IV / 5% Dextrose (D5W)	28 Days	Pegcetacoplan: 42 (2 doses, Days 1 and 15)	Male and Female 6/sex/group	42	No adverse clinical signs, injection site reactions, changes in body weight or clinical pathology parameters. Kidney tubular vacuolation. Weak to moderate immunogenicity.	
Monkey / Cynomolgus	SC / 5% Dextrose (D5W)	28 Days	Pegcetacoplan: 0.25, 1, 3	Male and Female 3/sex/group	3	No adverse clinical signs, injection site reactions, changes in body weight or clinical pathology parameters. 3 mg/kg/day: Mesenteric lymph node macrophage vacuolation. No significant immunogenicity.	14CATX002
	IV / 5% Dextrose (D5W)	28 Days	Pegcetacoplan: 42 (2 doses, Days 1 and 15)	Male and Female 3/sex/group	42	No adverse clinical signs, injection site reactions, changes in body weight or clinical pathology parameters. No significant immunogenicity.	

Abbreviations: D5W = 5% dextrose; DS = drug substance; IV = intravenous; N/A = not applicable; NOAEL = no observed adverse effect level; NZW = New Zealand White; SC = subcutaneous.

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

表 2.6.7.7-1 APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Report Title: A 28-day Repeat Dose Toxicity Study of APL-2 by Subcutaneous Injection in New Zealand White Rabbits with a 28-day Recovery Period

Species/Strain: Rabbit / NZW
Initial Age: 10 Weeks
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: 28 Days
Duration of Post-dose: 28 Days
Method of Administration: SC
Vehicle/Formulation: 5% Dextrose (D5W)
Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40
Study No.: 13CATX003
CTD Document No.: 4.2.3.2-2
GLP Compliance: Yes

Special Features: None.
No Observed Adverse Effect Level: 28 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		140 mg/kg (128 mg/kg PEG40)		PEG40 (112 mg/kg PEG40)	
Number of Animals										
Main group	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Recovery group	**M:2**	**F:2**	/	/	/	/	**M:3**	**F:3**	**M:2**	**F:2**
Toxicokinetics:										
Day 1 AUC_t (µg•hr/mL)	-	-	433	519	1920	1900	5450	5180	-	-
Day 28 AUC_t (µg•hr/mL)	-	-	4120	5210	15,800	21,800	158,000	158,000	-	-
Noteworthy Findings:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Note 1: Day 28/29 group mean values include all animals (main and recovery) unless specified.
Note 2: Pegcetacoplan contains 91.3% PEG40. The equivalent dose of PEG40 when calculated from the high dose of pegcetacoplan (140 mg/kg) is 128 mg/kg. It is, therefore, considered that the 112 mg/kg PEG40 dose is more closely related to the 140 mg/kg pegcetacoplan dose than the Control group, and for ease of comparison, to determine the effects of pegcetacoplan alone, the PEG40 and 140 mg/kg pegcetacoplan dose have been placed together within this table.
Abbreviations: - = no noteworthy findings; / = not applicable; AUC_t = area under the curve from the time of dosing to last measurable concentration; CTD = common technical document; GLP = Good Laboratory Practice; NZW = New Zealand White; SC = subcutaneous.

表 2.6.7.7-1 APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	**0 (Control)** (0 mg/kg PEG40)		**7 mg/kg** (6.4 mg/kg PEG40)		**28 mg/kg** (26 mg/kg PEG40)		**140 mg/kg** (128 mg/kg PEG40)		**PEG40** (112 mg/kg PEG40)	
Number of Animals										
Main group	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Recovery group	**M:2**	**F:2**	**/**	**/**	**/**	**/**	**M:3**	**F:3**	**M:2**	**F:2**
Body Weight (%) [a]										
Day 28	2.95 kg	3.00 kg	-1	+1	+1	-3	-1	-3	-	+6
Day 56 (recovery)	3.35 kg	3.30 kg	/	/	/	/	-7	-4	-9	+8
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (%) [a]										
Red blood cells (10^6/μL)										
Day 29	6.45	5.98	+5	+11	+28*	+35*	+53*	+58*	-4	-9
Day 57 (recovery)	7.02	6.74	/	/	/	/	+44	+38	+4	-7
Hemoglobin (g/dL)										
Day 29	14.05	12.85	+3	+8	+27*	+34*	+52*	+57*	-6	-12*
Day 57 (recovery)	14.85	14.05	/	/	/	/	+36	+32	+2	-7
Hematocrit (%)										
Day 29	42.59	38.44	+3	+9	+27*	+38*	+60*	+70*	-7	-9
Day 57 (recovery)	46.35	42.25	/	/	/	/	+32	+37	-2	-7
Reticulocytes (10^9/L)										
Day 29	185.84	186.96	+1	+12	+127*	+135*	+208*	+214*	+7	-6
Day 57 (recovery)	130.25	170.20	/	/	/	/	-66	-84	+33	-21
Platelets (10^3/μL)										
Day 29	369.4	390.3	-5	-13	-21	-36*	-52*	-65*	+1	-24*
Day 57 (recovery)	426.5	238.0	/	/	/	/	-68	-47	-10	+11

a) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
Abbreviations: - = no noteworthy findings; / = not applicable.
* = ANOVA with Dunnett's/Dunn's ($p \leq 0.05$).

表 2.6.7.7-1 APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	**0 (Control)** (0 mg/kg PEG40)		**7 mg/kg** (6.4 mg/kg PEG40)		**28 mg/kg** (26 mg/kg PEG40)		**140 mg/kg** (128 mg/kg PEG40)		**PEG40** (112 mg/kg PEG40)	
Number of Animals										
Main group	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Recovery group	**M:2**	**F:2**	**/**	**/**	**/**	**/**	**M:3**	**F:3**	**M:2**	**F:2**
Hematology (%) [a]										
White blood cells (10^3/μL)										
Day 29	6.75	6.17	-8	+7	-24*	-19	-36*	-39*	-27*	-19
Day 57 (recovery)	4.51	6.02	/	/	/	/	+57	+2	+8	-16
Lymphocytes (10^3/μL)										
Day 29	5.33	4.84	-7	+6	-32*	-18	-45*	-42*	-26*	-21
Day 57 (recovery)	3.66	4.70	/	/	/	/	+57	+7	+4	-22
Coagulation (%) [a]										
Prothrombin time (s)										
Day 29	7.90	7.61	-3	-	-3	+4	+10*	+18*	-3	+4
Day 57 (recovery)	7.70	7.85	/	/	/	/	-1	+9	-1	-4
APTT (s)										
Day 29	17.66	19.48	+3	-8	-2	-2	+29*	+23*	+20*	+14*
Day 57 (recovery)	17.25	18.65	/	/	/	/	+2	-2	+11	-14
Fibrinogen (mg/dL)										
Day 29	314.63	274.75	-4	-11	-5	-23*	-36*	-48*	-23	-29*
Day 57 (recovery)	354.50	252.50	/	/	/	/	-31	-27	-7	+11

a) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
Abbreviations: - = no noteworthy findings; / = not applicable; APTT = activated partial thromboplastin time; s = second.
* = ANOVA with Dunnett's/Dunn's ($p \leq 0.05$).

表 2.6.7.7-1　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	**0 (Control)** (0 mg/kg PEG40)		**7 mg/kg** (6.4 mg/kg PEG40)		**28 mg/kg** (26 mg/kg PEG40)		**140 mg/kg** (128 mg/kg PEG40)		**PEG40** (112 mg/kg PEG40)	
Number of Animals										
Main group	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Recovery group	**M:2**	**F:2**	**/**	**/**	**/**	**/**	**M:3**	**F:3**	**M:2**	**F:2**
Serum Chemistry (%) [a]										
AST (U/L)										
Day 29	15.4	14.4	-18	-15	+4	+15	+32*	+38*	-17	-22
Day 57 (recovery)	13.0	15.5	/	/	/	/	-	-21	-15	-26
ALP (U/L)										
Day 29	235.5	136.6	-12	-4	-32	+11	-45*	+13	-44*	-20
Day 57 (recovery)	142.5	71.5	/	/	/	/	-43	+136	-46	+3
Total Bilirubin (mg/dL)										
Day 29	0.13	0.12	-	+8	+15*	+17	+31*	+42*	-	+8
Day 57 (recovery)	0.18	0.12	/	/	/	/	-	+42	-17	+33
Calcium (mg/dL)										
Day 29	12.88	12.65	-1	-	-1	-2	-7*	-7*	-11*	-8*
Day 57 (recovery)	14.20	13.00	/	/	/	/	-5	-	-7	+2
Total protein (g/dL)										
Day 29	5.28	5.10	-2	-3	+2	-4	-11*	-10*	-16*	-15*
Day 57 (recovery)	6.00	5.35	/	/	/	/	-2	+1	-3	+4
Albumin (g/dL)										
Day 29	4.24	4.06	-3	-3	+1	-2	-10*	-8*	-13*	-11*
Day 57 (recovery)	4.65	4.15	/	/	/	/	-	+4	-3	+4

a) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
Abbreviations: - = no noteworthy findings; / = not applicable; ALP = alkaline phosphatase; AST = aspartate aminotransferase.
* = ANOVA with Dunnett's/Dunn's ($p \leq 0.05$).

表 2.6.7.7-1　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	**0 (Control)** (0 mg/kg PEG40)		**7 mg/kg** (6.4 mg/kg PEG40)		**28 mg/kg** (26 mg/kg PEG40)		**140 mg/kg** (128 mg/kg PEG40)		**PEG40** (112 mg/kg PEG40)	
Number of Animals										
Main group	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Recovery group	**M:2**	**F:2**	**/**	**/**	**/**	**/**	**M:3**	**F:3**	**M:2**	**F:2**
Serum Chemistry (%) [a]										
Glucose (mg/dL)										
Day 29	111.5	106.9	-6	-2	-15*	-16*	-43*	-37*	-	+2
Day 57 (recovery)	135.0	119.0	/	/	/	/	-18	-10	-7	-4
Cholesterol (mg/dL)										
Day 29	34.4	55.5	-13	+5	-2	-22	-8	-39*	-43*	-38*
Day 57 (recovery)	12.0	51.0	/	/	/	/	+189	-5	-	+16
Antigenicity Reactivity (number of reactive animals)	0/8	0/8	1/6	3/6	6/6	1/6	6/9	5/9	8/8	8/8
Organ Weights (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
Abbreviations: - = no noteworthy findings; / = not applicable.
* = ANOVA with Dunnett's/Dunn's ($p \leq 0.05$).

表 2.6.7.7-1　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	**0 (Control)** (0 mg/kg PEG40)		**7 mg/kg** (6.4 mg/kg PEG40)		**28 mg/kg** (26 mg/kg PEG40)		**140 mg/kg** (128 mg/kg PEG40)		**PEG40** (112 mg/kg PEG40)	
Histopathology (Day 29)										
Number of animals:	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Injection Sites [b]										
Infiltration, Mixed/Mononuclear/Histiocytic, Subcutaneous Tissue	28 [c]	5 [c]	4 [c]	15 [c]	37 [c]	29 [c]	42 [c]	42 [c]	43 [c]	43 [c]
Minimal	22	5	4	12	31	28	4	21	24	20
Mild	6	0	0	3	6	1	11	13	11	19
Moderate	0	0	0	0	0	0	17	8	7	4
Marked	0	0	0	0	0	0	10	0	1	0
Injection Sites [b]										
Fibrosis	11 [c]	4 [c]	3 [c]	7 [c]	7 [c]	8 [c]	15 [c]	8 [c]	4 [c]	4 [c]
Minimal	8	4	1	6	5	7	4	6	3	3
Mild	3	0	2	1	2	1	9	2	1	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Marked	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Injection Sites [b]										
Hemorrhage	7 [c]	3 [c]	4 [c]	7 [c]	13 [c]	11 [c]	30 [c]	10 [c]	6 [c]	11 [c]
Minimal	5	1	2	4	11	5	19	7	4	7
Mild	1	1	2	2	2	3	4	2	1	3
Moderate	1	1	0	1	0	3	5	1	1	1
Marked	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0

b) Numbers represent number of animals with the finding.
c) Incidence combined for all administration sites.

表 2.6.7.7-1　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	**0 (Control)** (0 mg/kg PEG40)		**7 mg/kg** (6.4 mg/kg PEG40)		**28 mg/kg** (26 mg/kg PEG40)		**140 mg/kg** (128 mg/kg PEG40)		**PEG40** (112 mg/kg PEG40)	
Histopathology (Day 29)										
Number of animals:	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Kidney [d]										
Degeneration, Tubular	0/6	0/6	-	-	-	-	0/6	1/6	0/6	0/6
Minimal	0	0					0	1	0	0
Spleen [d]										
Vacuolation, Macrophage, Red Pulp	0/6	0/6	2/6	1/6	6/6	5/6	6/6	6/6	6/6	6/6
Minimal	0	0	2	1	6	5	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2
Marked	0	0	0	0	0	0	5	5	1	1
Histopathology (Day 57 recovery)										
Number of animals:	**M:2**	**F:2**	**/**	**/**	**/**	**/**	**M:3**	**F:3**	**M:2**	**F:2**
Kidney [d]										
Degeneration, Tubular	0/2	0/2	/	/	/	/	1/3	0/3	0/2	0/2
Minimal	0	0					1	0	0	0
Spleen [d]										
Vacuolation, Macrophage, Red Pulp	0/2	0/2	/	/	/	/	3/3	3/3	2/2	2/2
Mild	0	0					0	0	1	0
Moderate	0	0					2	2	1	2
Marked	0	0					1	1	0	0

d) Numbers represent number of animals with the finding.
Abbreviations: - = no noteworthy findings; / = not applicable.

表 2.6.7.7-2 APL-2 のカニクイザルにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Report Title: A 28-day Repeat Dose Toxicity Study of APL-2 by Subcutaneous Injection in Cynomolgus Monkeys with a 28-day Recovery Period

Species/Strain: Monkey / Cynomolgus
Initial Age: 2.4 – 3.8 years
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

Duration of Dosing: 28 Days
Duration of Post-dose: 28 Days
Method of Administration: SC
Vehicle/Formulation: 5% Dextrose (D5W)

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40
Study No.: 13CATX004
CTD Document No.: 4.2.3.2-6
GLP Compliance: Yes

Special Features: None
No Observed Adverse Effect Level: 7 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		140 mg/kg (128 mg/kg PEG40)		PEG40 (112 mg/kg PEG40)	
Number of Animals										
Main group	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
Recovery group	**M:1**	**F:1**	/	/	/	/	**M:2**	**F:2**	**M:2**	**F:2**
Toxicokinetics:										
Day 1 AUC_t (µg•hr/mL)	-	-	1220	1260	3670	4990	10,100	14,300	-	-
Day 28 AUC_t (µg•hr/mL)	-	-	22,900	20,200	44,500	42,800	360,000	323,000	-	-
Noteworthy Findings:	With regards complement activation, a clear dose dependent reduction in overall activity of the complement system (CH50) was observed at 7, 28, and 140 mg/kg/day of pegcetacoplan. Since pegcetacoplan is a complement 3 inhibitor, a reduction in the CH50 value was expected compared with control animals.									

Note 1: that Day 28/29 group mean values include all animals (main and recovery) unless specified.
Note 2: Pegcetacoplan contains 91.3% PEG40. The equivalent dose of PEG40 when calculated from the high dose of pegcetacoplan (140 mg/kg) is 128 mg/kg. It is, therefore, considered that the 112 mg/kg PEG40 dose is more closely related to the 140 mg/kg pegcetacoplan dose than the Control group, and for ease of comparison, to determine the effects of pegcetacoplan alone, the PEG40 and 140 mg/kg pegcetacoplan dose have been placed together within this table.
Abbreviations: - = no noteworthy findings; / = not applicable; AUC_t = area under the curve from the time of dosing to last measurable concentration; CTD = common technical document; GLP = Good Laboratory Practice; SC = subcutaneous.

表 2.6.7.7-2 APL-2 のカニクイザルにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		140 mg/kg (128 mg/kg PEG40)		PEG40 (112 mg/kg PEG40)	
Number of Animals										
Main group	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
Recovery group	**M:1**	**F:1**	**/**	**/**	**/**	**/**	**M:2**	**F:2**	**M:2**	**F:2**
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (%) [a]										
Day 28	3.20 kg	2.65 kg	-18	+5	-4	-2	+4	+2	-8	+3
Day 56 (recovery)	3.40 kg	2.50 kg	/	/	/	/	-1	+8	-13	+10
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (%) [a]										
Hemoglobin (g/dL)										
Day 29	13.20	12.83	-6	-7	-3	-9	+7	+9*	-9	-10*
Day 57 (recovery)	13.70	13.40	/	/	/	/	+9	-	+3	-1
Hematocrit (%)										
Day 29	42.18	41.65	-6	-7	-	-8	+12*	+13*	-8	-10
Day 57 (recovery)	44.30	43.40	/	/	/	/	+7	-2	-	-3
Reticulocytes (10^9/L)										
Day 29	85.03	102.33	-	+5	-12	-29	+66*	+71*	-7	-24
Day 57 (recovery)	86.90	71.00	/	/	/	/	-83	-66	+19	+6

a) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
Abbreviations: - = no noteworthy findings; / = not applicable.
* = ANOVA with Dunnett's/Dunn's ($p \leq 0.05$).

表 2.6.7.7-2 APL-2 のカニクイザルにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		140 mg/kg (128 mg/kg PEG40)		PEG40 (112 mg/kg PEG40)	
Number of Animals										
Main group	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
Recovery group	**M:1**	**F:1**	**/**	**/**	**/**	**/**	**M:2**	**F:2**	**M:2**	**F:2**
Coagulation (%) [a]										
Prothrombin time (s)										
Day 29	11.25	10.70	-	+2	+1	+3	+8*	+14*	-	+4
Day 57 (recovery)	12.10	10.50	/	/	/	/	-6	+5	-3	+2
Fibrinogen (mg/dL)										
Day 29	212.00	230.75	+13	-26	-1	+26	-35*	-48	-25	-39
Day 57 (recovery)	221.00	218.00	/	/	/	/	-17	+15	+16	-2
Serum Chemistry (%) [a]										
Cholesterol (mg/dL)										
Day 29	140.5	114.0	-24	-2	-39*	-33*	-51*	-26	-43*	-35*
Day 57 (recovery)	165.0	171.0	/	/	/	/	-22	-9	-2	-25
CH50 Analysis (U Eq/mL) [a]										
Day 29	51.02	51.67	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	-3	-46
Day 57 (recovery)	34.97	LLOQ	/	/	-	/	LLOQ	LLOQ	-11	+101
Antigenicity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
Abbreviations: - = no noteworthy findings; / = not applicable; LLOQ = lower limit of quantitation = 17 U Eq/mL.
* = ANOVA with Dunnett's/Dunn's ($p \leq 0.05$).

表 2.6.7.7-2　APL-2 のカニクイザルにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		140 mg/kg (128 mg/kg PEG40)		PEG40 (112 mg/kg PEG40)	
Histopathology (Day 29)										
Number of animals:	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
Kidney [b]										
Degeneration, Tubular	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3	2/3	0/3	0/3
Minimal	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Kidney [b]										
Vacuolation, Tubular	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	0/3	1/3
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	2	0	1
Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Injection Sites [b]										
Infiltration, Mixed/Mononuclear/Histiocytic, Subcutaneous Tissue	9 [c]	2 [c]	11 [c]	11 [c]	19 [c]	18 [c]	16 [c]	18 [c]	20 [c]	18 [c]
Minimal	9	2	11	11	18	17	5	13	18	18
Mild	0	0	0	0	1	1	7	4	2	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

b) Numbers represent number of animals with the finding.
c) Incidence combined for all administration sites.

表 2.6.7.7-2 APL-2 のカニクイザルにおける 28 日間反復皮下投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		140 mg/kg (128 mg/kg PEG40)		PEG40 (112 mg/kg PEG40)	
Histopathology (Day 57 recovery)										
Number of animals:	**M:1**	**F:1**	**/**	**/**	**/**	**/**	**M:2**	**F:2**	**M:2**	**F:2**
Kidney [b]										
Degeneration, Tubular	0/1	0/1	/	/	/	/	1/2	2/2	0/2	0/2
Minimal	0	0					1	2	0	0
Mild	0	0					0	0	0	0
Moderate	0	0					0	0	0	0
Severe	0	0					0	0	0	0
Kidney [b]										
Vacuolation, Tubular	0/1	0/1	/	/	/	/	2/2	2/2	0/2	2/2
Minimal	0	0					2	2	0	2
Mild	0	0					0	0	0	0
Moderate	0	0					0	0	0	0
Severe	0	0					0	0	0	0
Injection Sites [b]										
Infiltration, Histiocytic, Subcutaneous Tissue	0 [c]	0 [c]	/	/	/	/	13 [c]	5 [c]	2 [c]	5 [c]
Minimal	0	0					11	5	2	5
Mild	0	0					2	0	0	0
Moderate	0	0					0	0	0	0
Severe	0	0					0	0	0	0

b) Numbers represent number of animals with the finding.
c) Incidence combined for all administration sites.
Abbreviation: / = not applicable.

表 2.6.7.7-3 APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験

Report Title: A 6-month Repeat Dose Toxicity Study of APL-2 by Subcutaneous Injection in New Zealand White Rabbits

Species/Strain: Rabbit / NZW
Initial Age: 10 Weeks
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: 6 months
Duration of Post-dose: N/A
Method of Administration: SC
Vehicle/Formulation: 5% Dextrose (D5W)
Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40
Study No. 15CATX-003
CTD Document No.: 4.2.3.2-4
GLP Compliance: Yes

Special Features: None
No Observed Adverse Effect Level: < 1 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		1 mg/kg (0.9 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		PEG40 (26 mg/kg PEG40)	
Number of Animals	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Toxicokinetics:										
Day 1 AUC_t (µg•hr/mL)	/	/	103	104	705	2300	2100	636	/	/
Day 28 AUC_t (µg•hr/mL)	/	/	690	780	4640	5970	18,500	18,600	/	/
Day 91 AUC_t (µg•hr/mL)	/	/	737	1010	4680	7320	16,700	20,300	/	/
Day 182 AUC_t (µg•hr/mL)	/	/	806	1180	5220	8740	17,900	25,100	/	/
Noteworthy Findings:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (%) [a]										
Day 182	3.60 kg	3.78 kg	+1	-	+5	+3	-1	+1	+5	+8
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Note 1: Pegcetacoplan contains 91.7% PEG40. The equivalent dose of PEG40 when calculated from the high dose of pegcetacoplan (28 mg/kg) is 26 mg/kg. It is, therefore, considered that the PEG40 dose is more closely related to the 28 mg/kg pegcetacoplan dose than the Control group, and for ease of comparison, to determine the effects of pegcetacoplan alone, the PEG40 and 28 mg/kg pegcetacoplan dose have been placed together within this table.

a) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

Abbreviations: - = no noteworthy findings; / = not applicable; AUC_t = area under the curve from the time of dosing to last measurable concentration; CTD = common technical document; GLP = Good Laboratory Practice; NZW = New Zealand White; SC = subcutaneous.

表 2.6.7.7-3 APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		1 mg/kg (0.9 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		PEG40 (26 mg/kg PEG40)	
Number of Animals	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (%) [a]										
Hemoglobin (g/dL)										
Day 80	14.27	13.52	-1	-4	-2	-3	-6*	-5	-5	-8*
Day 182	14.52	13.37	-	-3	-1	-3	-3	-7	-3	-10*
Hematocrit (%)										
Day 80	41.48	40.03	-	-7*	-1	-5	-4	-6*	-6	-9*
Day 182	43.12	40.05	-	-6	-1	-4	-3	-10*	-3	-8*
MCHC (g/dL)										
Day 80	34.42	33.75	-1	+3	-2	+2	-1	+1	+1	+1
Day 182	33.73	33.37	-	+3*	-	+1	-	+3*	-	-1
Monocytes ($10^3/\mu L$)										
Day 80	0.11	0.08	-	+25	-45	-	-36	+38	-45	+25
Day 182	0.09	0.06	-44*	+17	-56*	-33	-56*	-	-56*	+67
Coagulation (%) [a]										
APTT (s)										
Day 80	19.13	20.42	-1	-3	+4	+8	+4	+5	+8	+7
Day 182	17.42	17.48	+3	+11	+10	+22*	+13	+16*	+8	+25*
Fibrinogen (mg/dL)										
Day 80	314.00	235.50	-3	+2	-8	-9	-28*	-4	-16*	-13
Day182	323.83	315.33	-8	-14	-10	-27	-25	-30*	-13	-35*

a) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
Abbreviations: - = no noteworthy findings; APTT = activated partial thromboplastin time; MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration.
* = ANOVA with Dunnett's/Dunn's ($p \leq 0.05$).

表 2.6.7.7-3 APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		1 mg/kg (0.9 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		PEG40 (26 mg/kg PEG40)	
Number of Animals	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Serum Chemistry (%) [a]										
GGT (U/L)										
Day 80	7.2	9.2	+15	+12	-	+14	-19	-27*	-3	-26*
Day 182	6.5	7.5	+15	+51	+5	+7	-15	-20	-3	-23
Lactate dehydrogenase (U/L)										
Day 80	117.2	87.2	-18	+28	-27	-20	-28	-13	-13	+34
Day 182	74.3	68.7	+8	+19	-14	-22	-7	-42*	-2	+16
Creatinine (mg/dL)										
Day 80	0.92	1.22	+11	+7	+5	+5	+17	-2	+12	-4
Day 182	0.90	1.27	+19	+4	+8	+8	+20*	-3	+19	+5
Calcium (mg/dL)										
Day 80	13.53	13.02	-1	+2	-1	+1	-6*	-	-5*	-
Day 182	12.77	12.45	-	+2	-	+1	-3	-1	-2	-1
Total protein (g/dL)										
Day 80	5.77	5.25	-5	+3	+1	+3	-8*	+4	-7*	-1
Day 182	5.65	5.25	-3	-	-	+2	-6*	-2	-6*	-4
Globulin (g/dL)										
Day 80	1.38	1.20	-12*	+6	-6	-3	-19*	+4	-14*	-3
Day 182	1.42	1.33	-13*	-2	-12*	-5	-14*	-19*	-19*	-19*
Antigenicity Reactivity (number of reactive animals)	0/6	5/6	5/6	6/6	6/6	6/6	5/6	5/6	6/6	6/6
Organ Weights (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
Abbreviations: - = no noteworthy findings; GGT = gamma glutamyl transferase.
* = ANOVA with Dunnett's/Dunn's ($p \leq 0.05$).

表 2.6.7.7-3　APL-2 の New Zealand White ウサギにおける 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		1 mg/kg (0.9 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		PEG40 (26 mg/kg PEG40)	
Histopathology (Day 183)										
Number of animals:	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Kidney [b]										
Degeneration, Tubular	0/6	2/6	0/6	4/6	1/6	4/6	2/6	6/6	3/6	3/6
Minimal	0	2	0	4	1	4	2	6	3	3
Kidney [b]										
Vacuolation, Tubular	0/6	0/6	1/6	5/6	4/6	6/6	6/6	5/6	6/6	6/6
Minimal	0	0	1	5	4	6	6	1	6	5
Mild	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1
Spleen [b]										
Vacuolation, Macrophage, Red Pulp	0/6	0/6	0/6	0/6	4/6	4/6	6/6	6/6	6/6	6/6
Minimal	0	0	0	0	4	4	1	0	5	2
Mild	0	0	0	0	0	0	5	6	1	4

b) Numbers represent number of animals with the finding.

表 2.6.7.7-4 APL-2 のカニクイザルにおける 9 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（13 週途中剖検を含む）

Report Title: A 9-month Repeat Dose Toxicity Study of APL-2 by Subcutaneous Injection in Cynomolgus Monkeys with a 13-week Interim Necropsy

Species/Strain: Monkey / Cynomolgus
Initial Age: 2 – 4 years
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: 13 weeks or 9 months
Duration of Post-dose: N/A
Method of Administration: SC
Vehicle/Formulation: 5% Dextrose (D5W)
Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40
Study No. 15CATX-004
CTD Document No.: 4.2.3.2-10
GLP Compliance: Yes

Special Features: None
No Observed Adverse Effect Level: 7 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		1 mg/kg (0.9 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		PEG40 (26 mg/kg PEG40)	
Number of Animals										
Interim group	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
Main group	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Toxicokinetics:										
Day 1 AUC_t (µg•hr/mL)	/	/	158	151	1080	992	4110	3960	/	/
Day 28 AUC_t (µg•hr/mL)	/	/	5240	4180	24,900	22,300	45,500	42,000	/	/
Day 91 AUC_t (µg•hr/mL)	/	/	4500	3600	22,500	20,900	46,400	41,100	/	/
Day 180 AUC_t (µg•hr/mL)	/	/	4160	3540	25,800	20,900	46,200	42,200	/	/
Day 273 AUC_t (µg•hr/mL)		/	4460	3610	23,400	20,500	47,700	42,600	/	/

Note 1: Group mean values, up to and including Day 91, include all animals (interim and main study) unless specified.
Note 2: Pegcetacoplan contains 91.7% PEG40. The equivalent dose of PEG40 when calculated from the high dose of pegcetacoplan (28 mg/kg) is 26 mg/kg. It is, therefore, considered that the PEG40 dose is more closely related to the 28 mg/kg pegcetacoplan dose than the Control group, and for ease of comparison, to determine the effects of pegcetacoplan alone, the PEG40 and 28 mg/kg pegcetacoplan dose have been placed together within this table.
Note 3: Animal was euthanized on Day 29 due to Day 28 blood collection procedures (hematoma).
Abbreviations: - = no noteworthy findings; / = not applicable; AUC_t = area under the curve from the time of dosing to last measurable concentration; CTD = common technical document; GLP = Good Laboratory Practice; SC = subcutaneous.

表 2.6.7.7-4 APL-2 のカニクイザルにおける 9 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（13 週途中剖検を含む）

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		1 mg/kg (0.9 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		PEG40 (26 mg/kg PEG40)	
Number of Animals **Interim group** **Main group**	**M:3** **M:6**	**F:3** **F:6**	**M:3** **M:6**	**F:3** **F:6**	**M:3** **M:6**	**F:3** **F:6**	**M:3** **M:6**	**F:3** **F:6**	**M:3** **M:6**	**F:3** **F:6**
Died or Sacrificed Moribund	-	1/6 (see Note 3)	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (%) [a]										
Day 91	3.20 kg	2.59 kg	-2	-4	-	-3	+6	+1	-6	-4
Day 182	3.63 kg	2.66 kg	-	+9	-2	+3	+10	+8	-8	+6
Day 273	3.97 kg	2.82 kg	-	+12	+1	+6	+10	+10	-6	+5
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (%) [a]										
Red Blood Cell (10^6/µL)										
Day 50	5.799	5.894	-	-3	-3	-5	-5	-11*	-	-3
Day 91	5.983	5.945	-1	-3	-4	-7	-5	-11*	-2	-5
Day 181	5.732	5.786	-2	-2	-4	-5	-3	-15*	-3	-8
Day 273	5.965	5.942	-1	-5	-3	-7	-3	-16*	-1	-8
Hemoglobin (g/dL)										
Day 50	13.74	14.23	-2	-6*	-4	-6*	-8*	-11*	-3	-4
Day 91	14.51	14.31	-3	-5	-7*	-8*	-9*	-11*	-7*	-5
Day 181	13.62	13.52	-3	-2	-5*	-5	-10*	-11*	-7*	-7
Day 273	14.35	14.12	-2	-5	-5	-8	-8	-14*	-5	-7

a) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
Abbreviation: - = no noteworthy findings.
* = ANOVA with Dunnett's/Dunn's ($p \leq 0.05$).

表 2.6.7.7-4 APL-2 のカニクイザルにおける 9 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（13 週途中剖検を含む）

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		1 mg/kg (0.9 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		PEG40 (26 mg/kg PEG40)	
Number of Animals										
Interim group	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
Main group	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Hematology (%) [a]										
Hematocrit (%)										
Day 50	44.78	44.46	-3	-4	-4	-4	-8*	-10*	-3	-1
Day 91	46.96	45.71	-2	-4	-5	-7*	-9*	-10*	-5	-4
Day 181	44.58	43.84	-3	+1	-4	-4	-7*	-11*	-5	-6
Day 273	45.48	44.82	-3	-4	-3	-8*	-7	-14*	-2	-6
White blood cell count (10^3/μL)										
Day 50	13.99	10.48	-23	-3	-10	+13	-18	-4	-20	+2
Day 91	14.54	11.53	-18	+7	+2	+21	-32*	-6	-14	+13
Day 181	14.96	12.57	-4	+2	-3	+9	-24	-19	-9	+14
Day 273	14.32	13.21	-13	+9	-6	-	-32*	-21	-15	+4
Lymphocytes (10^3/μL)										
Day 50	8.64	6.23	-29*	-6	-19	-1	-38*	-29	-25	+2
Day 91	9.65	6.90	-23	+13	-1	+1	-41*	-6	-10	+12
Day 181	9.97	7.74	-13	-2	+4	-4	-37	-21	-17	+13
Day 273	9.68	7.52	-16	+2	-	-26	-37*	-35	-14	+22
Coagulation (%) [a]										
Fibrinogen (mg/dL)										
Day 50/51	280.67	220.38	-14	+1	-24*	-17	-27*	-25*	-22*	-7
Day 91	256.67	209.75	-4	-5	-23	-1	-8	-23*	-18	-12
Day 181	259.67	237.00	-6	-9	-21	-13	-20	-35*	-13	-16
Day 273	246.00	238.00	-2	-11	-21	-24	-27*	-16	-20	-18

a) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
Abbreviation: - = no noteworthy findings.
* = ANOVA with Dunnett's/Dunn's ($p \leq 0.05$).

表 2.6.7.7-4 APL-2 のカニクイザルにおける 9 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（13 週途中剖検を含む）

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		1 mg/kg (0.9 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		PEG40 (26 mg/kg PEG40)	
Number of Animals										
Interim group	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
Main group	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Serum Chemistry (%) [a]										
AST (U/L)										
Day 50	60.7	41.5	-30	-23	-20*	-35*	-49*	-22	-44*	-10
Day 91	42.2	41.0	+2	-27*	-25*	-37*	-31*	-28*	-13	-22*
Day 181	61.5	39.6	-14	+2	-26	-24	-22	-20	-10	-1
Day 273	35.7	37.4	-6	-22	-5	-35*	-28	-31*	-19	-25
Lactate Dehydrogenase (U/L)										
Day 50	925.4	695.4	-35	-34*	-23*	-58*	-56*	-42*	-44*	-32
Day 91	608.2	667.6	-12	-36*	-22	-55*	-37	-54*	-23	-35*
Day 181	840.5	507.2	-24	-16	-28	-34*	-40	-38*	-33	-18
Day 273	428.2	630.4	+4	-32	-	-48*	-40*	-45*	-36	-43*
Triglycerides (mg/dL)										
Day 50	75.1	41.3	-21	-10	-45	+10	-40	-11	-36	-5
Day 91	96.8	50.4	-36*	-10	-46*	+4	-51*	-9	-46*	-7
Day 181	91.2	55.8	-19	-9	-36	-3	-51*	-24	-12	-13
Day 273	105.3	60.4	-7	-	-49*	-6	-48*	-37	-31	-19
CH50 Analysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antigenicity (Day 273)	-	-	2/6	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%)										
Day 92	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 274	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology										
Day 92	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 274	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
Abbreviations: - = no noteworthy findings; AST = aspartate aminotransferase. * = ANOVA with Dunnett's/Dunn's ($p \leq 0.05$).

表 2.6.7.7-4　APL-2 のカニクイザルにおける 9 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（13 週途中剖検を含む）

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control) (0 mg/kg PEG40)		1 mg/kg (0.9 mg/kg PEG40)		7 mg/kg (6.4 mg/kg PEG40)		28 mg/kg (26 mg/kg PEG40)		PEG40 (26 mg/kg PEG40)	
Histopathology (Day 92)										
Number of animals:	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
Kidney [b]										
Degeneration/Regeneration, Tubular	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Kidney [b]										
Vacuolation, Tubular	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	0/3
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
Histopathology (Day 274)										
Number of animals:	**M:6**	**F:5**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**	**M:6**	**F:6**
Kidney [b]										
Degeneration/Regeneration, Tubular	0/6	1/5	0/6	0/6	0/6	0/6	2/6	4/6	0/6	1/6
Minimal	0	1	0	0	0	0	2	4	0	1
Kidney [b]										
Vacuolation, Tubular	0/6	0/5	0/6	0/6	1/6	0/6	5/6	5/6	3/6	4/6
Minimal	0	0	0	0	1	0	5	5	3	4

b) Numbers represent number of animals with the finding.

表 2.6.7.7-5 ペグセタコプランの熱分解製剤と非分解製剤のカニクイザルにおける 28 日間皮下投与毒性比較試験

Report Title: A 28-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study Comparing Heat-Degraded and Non-Degraded Pegcetacoplan Drug Product in the Cynomolgus Monkey

Species/Strain: Monkey / Cynomolgus
Initial Age: 2.6 – 3.6 years
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: 28 days
Duration of Post-dose: N/A
Method of Administration: SC
Vehicle/Formulation: 4.1% Sorbitol in 10 mmol/L Sodium Acetate Buffer, pH 5.0 ± 0.1
Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)
Study No. 19CATX-003
CTD Document No.: 4.2.3.2-9
GLP Compliance: Yes

Special Features: None
No Observed Adverse Effect Level: Not determined

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	Vehicle Control 0 (Control)		Pegcetacoplan Drug Product (non-degraded) 28 mg/kg		Pegcetacoplan Drug Product (heat-degraded) 28 mg/kg	
Number of Animals	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
Bioanalysis:						
Day 1: Predose	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Day 1: 8 hours postdose	BQL	BQL	112.90	106.87	174.00	142.60
Day 2: Predose	BQL	BQL	191.00	217.00	328.67	259.33
Day 3: Predose	BQL	BQL	486.33	533.33	622.33	559.00
Day 6: Predose	BQL	BQL	1040.67	1090.00	1166.67	1183.33
Day 15: Predose	BQL	BQL	1470.00	1696.67	1543.33	1666.67
Day 15: 8 hours postdose	BQL	BQL	1646.67	1686.67	1536.67	1680.00
Day 18: Predose	BQL	BQL	1616.67	1773.33	1633.33	1720.00
Day 21: Predose	BQL	BQL	1693.33	1700.00	1746.67	1726.67
Day 24: Predose	BQL	BQL	1726.67	1733.33	1756.67	1780.00
Day 28: Predose	BQL	BQL	1643.33	1793.33	1680.00	1733.33
Day 28: 8 hours postdose	BQL	BQL	1766.67	1870.00	1750.00	1750.00
Day 28: 24 hours postdose	BQL	BQL	1786.67	1726.67	1740.00	1673.33

Abbreviations: BQL = below quantifiable limit; CTD = common technical document; GLP = Good Laboratory Practice; N/A = not applicable; SC = subcutaneous.

表 2.6.7.7-5　ペグセタコプランの熱分解製剤と非分解製剤のカニクイザルにおける 28 日間皮下投与毒性比較試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	Vehicle Control 0 (Control)		Pegcetacoplan Drug Product (non-degraded) 28 mg/kg		Pegcetacoplan Drug Product (heat-degraded) 28 mg/kg	
Number of Animals	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-
Body Weight (%)	-	-	-	-	-	-
Qualitative Food Consumption	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Examinations (slit lamp and indirect)	-	-	-	-	-	-
Electrocardiology	-	-	-	-	-	-
Hematology [a] Day 29						
Red Blood Cell	0.91×	0.91×	0.89×	0.88×	0.86×	0.84×
Hemoglobin	0.92×	0.91×	0.89×	0.89×	0.85×	0.84×
Hematocrit	0.90×	0.88×	0.90×	0.89×	0.86×	0.82×
Coagulation	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry [a] Day 29						
Cholesterol	0.98×	0.99×	0.82×	0.80×	0.76×	0.76×
Potassium	0.91×	0.87×	0.83×	1.01×	0.79×	0.85×
Terminal Euthanasia Day 29						
No. Examined	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
Organ Weights (%) Day 29	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology Day 29	-	-	-	-	-	-

a)　"×" represents mean fold change compared to prestudy values.
Abbreviation: - = no noteworthy findings.

表 2.6.7.7-5　ペグセタコプランの熱分解製剤と非分解製剤のカニクイザルにおける 28 日間皮下投与毒性比較試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	Vehicle Control 0 (Control)		Pegcetacoplan Drug Product (non-degraded) 28 mg/kg		Pegcetacoplan Drug Product (heat-degraded) 28 mg/kg	
Histopathology Day 29						
Number of animals:	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
Administration Site 1-7 [c]						
Fibrosis	2	4	8	9	7	5
Minimal	2	4	7	8	6	5
Mild	0	0	1	1	1	0
Hemorrhage	0	1	2	3	4	1
Minimal	0	1	2	2	2	1
Mild	0	0	0	1	2	0
Inflammation, granulomatous	0	0	0	0	1	0
Minimal	0	0	0	0	1	0
Infiltrate, mononuclear cell	0	3	0	0	0	0
Minimal	0	3	0	0	0	0
Infiltrate, mixed cell	0	1	1	1	1	0
Minimal	0	1	1	1	0	0
Mild	0	0	0	0	1	0
Infiltrate, histiocytic	0	0	16	13	11	15
Minimal	0	0	16	13	11	15
Draining Lymph Nodes (Axillary and/or Iliac) [c]						
Vacuolation, macrophage	0	0	4	4	3	3
Minimal	0	0	2	1	2	2
Mild	0	0	2	3	1	1

c) Incidence combined for all administration sites and draining lymph nodes.

表 2.6.7.7-5 ペグセタコプランの熱分解製剤と非分解製剤のカニクイザルにおける 28 日間皮下投与毒性比較試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	Vehicle Control 0 (Control)		Pegcetacoplan Drug Product (non-degraded) 28 mg/kg		Pegcetacoplan Drug Product (heat-degraded) 28 mg/kg	
Histopathology Day 29						
Number of animals:	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**	**M:3**	**F:3**
Lymph node, mandibular [b]						
Vacuolation, macrophage	0/3	0/3	2/3	2/3	3/3	2/3
Minimal	0	0	2	2	3	2
Lymph node, mesenteric [b]						
Vacuolation, macrophage	0/3	0/3	3/3	1/3	1/3	3/3
Minimal	0	0	1	1	1	2
Mild	0	0	2	0	0	1
Kidney [b]						
Degeneration/regeneration, tubular	0/3	0/3	1/3	1/3	1/3	0/3
Minimal	0	0	1	1	0	0
Mild	0	0	0	0	1 [d]	0
Vacuolation, tubular	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3
Minimal	0	0	0	0	1	0
Brain [b]						
Infiltration, histiocytic, choroid plexus	0/3	0/3	1/3	2/3	0/3	2/3
Minimal	0	0	1	2	0	2
Spleen [b]						
Vacuolatin, macrophage	0/3	0/3	1/3	3/3	2/3	2/3
Minimal	0	0	0	3	2	2
Mild	0	0	1	0	0	0

b) Numbers represent number of animals with the finding.
d) Finding in Animal 3002 not considered related to pegcetacoplan treatment.

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

表 2.6.7.8-1 APL-2 及び PEG40 の細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験

Report Title: *In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Assay on APL-2 and PEG40

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells

Strains: *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *E. coli* WP2 *uvrA*

Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9

Vehicle For Test Article: 5% Dextrose for Injection (D5W; w/v)

Treatment: Plate Incorporation

Cytotoxic Effects: None with either test article

Genotoxic Effects: None with either test article

No. of Independent Assays: 2

No. of Replicate Cultures: 3

No. of Cells Analyzed/Culture: 0.7 to 2.4 × 10^8 cells per plate

Vehicle For Positive Controls: DMSO, except water for sodium azide

Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Study No.: 13BTX-001

CTD Document No.: 4.2.3.3.1-1

GLP Compliance: Yes

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
Without Activation (-S9)	5% Dextrose for Injection (w/v)	100 µL/plate	11 ± 2	97 ± 18	18 ± 1	8 ± 6	30 ± 5
	Untreated	N/A	15 ± 2	119 ± 11	21 ± 5	7 ± 6	26 ± 19
	PEG40	33	10 ± 2	102 ± 16	12 ± 3	7 ± 1	29 ± 6
		100	11 ± 1	94 ± 7	15 ± 2	9 ± 3	22 ± 4
		333	10 ± 3	114 ±27	19 ± 4	7 ± 2	24 ± 10
		1000	19 ± 4	115 ± 7	22 ± 3	7 ± 1	25 ± 2
		3333	16 ± 2	108 ± 16	18 ± 5	10 ± 3	25 ± 2
		5000	12 ± 2	109 ± 12	15 ± 1	7 ± 1	17 ± 6
	Positive Control	**	300 ± 72	728 ± 33	603 ±74	332 ± 155	335 ± 47

** = TA98: 2-nitrofluorene, 1.0 µg; TA100: sodium azide, 1.0 µg; TA1535: sodium azide, 1.0 µg; TA1537: 9-Aminoacridine, 75 µg; WP2 *uvrA*: Methyl-methanesulfonate, 1000 µg.
Abbreviations: DMSO = dimethly sulfoxide; CTD = common technical document; GLP = Good Laboratory Practices; N/A = not applicable; SD = standard deviation.

表 2.6.7.8-1　APL-2 及び PEG40 の細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
With Activation (+S9)	5% Dextrose for Injection (w/v)	100 µL/plate	21 ± 4	101 ± 13	16 ± 4	9 ± 5	29 ± 6
	Untreated	N/A	24 ± 3	112 ± 18	19 ± 5	9 ± 7	49 ± 12
	PEG40	33	21 ± 3	120 ± 10	15 ± 2	8 ± 1	34 ± 10
		100	18 ± 5	133 ± 6	13 ± 2	15 ± 7	25 ± 1
		333	22 ± 3	148 ± 15	20 ± 3	10 ± 4	36 ± 6
		1000	15 ± 4	109 ± 7	15 ± 1	10 ± 4	37 ± 4
		3333	23 ± 3	134 ± 20	22 ± 3	11 ± 2	44 ± 12
		5000	14 ± 3	113 ± 21	18 ± 4	10 ± 4	35 ± 8
	Positive Control	*	544 ± 69	800 ± 364	135 ± 31	105 ± 14	475 ± 49
Without Activation (-S9)	5% Dextrose for Injection (w/v)	100 µL/plate	16 ± 4	103 ± 22	15 ± 8	6 ± 6	30 ± 6
	Untreated	N/A	15 ± 1	103 ± 11	14 ± 5	7 ± 3	28 ± 7
	Pegcetacoplan	33	16 ± 4	119 ± 10	17 ± 3	8 ± 5	29 ± 4
		100	9 ± 2	118 ± 17	17 ± 5	9 ± 3	31 ± 8
		333	12 ± 1	100 ± 11	17 ± 3	9 ± 4	28 ± 8
		1000	7 ± 1	112 ± 11	17 ± 8	8 ± 4	30 ± 5
		3333	11 ± 2	109 ± 14	11 ± 6	7 ± 5	30 ± 3
		5000	11 ± 1	116 ± 11	23 ± 8	6 ± 5	17 ± 6
	Positive Control	**	239 ± 58	692 ± 32	599 ± 61	315 ± 99	331 ± 17

* = TA98: 2-aminoanthracene, 1.0 µg; TA100: 2-aminoanthracene, 2.0 µg; TA1535: 2-aminoanthracene, 1.0 µg; TA1537: 2-aminoanthracene, 2.0 µg; WP2 *uvrA*: 2-aminoanthracene, 15 µg.
** = TA98: 2-nitrofluorene, 1.0 µg; TA100: sodium azide, 1.0 µg; TA1535: sodium azide, 1.0 µg; TA1537: 9-Aminoacridine, 75 µg; WP2 *uvrA*: Methyl-methanesulfonate, 1000 µg.
Abbreviations: N/A = not applicable; SD = standard deviation.

表 2.6.7.8-1　APL-2 及び PEG40 の細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
With Activation (+S9)	5% Dextrose for Injection (w/v)	100 µL/plate	30 ± 4	104 ± 12	15 ± 6	10 ± 6	30 ± 5
	Untreated	N/A	23 ± 2	102 ± 20	15 ± 3	12 ± 7	36 ± 2
	Pegcetacoplan	33	21 ± 1	103 ± 5	16 ± 4	8 ± 3	33 ± 8
		100	19 ± 7	127 ± 24	19 ± 1	12 ± 2	31 ± 7
		333	17 ± 5	128 ± 5	17 ± 5	10 ± 3	35 ± 9
		1000	15 ± 3	128 ± 26	18 ± 5	10 ± 3	27 ± 3
		3333	14 ± 2	168 ± 30	21 ± 1	12 ± 1	36 ± 4
		5000	14 ± 4	127 ± 27	21 ± 4	8 ± 3	35 ± 4
	Positive Control	*	576 ± 10	826 ± 256	117 ± 23	95 ± 8	446 ± 150

* = TA98: 2-aminoanthracene, 1.0 µg; TA100: 2-aminoanthracene, 2.0 µg; TA1535: 2-aminoanthracene, 1.0 µg; TA1537: 2-aminoanthracene, 2.0 µg; WP2 *uvrA*: 2-aminoanthracene, 15 µg.
Abbreviations: N/A = not applicable; SD = standard deviation.

表 2.6.7.8-2 細菌を用いる復帰突然変異試験

Report Title: Bacterial Reverse Mutation Assay

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells

Strains: *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *E. coli* WP2 *uvrA*

Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9

Vehicle For Test Article: 5% Dextrose for Injection (D5W; w/v)

Treatment: Plate Incorporation

Cytotoxic Effects: None

Genotoxic Effects: None

No. of Independent Assays: 1

No. of Replicate Cultures: 3

No. of Cells Analyzed/Culture: 3.8 to 8.0 × 10^8 cells per plate

Vehicle For Positive Controls: DMSO, except water for sodium azide

Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Study No.: 14BTX-001

CTD Document No.: 4.2.3.3.1-2

GLP Compliance: Yes

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
Without Activation (-S9)	5% Dextrose for Injection (w/v)	100 µL/plate	14 ± 2	86 ± 3	9 ± 1	5 ± 1	24 ± 2
	Untreated	N/A	17 ± 2	91 ± 4	10 ± 4	6 ± 1	29 ± 6
	Pegcetacoplan	100	13 ± 5	87 ± 5	9 ± 2	6 ± 3	31 ± 3
		333	13 ± 4	99 ± 18	9 ± 2	5 ± 3	32 ± 12
		1000	10 ± 1	82 ± 7	12 ± 3	6 ± 3	23 ± 6
		3333	14 ± 4	85 ± 6	13 ± 4	7 ± 1	31 ±2
		5000	15 ± 8	80 ± 10	11 ± 2	4 ± 1	32 ± 1
	Positive Control	**	86 ± 20	505 ± 59	508 ± 39	167 ± 83	325 ± 11

** = TA98: 2-nitrofluorene, 1.0 µg; TA100: sodium azide, 1.0 µg; TA1535: sodium azide, 1.0 µg; TA1537: 9-Aminoacridine, 75 µg; WP2 *uvrA:* Methyl-methanesulfonate, 1000 µg.
Abbreviations: DMSO = dimethly sulfoxide; CTD = common technical document; GLP = Good Laboratory Practices; N/A = not applicable; SD = standard deviation.

表 2.6.7.8-2　細菌を用いる復帰突然変異試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
With Activation (+S9)	5% Dextrose for Injection (w/v)	100 µL/plate	24 ± 6	109 ± 12	11 ± 4	6 ± 2	33 ± 6
	Untreated	N/A	27 ± 5	93 ± 12	14 ± 7	6 ± 3	28 ± 4
	Pegcetacoplan	100	24 ± 2	96 ± 7	11 ± 6	8 ± 1	33 ± 4
		333	23 ± 8	102 ± 17	12 ± 3	8 ± 0	21 ± 7
		1000	23 ± 3	102 ± 14	10 ± 5	5 ± 4	29 ± 3
		3333	24 ± 4	104 ± 22	16 ± 5	6 ± 3	27 ± 3
		5000	25 ± 6	109 ± 12	10 ± 1	6 ± 2	26 ± 4
	Positive Control	*	316 ± 33	880 ± 69	145 ± 56	54 ± 7	569 ± 76

* = TA98: 2-aminoanthracene, 1.0 µg; TA100: 2-aminoanthracene, 2.0 µg; TA1535: 2-aminoanthracene, 1.0 µg; TA1537: 2-aminoanthracene, 2.0 µg; WP2 *uvrA*: 2-aminoanthracene, 15 µg.
Abbreviations: N/A = not applicable; SD = standard deviation.

表 2.6.7.8-3 酢酸 APL-2 の細菌を用いる復帰突然変異試験

Report Title: Bacterial Reverse Mutation Assay with APL-2 Acetate

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Strains: *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *E. coli* WP2 *uvrA*
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9
Vehicle For Test Article: 5% Dextrose for Injection (D5W; w/v)
Treatment: Plate Incorporation
Cytotoxic Effects: None
Genotoxic Effects: None

No. of Independent Assays: 1
No. of Replicate Cultures: 3
No. of Cells Analyzed/Culture: 1.0 to 3.6 × 10^8 cells per plate
Vehicle For Positive Controls: DMSO, except water for sodium azide
Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)
Study No.: 19BTX-002
CTD Document No.: 4.2.3.3.1-3
GLP Compliance: Yes

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
Without Activation (-S9)	5% Dextrose for Injection (w/v)	100 µL/plate	12 ± 2	76 ± 3	9 ± 2	6 ± 2	24 ± 8
	Untreated	N/A	12 ± 2	78 ± 17	9 ± 2	6 ± 1	26 ± 4
	Pegcetacoplan	33.3	13 ± 3	83 ± 5	8 ± 1	6 ± 1	25 ± 12
		100	14 ± 3	84 ± 7	8 ± 2	4 ± 1	27 ± 6
		333	11 ± 3	93 ± 6	12 ± 2	7 ± 5	27 ± 5
		1000	12 ± 2	87 ± 11	9 ± 2	6 ± 2	22 ± 8
		3333	9 ± 1	81 ± 10	10 ± 5	7 ± 1	26 ± 5
		5000	12 ± 5	78 ± 4	9 ± 2	3 ± 2	23 ± 2
	Positive Control	**	95 ± 10	434 ± 27	495 ± 50	193 ± 67	418 ± 24

** = TA98: 2-nitrofluorene, 1.0 µg; TA100: sodium azide, 1.0 µg; TA1535: sodium azide, 1.0 µg; TA1537: 9-Aminoacridine, 75 µg; WP2 *uvrA*: Methyl-methanesulfonate, 1000 µg.
Abbreviations: DMSO = dimethly sulfoxide; CTD = common technical document; GLP = Good Laboratory Practices; N/A = not applicable; SD = standard deviation.

表 2.6.7.8-3　酢酸 APL-2 の細菌を用いる復帰突然変異試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
With Activation (+S9)	5% Dextrose for Injection (w/v)	100 µL/plate	20 ± 3	92 ± 10	12 ± 2	8 ± 3	25 ± 8
	Untreated	N/A	24 ± 7	92 ± 13	10 ± 1	7 ± 2	25 ± 4
	Pegcetacoplan	33.3	24 ± 5	116 ± 9	7 ± 2	7 ± 3	28 ± 5
		100	25 ± 2	87 ± 14	15 ± 2	7 ± 2	21 ± 3
		333	23 ± 4	107 ± 12	10 ± 5	10 ± 1	22 ± 3
		1000	17 ± 1	101 ± 8	10 ± 2	7 ± 3	27 ± 6
		3333	23 ± 1	97 ± 20	10 ± 1	6 ± 1	25 ± 5
		5000	19 ± 9	109 ± 19	12 ± 5	6 ± 1	28 ± 5
	Positive Control	*	165 ± 13	627 ± 75	70 ± 10	45 ± 11	335 ± 11

* = TA98: 2-aminoanthracene, 1.0 µg; TA100: 2-aminoanthracene, 2.0 µg; TA1535: 2-aminoanthracene, 1.0 µg; TA1537: 2-aminoanthracene, 2.0 µg; WP2 *uvrA*: 2-aminoanthracene, 15 µg.
Abbreviations: N/A = not applicable; SD = standard deviation.

表 2.6.7.8-4　APL-2 の細菌を用いる復帰突然変異試験

Report Title: Bacterial Reverse Mutation Assay with APL-2

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Strains: *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *E. coli* WP2 *uvrA*
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9
Vehicle For Test Article: Acetate buffered sorbitol solution
Treatment: Plate Incorporation
Cytotoxic Effects: None
Genotoxic Effects: None

No. of Independent Assays: 1
No. of Replicate Cultures: 3
No. of Cells Analyzed/Culture: 1.0 to 2.9 × 10^8 cells per plate
Vehicle For Positive Controls: DMSO, except water for sodium azide
Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)
Study No.: 19BTX-001
CTD Document No.: 4.2.3.3.1-4
GLP Compliance: Yes

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
Without Activation (-S9)	Acetate buffered sorbitol solution	92.6 µL/plate	14 ± 4	91 ± 13	13 ± 3	10 ± 5	31 ± 2
	Untreated	N/A	16 ± 4	92 ± 4	11 ± 2	8 ± 3	30 ± 3
	Pegcetacoplan	270	15 ± 3	89 ± 11	17 ± 5	7 ± 4	31 ± 2
		540	15 ± 2	87 ± 8	15 ± 1	8 ± 1	34 ± 2
		648	16 ± 6	73 ± 13	16 ± 5	6 ± 1	35 ± 3
		1080	13 ± 5	88 ± 18	14 ± 1	7 ± 1	27 ± 3
		3000	16 ± 1	85 ± 6	13 ± 2	6 ± 0	29 ± 5
		5000	13 ± 3	74 ± 7	11 ± 4	5 ± 2	25 ± 3
	Positive Control	**	98 ± 10	510 ± 35	627 ± 24	179 ± 66	446 ± 7

** = TA98: 2-nitrofluorene, 1.0 µg; TA100: sodium azide, 1.0 µg; TA1535: sodium azide, 1.0 µg; TA1537: 9-Aminoacridine, 75 µg; WP2 *uvrA*: Methyl-methanesulfonate, 1000 µg.
Abbreviations: DMSO = dimethly sulfoxide; CTD = common technical document; GLP = Good Laboratory Practices; N/A = not applicable; SD = standard deviation.

表 2.6.7.8-4　APL-2 の細菌を用いる復帰突然変異試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
With Activation (+S9)	Acetate buffered sorbitol solution	92.6 µL/plate	17 ± 1	114 ± 10	12 ± 5	9 ± 1	34 ± 3
	Untreated	N/A	18 ± 4	117 ± 10	12 ± 4	9 ± 1	32 ± 4
	Pegcetacoplan	270	24 ± 1	117 ± 6	16 ± 2	12 ± 4	38 ± 3
		540	18 ± 3	119 ± 3	13 ± 4	6 ± 3	31 ± 6
		648	20 ± 5	110 ± 15	13 ± 4	11 ± 5	35 ± 5
		1080	20 ± 3	114 ± 13	12 ± 1	10 ± 3	36 ± 2
		3000	19 ± 3	112 ± 10	11 ± 5	10 ± 4	31 ± 7
		5000	16 ± 1	109 ± 20	13 ± 2	8 ± 1	38 ± 4
	Positive Control	*	218 ± 3	669 ± 17	69 ± 3	41 ± 14	290 ± 14

* = TA98: 2-aminoanthracene, 1.0 µg; TA100: 2-aminoanthracene, 2.0 µg; TA1535: 2-aminoanthracene, 1.0 µg; TA1537: 2-aminoanthracene, 2.0 µg; WP2 *uvrA*: 2-aminoanthracene, 15 µg.
Abbreviations: N/A = not applicable; SD = standard deviation.

表 2.6.7.8-5 トリフルオロ酢酸 APL-1-AEEAc-Lys-NH_2 の細菌を用いる復帰突然変異試験

Report Title: Bacterial Reverse Mutation Assay with APL-1-AEEAc-Lys-NH_2 Trifluoroacetate

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells

No. of Independent Assays: 1

Test Article: APi1603 (APL-2 peptide precursor)

Strains: *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *E. coli* WP2 *uvrA*

No. of Replicate Cultures: 3

Study No.: 19BTX-003

Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9

No. of Cells Analyzed/Culture: 1.7 to 3.5 × 10^8 cells per plate

CTD Document No.: 4.2.3.3.1-5

Vehicle For Test Article: 5% Dextrose

Vehicle For Positive Controls: DMSO, except water for sodium azide

GLP Compliance: Yes

Treatment: Plate Incorporation

Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]

Cytotoxic Effects: None

Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
Without Activation (-S9)	5% Dextrose	100 µL/plate	15 ± 4	78 ± 4	11 ± 4	7 ± 3	29 ± 5
	Untreated	N/A	16 ± 2	76 ± 7	10 ± 2	7 ± 2	28 ± 9
	APi1603 (APL-2 peptide precursor)	33.3	15 ± 2	80 ± 6	7 ± 2	9 ± 0	23 ± 2
		100	17 ± 3	78 ± 17	9 ± 1	8 ± 2	30 ± 11
		333	10 ± 4	76 ± 12	9 ± 2	5 ± 3	22 ± 6
		1000	15 ± 1	78 ± 13	11 ± 4	8 ± 1	28 ± 14
		3333	15 ± 5	61 ± 7	10 ± 5	6 ± 0	23 ± 2
		5000	10 ± 1	79 ± 13	12 ± 6	7 ± 1	34 ± 4
	Positive Control	**	167 ± 11	723 ± 61	525 ± 48	228 ± 86	320 ± 42

** = TA98: 2-nitrofluorene, 1.0 µg; TA100: sodium azide, 1.0 µg; TA1535: sodium azide, 1.0 µg; TA1537: 9-Aminoacridine, 75 µg; WP2 *uvrA*: Methyl-methanesulfonate, 1000 µg.
Abbreviations: DMSO = dimethly sulfoxide; CTD = common technical document; GLP = Good Laboratory Practices; N/A = not applicable; SD = standard deviation.

表 2.6.7.8-5　トリフルオロ酢酸 APL-1-AEEAc-Lys-NH_2 の細菌を用いる復帰突然変異試験

Test Article: APi1603 (APL-2 peptide precursor)

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
With Activation (+S9)	5% Dextrose	100 µL/plate	26 ± 3	97 ± 12	12 ± 3	11 ± 0	26 ± 8
	Untreated	N/A	25 ± 4	102 ± 6	11 ± 3	9 ± 1	28 ± 2
	APi1603 (APL-2 peptide precursor)	33.3	26 ± 4	103 ± 5	13 ± 4	9 ± 4	32 ± 2
		100	26 ± 5	111 ± 9	13 ± 8	10 ± 2	29 ± 5
		333	26 ± 5	111 ± 11	11 ± 4	8 ± 2	30 ± 5
		1000	28 ± 2	116 ± 24	12 ± 3	13 ± 4	29 ± 6
		3333	20 ± 4	118 ± 12	12 ± 4	8 ± 5	26 ± 3
		5000	25 ± 6	134 ± 25	13 ± 5	11 ± 3	33 ± 3
	Positive Control	*	216 ± 13	796 ± 58	78 ± 5	41 ± 8	331 ± 49

* = TA98: 2-aminoanthracene, 1.0 µg; TA100: 2-aminoanthracene, 2.0 µg; TA1535: 2-aminoanthracene, 1.0 µg; TA1537: 2-aminoanthracene, 2.0 µg; WP2 *uvrA*: 2-aminoanthracene, 15 µg.
Abbreviations: N/A = not applicable; SD = standard deviation.

表 2.6.7.8-6 TK6 哺乳類細胞を用いる *in vitro* 小核試験

Report Title: *In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Assay in TK6 Cells

Test for Induction of: Micronuclei
Strains: TK6 cells
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9
Vehicle For Test Article: 5% Dextrose for Injection (D5W; w/v)
No. of Independent Assays: 1
No. of Replicate Cultures: 2
No. of Cells Analyzed/Culture: 1000
Vehicle For Positive Controls: Water (MMC, CP, VB)
Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40
Study No.: 13BTX-002
CTD Document No.: 4.2.3.3.1-6
GLP Compliance: Yes

Treatment: 27 hr without S9; 4 hr with 23 hr recovery period with and without S9
Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]

Cytotoxic Effects: In definitive assay, substantial toxicity [50 to 60% relative population doubling (RPD) to the vehicle control] was not observed at any dose level in any of the exposure groups.

Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level	Population Doubling	Cytotoxicity [a] (% of control)	Percentage of MNMN Cells per Total Mononucleated Cells
27 hr Continuous Treatment without activation (-S9)	5% Dextrose	N/A	1.6	N/A	0.45
	PEG40	240 µg/mL	1.6	-1	0.50
	PEG40	350 µg/mL	1.6	0	0.50
	PEG40	500 µg/mL	1.6	2	0.60
	VB	10 ng/mL	0.8	48	9.80**
4 hr Treatment with 23 hr Recovery without activation (-S9)	5 % Dextrose	N/A	1.7	N/A	0.60
	PEG40	240 µg/mL	1.7	2	0.50
	PEG40	350 µg/mL	1.7	0	0.40
	PEG40	500 µg/mL	1.7	-1	0.60
	MMC	0.12 µg/mL	1.1	35	3.40**
4 hr Treatment with 23 hr Recovery with activation (+S9)	5% Dextrose	N/A	1.6	N/A	0.50
	PEG40	240 µg/mL	1.6	-2	0.50
	PEG40	350 µg/mL	1.5	3	0.60
	PEG40	500 µg/mL	1.6	-6	0.45
	CP	3 µg/mL	0.9	44	2.15**

表 2.6.7.8-6 TK6 哺乳類細胞を用いる *in vitro* 小核試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level	Population Doubling	Cytotoxicity [a] (% of control)	Percentage of MNMN Cells per Total Mononucleated Cells
27 hr Continuous Treatment without activation (-S9)	5% Dextrose	N/A	1.6	N/A	0.45
	Pegcetacoplan	240 µg/mL	1.6	4	0.45
	Pegcetacoplan	350 µg/mL	1.5	6	0.60
	Pegcetacoplan	500 µg/mL	1.7	-2	0.55
	VB	10 ng/mL	0.8	48	9.80**
4 hr Treatment with 23 hr Recovery without activation (-S9)	5% Dextrose	N/A	1.7	N/A	0.60
	Pegcetacoplan	240 µg/mL	1.7	2	0.65
	Pegcetacoplan	350 µg/mL	1.6	6	0.55
	Pegcetacoplan	500 µg/mL	1.6	7	0.50
	MMC	0.12 µg/mL	1.1	35	3.40**
4 hr Treatment with 23 hr Recovery with activation (+S9)	5% Dextrose	N/A	1.6	N/A	0.50
	Pegcetacoplan	240 µg/mL	1.5	2	0.60
	Pegcetacoplan	350 µg/mL	1.5	5	0.40
	Pegcetacoplan	500 µg/mL	1.5	2	0.55
	CP	3 µg/mL	0.9	44	2.15**

a) Relative to vehicle control.

Abbreviations: CP: cyclophosphamide; CTD = common technical document; GLP = Good Laboratory Practice; hr = hours; MMC = mitomycin C; MNMN = micronucleated mononucleated cells; N/A = not applicable; VB = vinblastine.

Fisher's Exact Test: * = $p \leq 0.05$; ** = $p \leq 0.01$.

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

表 2.6.7.9-1 PEG40 及び APL-2 のマウスにおける *in vivo* 小核試験

Report Title: *In Vivo* Micronucleus Assay in Mice with PEG40 and APL-2

Test for Induction of: Bone Marrow Micronuclei

Treatment Schedule: 2 Consecutive Doses, 1× Daily

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Species/Strain: Mouse/Charles River CD-1® (ICR) BR

Sampling Time: 24 hr post-final dose

Study No.: 13BTX-003

Age: 6 weeks

Method of Administration: IV (CP by oral dose)

CTD Document No.: 4.2.3.3.2-1

Cells Evaluated: Polychromatic Erythrocytes (PCE)

Vehicle/Formulation: 5% Dextrose for Injection (D5W; w/v)

GLP Compliance: Yes

No. of Cells Analyzed/Animal: 2000 PCE/animal

Date of Dosing: [redacted] and [redacted] 20[redacted]

Special Features: N/A

Toxic/Cytotoxic Effects: All animals appeared normal throughout the course of the study

Genotoxic Effects: No statistically significant increase in the number of micronucleated PCEs (MnPCE) observed in test article groups compared to vehicle at 24 hours post-dose

Evidence of Exposure: Intravenous route of administration

Test Article	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Sampling time	PCE / Total Erythrocyte (Mean ± SD)	No. MnPCE/ PCE Scored
Vehicle [a]	0	5 males	24 hr post-dose	0.521 ± 0.01	5 / 10000
PEG40	500	5 males	24 hr post-dose	0.514 ± 0.01	4 / 10000
	1000	5 males	24 hr post-dose	0.522 ± 0.01	4 / 10000
	2000	5 males	24 hr post-dose	0.525 ± 0.01	5 / 10000
Pegcetacoplan	500	5 males	24 hr post-dose	0.525 ± 0.01	3 / 10000
	1000	5 males	24 hr post-dose	0.520 ± 0.01	3 / 10000
	2000	5 males	24 hr post-dose	0.524 ± 0.01	4 / 10000
Cyclophosphamide***	50	5 males	24 hr post-dose	0.550 ± 0.01	** 335 / 10000

a) 5% Dextrose for Injection (w/v).

** = statistically significant increase ($p \leq 0.05$); *** = Cyclophosphamide dosed once on Study Day 1 only.

Abbreviations: CTD = common technical document; GLP = Good Laboratory Practices; hr = hours; IV = intravenous; MnPCE = micronucleated polychromatic erythrocytes; N/A = not applicable; PCE = polychromatic erythrocytes; SD = standard deviation.

2.6.7.10　がん原性試験

がん原性試験は実施しなかった。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

表 2.6.7.11-1 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Species / Strain	Method of Administration / Vehicle Formulation	Dosing Period	Daily Dose (mg/kg)	No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number
Rat / CD® [CRL:CD®(SD)]	SC / 5% Dextrose (D5W)	GD6 through GD17 (12 total doses)	Pegcetacoplan: 1, 3.5, 7, 28 PEG40: 26.2	5	No pegcetacoplan or PEG40-related findings on maternal survival, clinical findings, gestational body weights or body weight change, food consumption, pregnancy rate, uterine implantation data or macroscopic findings. No pegcetacoplan or PEG40-related effects on fetal sex ratios, fetal body weights or fetal external examinations.	15MTX-001
Rabbit / New Zealand White	SC / 5% Dextrose (D5W)	GD6 through GD18 (13 total doses)	Pegcetacoplan: 1, 3.5, 7, 28 PEG40: 26.2	6	No pegcetacoplan or PEG40-related findings on maternal survival, gestational body weights or body weight change, food consumption, pregnancy rate, uterine. implantation data or macroscopic findings. No pegcetacoplan or PEG40-related effects on fetal body weights or fetal external examinations.	15MTX-002

表 2.6.7.11-1 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2) and PEG40

Species / Strain	Method of Administration / Vehicle Formulation	Dosing Period	Daily Dose (mg/kg)	No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number
Monkey / Cynomolgus	SC / 5% Dextrose (D5W)	GD20-50 through GD140 (up to 120 total doses)	Pegcetacoplan: 28	3-5	No pegcetacoplan-related effects on maternal clinical signs, body weights or body weight change, food consumption, pregnancy or embryo/fetal loss. Pegcetacoplan related microscopic findings were seen in the choroid plexus of the brain (epithelial and macrophage vacuolation) of the maternal females given 28 mg/kg/day. No pegcetacoplan-related effects on placenta, fetal morphometric measurements, fetal body weights, teratologic (external, visceral, heart, skeletal) evaluations or fetal gross or microscopic pathology. When quantifiable, the pegcetacoplan serum concentrations in fetuses had a mean concentration of 2.50 µg/mL, which represents 0.15% of the mean pegcetacoplan maternal serum concentrations observed at necropsy.	17CATX-001

Abbreviations: GD = gestation day; SC = subcutaneous.

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

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった。

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

表 2.6.7.14-1 APL-2 の妊娠カニクイザルにおける連日皮下投与を用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験（6 ヵ月間の生後評価を含む）

Report Title: Enhanced Pre-Postnatal Toxicity of APL-2 Administered by Daily Subcutaneous Injection in Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6-month Postnatal Evaluation

Design similar to ICH 4.1.2? Yes
Species/Strain: Monkey / Cynomolgus
Initial Age: 4.6 to 9.3 years
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

Method of Administration: SC
Day of Mating: GD 0
Duration of Dosing: GD 20-22 until parturition (total of approximately 139 doses/animal)
Vehicle/Formulation: 5% Dextrose, USP

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)
Study No.: 18CATX-001
CTD Document No.: 4.2.3.5.3-1
GLP Compliance: Yes

No Observed Adverse Effect Level: F_0 Females: 7 mg/kg/day; F_1 Males: 7 mg/kg/day; F_1 Females: 7 mg/kg/day
Special Features: None

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control)	7 mg/kg/day	28 mg/kg/day
F_0 Females:			
Toxicokinetics:			
GD 48 AUC_t (µg•hr/mL)	-	24,000	42,400
GD 111 AUC_t (µg•hr/mL)	-	20,500	44,300
GD 140 AUC_t (µg•hr/mL)	-	6890 [a]	14,500 [a]

a) AUC_t were estimated using only one time point (8 hours) after dosing on GD 140.
Abbreviations: - = no noteworthy findings; AUC_t = area under the curve from the time of dosing to last measurable concentration; CTD = common technical document; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practices; SC = subcutaneous; USP = United States Pharmacopeia.

表 2.6.7.14-1　APL-2 の妊娠カニクイザルにおける連日皮下投与を用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験（6 ヵ月間の生後評価を含む）

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control)	7 mg/kg/day	28 mg/kg/day
F_0 Females:			
No. Pregnant	20	19	19
No. Died or Sacrificed Moribund	-	1 [b]	1 [b]
No. Aborted	1	-	6
No. Aborted 1st trimester (GD 20-50)	1	-	2
No. Aborted 2nd trimester (GD 51-100)	-	-	2
No. Aborted 3rd trimester (GD 100-140)	-	-	2
No. of Stillborn infants (GD ≥ 140)	-	2	4
Clinical Observations	-	-	-
Heart rate (beats per minute)	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-
Gestation Body Weight (%) [c] Day 165	4.90 kg	+14	+14
Lactation Body Weight (%) [c] Day 182	4.19 kg	-10	+1
Mean Duration of Gestation (days)	160	160	157
Abnormal Parturition	-	1	1
Placental findings	-	-	-

b) The two adult females were euthanized early due to complications of parturition unrelated to pegcetacoplan.
c) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
Abbreviations: - = no noteworthy findings; GD = gestation day.

表 2.6.7.14-1　APL-2 の妊娠カニクイザルにおける連日皮下投与を用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験（6 ヵ月間の生後評価を含む）

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control)	7 mg/kg/day	28 mg/kg/day
Fetuses (Abortions ≥ GD 100 and Stillbirths)			
Fetal morphometric measurements	-	-	-
Fetal external and visceral evaluations	-	-	-
Fetal heart evaluations	-	-	-
F_1 Infants (postpartum)			
Number of Pregnant Females	20	19	19
Number of infants born	19	17	9
Infant mortality (M/F)	3 (2/1)	5 (4/1)	1 (1/0)
Postnatal Survival to Day　182 (%)	84.2	70.6	88.9
Change in Infant Body Weights – Day 2 to 182 (%) [c]	754.0 g	-	-
Infant Sex Ratios (M/F)	7 / 12	9 / 8	5 / 4
Infant Clinical Signs	-	-	-
Neonatal neurobehavioral assessment [d]	-	-	-
T-cell dependent antibody response in infants (Anti-TT IgG and IgM)	-	-	-
Infant morphometric measurements [e]	-	-	-
Infant external and visceral evaluations	-	-	-
Infant heart evaluations	-	-	-

c) For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

d) Measurements include BD 7 and BD 14: righting, palmar grasp, clasp-grasp, visual following, prone progression, lipsmack orient, oral reflexes (rooting, sucking, snout reflex), eye reflexes (pupil constriction, nystagmus, glabellar tap), moro reflex, negative geotaxis, and buildup (increasing arousal levels in response to manipulation); BD 91 and BD 175: general attitude and behavior, postural reactions (assessments of proprioceptive positioning, visual and tactile placing reactions), cranial nerve function (assessments of head movement/symmetry, head muscle tone, eye reactions, eye symmetry, vestibular nystagmus, eye position, corneal reflex, pupillary light reflex), and spinal nerve function (assessments of muscle tone, flexor reflex and perineal reflex).

e) Measurements include: crown-rump length, femur length (bilateral), foot length (bilateral), horizontal head circumference, biparietal diameter, occipitofrontal diameter, chest circumference, and anogenital distance.

Abbreviations: - = no noteworthy findings; F = female; GD = gestation day; M = male.

表 2.6.7.14-1　APL-2 の妊娠カニクイザルにおける連日皮下投与を用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験（6 ヵ月間の生後評価を含む）

Test Article: Pegcetacoplan (APL-2)

Daily Dose (mg/kg Pegcetacoplan)	0 (Control)	7 mg/kg/day	28 mg/kg/day
Surviving Infants (BD 182 ± 1)			
Infant morphometric measuremnts [e]	-	-	-
Infant external and visceral evaluations	-	-	-
Infant macroscopic evaluation	-	-	-
Infant microscopic evaluation	-	-	-
Infant organ weights	-	-	-
Infant heart evaluations	-	-	-
Infant skeletal radiograph evaluations	-	-	-

e) Measurements include: crown-rump length, femur length (bilateral), foot length (bilateral), horizontal head circumference, biparietal diameter, occipitofrontal diameter, chest circumference, and anogenital distance.

Abbreviations: - = no noteworthy findings; BD = birth day.

2.6.7.15　新生児を用いた試験

新生児を用いた試験は実施しなかった。

2.6.7.16　局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施しなかった。

2.6.7.17　その他の毒性試験

その他の毒性試験は実施しなかった。