TABLE OF CONTENTS

略語一覧表 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 6
1 まとめ 6
2 分析法 41
3 吸収 43
3.1 In vitro モデル 43
3.2 単回投与試験 43
3.3 反復投与試験 43
4 分布 45
5 代謝（動物種間の比較） 46
5.1 In vitro 代謝安定性及びクリアランス 46
5.2 In vitro 代謝プロファイル 46
5.3 In vivo 代謝プロファイル 46
5.4 In vivo での特定代謝物の曝露の検討 47
5.5 In vivo 代謝物プロファイル及び代謝物の動物／ヒトの相対曝露比 47
6 排泄 49
7 薬物相互作用 50
8 その他の薬物動態試験 52
9 考察及び結論 53

LIST OF TABLES

Table 1: 非臨床 PK 試験の概要 10
Table 2: LC/MS/MS を用いた生体試料中ダニコパン濃度測定法の概要 41
Table 3: HPLC-UV 法を用いた投与液中ダニコパン濃度測定法の概要 42
Table 4: 雄性 Wistar Han ラット及び雌性ビーグル犬の血漿試料中代謝物 M428 及び M582 の曝露及びダニコパンに対する曝露の相対比 47
Table 5: 胆汁酸排泄に関与するトランスポーター／標的とダニコパン／代謝物の in vitro 相互作用の概要 51

略語一覧表

略語・用語	内容
AAG	α1-酸性糖タンパク質
AOX1	アルデヒドオキシダーゼ 1
AUC	濃度時間曲線下面積
AUC_{24}	時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積
AUC_{48}	時間 0 から投与 48 時間後までの濃度時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性タンパク質
BID	1 日 2 回
BSEP/Bsep	胆汁酸塩排出ポンプ
Caco-2	ヒト結腸（又は結腸直腸）腺癌細胞
CL	全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
DB	ダッチベルテッド
DMSO	ジメチルスルホキシド
F	絶対的バイオアベイラビリティ
FDA	米国食品医薬品局
FXR	ファルネソイド X 受容体
GD	妊娠日数
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK293	ヒト胎児腎細胞 293
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-UV	高速液体クロマトグラフィー-紫外吸光度検出
HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース／ヒプロメロース
HPMCAS HG	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート H グレード
HPMCAS MG	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート M グレード
HSA	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50%阻害濃度
ICRP	国際放射線防護委員会
iv	静脈内投与
K_2EDTA	エチレンジアミン四酢酸二カリウム塩
K_m	ミカエリス定数
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー質量分析法
LD	授乳日数
M173	アミドの加水分解のブロモアミノピリジン側、ACH-0144240
M288	インダゾール側アミドの加水分解のブロモアミノピリジン側

略語・用語	内容
M311	インダゾール側アミドの加水分解体
M426	アミドの加水分解体、ACH-0144709
M428	アミドの加水分解及びカルボニル基の還元体、ACH-0145071 /ACH-0145072
M442a-b	アミドの加水分解及び一酸化体
M582	カルボニル基の還元体、ACH-0145069/ACH-0145070
M596a-h	一酸化体
M612a-b	二酸化体
M772	一酸化体のグルクロン酸抱合体
MATE	多剤・毒性化合物排出
MDCK	イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞株
MDR1-MDCK /MDCK-MDR1	多剤耐性タンパク質 1 発現イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞株
MDR3	多剤耐性タンパク質 3
mRNA	メッセンジャーRNA
MRP/Mrp	多剤耐性関連タンパク質
N	合計例数
NA	該当データなし
NC	算出せず
Net $flux_{max}$	最大 net flux rate
NOAEL	無毒性量
NS	試験せず
NTCP	タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
NZW	ニュージーランドホワイト
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
P_{app}	みかけの透過係数
PEG	ポリエチレングリコール
P-gp	P 糖タンパク
PK	薬物動態
PK/PD	薬物動態／薬力学的作用
po	経口投与
QD	1 日 1 回
S9	9000 × g 上清
Sf9	*Spodoptera frugiperda* 細胞株から樹立した細胞株
SCHH	サンドイッチ培養ヒト肝細胞
SLS	ラウリル硫酸ナトリウム

略語・用語	内容
$t_{1/2}$	消失半減期
TK	トキシコキネティクス
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TPGS	D-α-トコフェロールポリエチレングリコールコハク酸塩
UGT	ウリジン-5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素
UV	紫外吸光度
Vd_{ss}	定常状態のみかけの分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

1 まとめ

ダニコパン（ALXN2040 又は ACH-0144471）は、発作性夜間ヘモグロビン尿症などの補体介在性疾患の治療のために Alexion Pharmaceuticals 社が開発している経口低分子補体 D 因子阻害薬である。

ダニコパンの in vitro 膜透過性は、ヒト結腸（又は結腸直腸）腺癌細胞（Caco-2）で評価した。ダニコパンの P 糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質性は、Caco-2 及び多剤耐性タンパク質 1 発現イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞株（MDR1-MDCK）の細胞単層膜で評価した。ダニコパンの排出動態は、MDR1-MDCK 細胞で検討した（ACH-15-115 試験）。ダニコパンは良好な膜透過性を有し、排出トランスポーターである P-gp の弱い基質であるが、BCRP の基質である可能性は低かった。ダニコパンは低い溶解性及び良好な膜透過性により溶解律速の吸収を示す可能性がある。

ダニコパンの薬物動態（PK）をラット、イヌ及びサルで検討した（それぞれ ACH-15-044 試験、ACH-15-036 試験及び ACH-15-040 試験）。ダニコパンの PK 特性は、中程度から高度の in vivo クリアランス、中程度の定常状態の分布容積、短い消失半減期及び中程度の経口バイオアベイラビリティであった。ラット（ACH-15-144 試験）及びイヌ（ACH-15-145 試験）で[^{14}C]-ダニコパンを用い放射能の PK、未変化体の PK、経口バイオアベイラビリティ及び吸収率を検討した。雌性ラットは雄性ラットと比較して非常に低いクリアランス（29.5 mL/min/kg に対して 10.4 mL/min/kg）であることが示された。[^{14}C]-ダニコパンの吸収率はラット及びイヌで高かった。

毒性試験用の投与媒体を決定するため、単回経口投与試験をマウス（ACH-17-050 試験）、ラット（ACH-15-045 試験及び ACH-15-067 試験）、ウサギ（ACH-15-161 試験）及びイヌ（ACH-15-074 試験及び ACH-16-017 試験）で実施した。上記の試験で決定した媒体をその後の毒性試験で使用し、トキシコキネティクス（TK）でダニコパンの経口曝露を評価した。ダニコパンを単回及び反復投与したときの曝露はサルでの 5 日間薬物動態／薬力学的作用（PK/PD）試験（ACH-15-107 試験）でも検討した。おおむね、ダニコパンは、マウス（1 日 1 回［QD］）、ラット（1 日 2 回［BID］）、イヌ（BID）及びウサギ（QD）で 1000 mg/kg/day まで用量の増加に伴う経口吸収性を示した。

臨床試験の製剤開発のため、種々の媒体を用いた PK 試験をイヌで実施した（ACH-15-039 試験、ACH-15-060 試験、ACH-15-104 試験、ACH-15-117 試験、ACH-15-129 試験、ACH-15-137 試験、ACH-16-001 試験、ACH-16-005 試験、ACH-16-011 試験、ACH-16-031 試験、ACH-17-023 試験、ACH-18-033 試験）。

徐放性製剤開発の可能性を検討するため、ダニコパンの消化管吸収部位を雄性ラットで検討した（ACH-15-135 試験）。その結果、ダニコパンは、十二指腸から結腸までの消化管全体にわたり吸収されることが示された。

[^{14}C]-ダニコパンの血漿タンパク結合を in vitro でマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血漿、並びにヒト血清アルブミン（HSA）及びヒト α1-酸性糖タンパク質（AAG）で検討した（ACH-15-114 試験）。ダニコパンは、すべての種で中程度に高い血漿タンパク結合を示し、ヒト血漿中では HSA が主な結合タンパクであることが示された。[^{14}C]-ダニコパンの血球移行をラット、イヌ及びヒト全血で検討した（ACH-15-118 試験）。ダニコパンは、検討した種で中程度の血球移行を示した。ラット（ACH-15-144 試験）及びイヌ（ACH-15-145 試験）に放射性標識体を投与した in vivo 試験でも、[^{14}C]-ダニコパン由来放射能の血球移行は中程度であった。

[^{14}C]-ダニコパンを雄性有色ラット（Long-Evans）及びアルビノラット（Wistar Han）に経口

（20 mg/kg）又は静脈内（5 mg/kg）で単回投与したときの薬物由来放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した（ACH-15-150 試験）。そこで得られた情報により、ヒトでの吸収、分布及び排泄試験の放射能線量測定法を決定した。単回経口又は静脈内投与したとき、[^{14}C]-ダニコパン由来放射能は有色及びアルビノラットの組織に広く分布した。ほとんどの組織の放射能濃度はすべての時点で血液中濃度と同程度か、高かった。[^{14}C]-ダニコパン由来放射能は、有色 Long-Evans ラットでメラニン含有組織に選択的に結合することが示唆された。ヒトへの[^{14}C]-ダニコパンの 300 μCi（11.1 MBq）の単回経口投与は、米国食品医薬品局（FDA）及び国際放射線防護委員会（ICRP）のガイドラインに照らして男性被験者に重大な放射線被曝の危険性を生じないと予測された。

メラニンへの親和性を in vitro で検討した結果、ダニコパンのメラニンへの親和性は陽性対照のクロロキンと比較して低かった（ACH-20-027 試験）。ダニコパンを有色ダッチベルテッド（DB）及びアルビノニュージーランドホワイト（NZW）ウサギに経口投与し、眼組織での濃度を検討した（ACH-19-004 試験、ACH-19-030 試験及び ACH-20-044 試験）。単回経口投与後の網膜及び血漿の最高濃度は DB 及び NZW ウサギとも同程度であったが、NZW ウサギでは脈絡膜の網膜色素上皮及び血漿での濃度時間曲線下面積（AUC）が同程度であるの対し、DB ウサギでは脈絡膜の網膜色素上皮の AUC が血漿の AUC よりもかなり高かった。また、DB ウサギでは反復投与により網膜の AUC が増加した。

NZW ウサギで胎盤／乳汁移行性試験を実施した（ACH-19-013 試験）。胎盤期妊娠日数（GD）19 のすべての母動物及び胎児血漿でダニコパンの曝露が認められた。授乳日数（LD）9 及び 10 の母動物の血漿及び乳汁中でダニコパンは定量可能であった。分娩後 Day 9 の乳児は 50 mg/kg/day でダニコパンに曝露されなかったが、250 mg/kg/day では一部の乳児が曝露された。

ダニコパンの代謝安定性をラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞で検討した（ACH-15-108 試験）。全体として、肝ミクロソーム及び肝細胞共に動物の in vivo クリアランスを良好に予測し、ダニコパンの動物での in vivo クリアランスはほとんどが肝代謝クリアランスによるものであることが示唆された。

ダニコパンの in vitro 代謝をラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム、肝サイトゾル及び凍結肝細胞、Aroclor で誘導したラット肝 9000 × g 上清（S9）で検討した（ACH-15-136 試験）。別試験でマウス及びウサギ肝細胞での in vitro 代謝も検討した（ACH-17-194 試験）。酸化、還元及び加水分解代謝物がヒト及び動物の in vitro 試験で同定された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。肝細胞で主要な代謝経路はアミドの加水分解であり、ラットで 58.6%、イヌで 84.8%及びヒトで 83.7%であり、カルボニル基の還元並びにカルボニル基の還元及びアミドの加水分解を合わせた代謝物はサルで 84.1%であった。酸化代謝はヒト肝細胞で非常に少なく代謝全体の 0.8%のみであった。動物で肝細胞での酸化代謝物の合計は、ラットで 41.4%、イヌで 15.2%及びサルで 1.6%であった（ACH-15-136 試験）。マウス及びウサギ肝細胞で主要な代謝経路はマウスで一酸化（70.1%）、ウサギでアミドの加水分解（86.2%）であった。肝細胞での酸化代謝物の合計は、マウスで 70.1%及びウサギで 12.1%であった（ACH-17-194 試験）。

ダニコパンはアミドの加水分解により二つの代謝物を生成するため、2 ヵ所の異なる部位に標識した[^{14}C]-ダニコパンを用い、ダニコパンの共有結合性をラット、イヌ及びヒト肝細胞で検討した（ACH-16-076 試験）。ダニコパンはラット、イヌ及びヒト肝細胞の in vitro で反応性代謝物を生成する可能性は低いことが示された。

ラットに[^{14}C]-ダニコパンを単回経口又は静脈内投与したとき、ダニコパンは広範に代謝され、

標識部位を含まない M173 を含む複数の代謝物が推定された（ACH-16-051 試験）。全体として、ラットの in vivo と in vitro の代謝経路は一致しており、in vivo で推定された代謝経路は、1）複数ヵ所の一酸化及び二酸化、2）ケトンの還元、3）アミドの加水分解、4）一酸化体（M596a）のグルクロン酸抱合、などであった。経口及び静脈内投与したとき、血漿中で[^{14}C]-ダニコパンの未変化体が主要な循環血中放射能成分（おおむね各時点での循環血中放射能の 70%超）であり、次いでアミドの加水分解体（M426）が主要な循環血中代謝物（各時点での循環血中放射能の 18%未満）であった。ダニコパンは、経口及び静脈内投与後、大部分が代謝により消失し、未変化体は尿糞中で投与放射能の約 10～20%であった（尿には投与放射能の 0.7%未満）。尿糞中の主要代謝物は M426 であり、雄性ラットでは経口及び静脈内投与放射能のそれぞれ約 20%及び約 29%、雌性ラットでは経口及び静脈内投与放射能のそれぞれ約 39%及び約 45%であった。もう一つの主要代謝物は一酸化体の M596c であり、雄性ラットでは経口及び静脈内投与放射能のそれぞれ約 22%及び約 32%であったが、雌性ラットでは経口及び静脈内投与放射能の 4%未満であった。

イヌに[^{14}C]-ダニコパンを単回経口又は静脈内投与したとき、ダニコパンは広範に代謝され、標識部位を含まない M173 を含む代謝物が同定又は推定された（ACH-16-052 試験）。In vivo で推定された代謝経路は、1）アミドの加水分解、2）アミドの加水分解及び一酸化、3）複数ヵ所での一酸化、などであった。経口及び静脈内投与したときいずれも、血漿中で[^{14}C]-ダニコパンの未変化体が主要な放射能成分であり、次いで M426 が主代謝物であった。

ラット及びイヌに反復経口投与したときのダニコパンのアミドの加水分解及びカルボニル基の還元体（M428）及びカルボニル基の還元体（M582）のダニコパンに対する曝露の割合は 1.1%以下であり、反復投与により蓄積する可能性は低かった（ACH-15-157 試験）。

ラット、イヌ及びヒトの血漿中代謝物プロファイルの比較から、ヒトの主要循環血中代謝物である ACH-0144709（M426）、ACH-0144240（M173）及び M596h は動物にも存在し、ヒトより動物で曝露量が大きいことが示された（ACH-17-143 試験）。

ダニコパンは、チトクローム P450（CYP）での代謝がわずかであること（ACH-15-136 試験）、P-gp の基質ではあるが efflux ratio が低いこと、BCRP の基質となる可能性は低いこと（ACH-15-115 試験）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質ではないこと（ACH-16-008 試験）から、CYP 分子種、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害により薬物相互作用の影響を受ける可能性はないか、低いと考えられる。

ダニコパンは、in vitro で CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A 等の CYP 分子種、ウリジン-5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 及び UGT2B7（ACH-15-106 試験）、並びに BCRP、P-gp、有機カチオントランスポーター（OCT）2、OATP1B1、多剤・毒性化合物排出（MATE）1 及び MATE2-K の一連のトランスポーター（ACH-15-116 試験）を阻害し、その多くの 50%阻害濃度（IC_{50}）は 10 μM 超であった。ダニコパンは CYP2C8 及び CYP3A4 を誘導したが、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2C9 は誘導しなかった（ACH-17-145 試験）。

In vitro 試験により、ダニコパン及び特定の代謝物が、ヒト胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）、多剤耐性関連タンパク質（MRP）2、MRP3、MRP4、多剤耐性タンパク質 3（MDR3）、タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド（NTCP）及びファルネソイド X 受容体（FXR）、イヌ Bsep 及び Mrp2、並びにラット Bsep 等の胆汁酸の肝胆系動態に関与するトランスポーター及びその他の標的と相互作用するかを検討した（ACH-16-016 試験、ACH-16-025 試験、ACH-16-082 試験、ACH-16-085 試験、ACH-16-093 試験、ACH-16-097 試験）。さらに、サンドイッチ培養ヒト肝細胞（SCHH）で in vitro 試験を行い、ダニコパンが胆汁酸の排泄動態を阻害する可能性を検討した

（ACH-16-021 試験）。ダニコパンは評価したトランスポーター／標的のいくつかを阻害したが、全体として得られた結果からイヌで認められた胆汁うっ滞との関連性は明らかにできなかった。また、個々のトランスポーター／標的に及ぼす薬物の複数の相互作用の潜在的な影響及び寄与を予測することは困難であった。

[^{14}C]-ダニコパン由来放射能の排泄を雌雄ラット（ACH-15-144 試験）及び雄性イヌ（ACH-15-145 試験）で検討した。[^{14}C]-ダニコパン由来放射能の総回収率は、単回経口及び静脈内投与したとき、雌雄ラットで 87.3%～97.8%であり、雄性イヌで 92.1%～97.3%であった。[^{14}C]-ダニコパン由来放射能は、ラット及びイヌいずれにおいても主に代謝物として糞中に排泄された。

非臨床 PK 試験の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 非臨床 PK 試験の概要

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
吸収：In vitro 試験						
4.2.2.2-11	ACH-15-115	C2BBe1 and multidrug resistant protein 1 expressing Madin-Darby canine kidney (MDR1-MDCK) cells	In vitro	5 µM for permeability and efflux ratio 0.547 to 70 µM for P-glycoprotein (P-gp) kinetics	Not applicable (NA)	C2BBe1 での頂端側から基底側へのみかけの透過係数（P_{app}）：8.85×10^{-6} cm/s C2BBe1 での efflux ratio（頂端側から基底側への P_{app} に対する基底側から頂端側への P_{app} の比）：4.08 ダニコパンは P-gp の基質であるが、乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質である可能性は低かった。 MDR1-MDCK 細胞での P-gp kinetics ミカエリス定数（K_m）（kinetic parameter）：8.17 µM 最大 net flux rate（Net $flux_{max}$）（kinetic parameter）：43.5 pmol/cm^2/min
吸収：単回投与試験						
4.2.2.2-4	ACH-15-044	Rat/Wistar Han	Intravenously (iv) bolus Oral gavage	2 mg/kg single dose in dimethylsulfoxide (DMSO):polyethylene glycol (PEG) 400:Ethanol (10:80:10, v/v/v) 5 mg/kg single dose in PEG400:water (80:20, w/w) (± 10 mg/kg ritonavir)	Male Total sample size (N)=9 (3 animals /group)	全身クリアランス（CL）: 22.7 ± 2.12 mL/min/kg 定常状態のみかけの分布容積（Vd_{ss}）：1.22 ± 0.115 L/kg 消失半減期（$t_{1/2}$）：0.775 ± 0.161 h（iv）、1.62 ± 0.240 h（経口投与［po］、ritonavir 非併用） 絶対的バイオアベイラビリティ（F）：38.7% ± 10.0%（ritonavir 非併用） 10 mg/kg ritonavir との併用によりみかけの F は 117%に増加した。
4.2.2.2-1	ACH-15-036	Dog/Beagle	iv infusion Oral gavage	10 mg/kg single dose in PEG400:Saline (50:50, w/w) 20 mg/kg single dose in PEG400:Kolliphor	Male N=9 (3 animals /group)	CL：17.5 ± 2.72 mL/min/kg Vd_{ss}：1.80 ± 0.0697 L/kg $t_{1/2}$：1.51 ± 0.212 h（iv）、1.96 ± 0.065 h（po、ritonavir 非併用） F：15.8% ± 15.6%（ritonavir 非併用）、

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				HS15 (90:10, w/w) (± 10 mg/kg ritonavir)		13.4% ± 7.9%（ritonavir 併用） 静脈内及び経口投与したとき、血清中補体活性は投与後 4 から 6 時間抑制された。
4.2.2.2-3	ACH-15-040	Monkey/ Cynomolgus	iv infusion Oral gavage	10 mg/kg in PEG400:Saline (50:50, w/w) 50 mg/kg single dose or 200 mg/kg twice daily (BID) in PEG400:water (70:30, w/w)	Male N=9 (3 animals /group)	CL：31.7 ± 8.27 mL/min/kg Vd_{ss}：0.595 ± 0.146 L/kg $t_{1/2}$：1.19 ± 0.651 h（iv）、3.38 ± 0.190 h（po 単回投与） F：26.6% ± 6.6%（50 mg/kg 単回投与）、23.1% ± 8.2%（200 mg/kg BID） ダニコパンは、200 mg/kg/dose BID（12 時間間隔）の反復経口投与で蓄積性を示すと考えられた。 補体活性は 200 mg/kg/dose BID で投与後 24 時間超、50 mg/kg 単回投与で投与後約 8 時間完全に阻害された。
吸収：単回投与試験（毒性試験で用いる投与媒体の検討）						
4.2.2.2-23	ACH-17-050	Mouse/rasH2	Oral gavage	Formulation 1: 100, 500, 1000 mg/kg single dose in PEG400: Kolliphor HS15 (90:10; w/w) solution Formulation 2: 100, 500, 1000 mg/kg single dose in 0.5% hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) (w/w), 0.1% Tween 80 (w/v) suspension	Male N=18 (3 animals /group)	Formulation 1 は、Formulation 2 より高い曝露を示した。 時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積（AUC_{24}）に基づいたダニコパンの曝露は両処方で 100 から 500 mg/kg でほぼ用量に比例した。
4.2.2.2-5	ACH-15-045	Rat/Wistar Han	Oral gavage	10, 100, 300, 500, 750 mg/kg single dose in	Male N=39 (3 animals	4 種すべての媒体で 10 から 100 mg/kg で AUC_{24} 及び最高血漿中濃度（C_{max}）は用量比以上に増加した。

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				PEG400:Solutol HS15 (90:10, w/w) 10, 100, 300 mg/kg single dose in Labrasol:Solutol HS15:Propylene glycol:Ethanol (40:40:10:10, w/w/w/w) 10, 100 mg/kg single dose in PEG400:Water (80:20, v/v) 10, 100, 750 mg/kg single dose in 0.5% HPMC, 0.5% Tween 80	/group)	300、500 及び 750 mg/kg でのダニコパンの曝露の増加はおおむね用量比以下であった。 100 mg/kg の投与後、PEG400:Water (80:20, v/v)の媒体で最も高い曝露を示し、以下の値であった。 AUC_{24}：50,400 ± 13,900 ng•h/mL C_{max}：4600 ± 477 ng/mL 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）（中央値）：8 h
4.2.2.2-7	ACH-15-067	Rat/Wistar Han	Oral gavage	350 or 500 mg/kg single dose in PEG400:water (80:20, w/w) 500 mg/kg single dose in 0.5%HPMC:0.5% Tween 80 (w/w)	Male N=9 (3 animals/ group)	すべての投与群でダニコパンの C_{max} は 14,400 から 14,800 ng/mL の範囲であり、同程度であった。 ダニコパンの曝露は、PEG400:water (80:20, w:w)の媒体で 350 から 500 mg/kg で線形であった。 500 mg/kg で 0.5%HPMC:0.5% Tween 80 (w:w)の媒体での AUC_{24} は、PEG400:water (80:20, w:w)の媒体での AUC_{24} の約 43%であった。
4.2.2.2-16	ACH-15-161	Rabbit/New Zealand White (NZW)	Oral	Group 1: 250 mg/kg single dose in Capmul MCM EP:Propylene glycol:Vitamin E D-α-tocopherol polyethylene glycol succinate (TPGS)	Female N=12 (3 animals /group)	Group 1 及び 2 で 250 から 500 mg/kg に用量を増加したとき、C_{max} の増加は用量比未満であったが、AUC_{24} の増加は用量に比例した。 Group 3 及び 4 で 500 から 1000 mg/kg に用量を増加したとき、C_{max} の増加は用量比未満であったが、AUC_{24} の増加は用量に比例した。 Group 3 では同じ 500 mg/kg の用量の Group 2

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				(89:5.5:5.5, w/w/w) Group 2: 500 mg/kg single dose in 0.5% HPMC with 0.1% Tween 80 (v/v) Group 3: 500 mg/kg single dose in 0.5% HPMC with 0.1% Tween 80 (v/v) Group 4: 1000 mg/kg single dose in 0.5% HPMC with 0.1% Tween 80 (v/v)		と比較して高い全身曝露が得られ、Group 3 で C_{max} は 2 倍高く、AUC_{24} は 1.5 倍高かった。
4.2.2.2-8	ACH-15-074	Dog/Beagle	Oral gavage	Group 1: 375 mg/kg single dose in PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w/w) followed by 250 mg/kg single dose in PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5, w/w/w) Group 2: 500 mg/kg single dose in PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5, w/w/w) followed by 50 mg/kg single dose in PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5, w/w/w)	Male N=12 (3 animals /group)	1 回目投与で、500 mg/kg で検討した 3 種の媒体のうち、PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5) 及び Capmul MCM EP:Labrasol:Propylene glycol (84:10.5:5.5)の媒体で投与したとき、C_{max} 及び AUC_{24} は同程度であった。比較のため、Capmul MCM EP:Kolliphor RH40:Propylene glycol (63:31.5:5.5)の媒体で投与した 500 mg/kg での AUC_{24} は低く、PEG400:Kolliphor HS15 (90:10) の媒体で投与した 375 mg/kg と同程度であった。 2 回目投与で、PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5)の媒体で摂餌下イヌに投与したとき、C_{max} 及び AUC_{24} は 50 から 375 mg/kg で用量に比例した。 絶食下イヌに 250 mg/kg で投与したときの C_{max} は、摂餌下と比較して約 50%高かったが、AUC_{24} は約 20%低かった。

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				Group 3: 500 mg/kg single dose in Capmul MCM EP:Kolliphor RH40:Propylene glycol (63:31.5:5.5,w/w/w) followed by 250 mg/kg single dose in PEG400:Kolliphor RH40: Propylene glycol (84:10.5:5.5, w/w/w) Group 4: 500 mg/kg single dose in Capmul MCM EP:Labrasol:Propylene glycol (84:10.5:5.5, w/w/w) followed by 375 mg/kg single dose in PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5, w/w/w) Doses separated by 15 days Dose event 2 in Group 1 under a fasted condition and other doses under a fed condition		
4.2.2.2-20	ACH-16-017	Dog/Beagle	Oral gavage	100 mg/kg single dose followed by	Male N=3	C_{max} 及び AUC_{24} のいずれでもダニコパンの曝

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				500 mg/kg single dose in 0.5% HPMC (w/w): 0.5% Tween 80 (w/v) Doses separated by 4 days		露の増加は用量比未満であり、用量を 5 倍に増加させたとき曝露は約 2 倍増加した。 100 mg/kg での曝露 AUC_{24}：48,400 ± 9070 ng•h/mL C_{max}：7040 ± 967 ng/mL 500 mg/kg での曝露 AUC_{24}：108,000 ± 14,000 ng•h/mL C_{max}：12,800 ± 3690 ng/mL
吸収：吸収部位の検討						
4.2.2.2-14	ACH-15-135	Rat/Wistar Han	Oral gavage Intraduodenum Intraileum Intracolon	20 mg/kg single dose in PEG400:water (80:20, w/w)	Male N=20 (5 animals /group)	ダニコパンは、胃、十二指腸、回腸及び結腸に投与したとき、いずれも吸収が認められた。上部消化管でダニコパンが吸収された場合、より高い曝露が得られた。下部消化管、特に結腸での吸収は遅延し、曝露は低かった。
吸収：単回投与試験（臨床試験で用いる投与剤形の検討）						
4.2.2.2-2	ACH-15-039	Dog/Beagle	Oral (capsule) Oral gavage	150 mg single dose (capsule) 20 mg/kg single dose in PEG400:water (70:30, w/w) or 0.5% HPMC:0.5% Tween 80	Male N=9 (3 animals /group)	PEG400:Water (70:30) (w:w)の媒体が検討した中で最も高い曝露を示し、以下の補体阻害が認められた。 最大補体阻害活性は投与 1 時間後に認められた。 血清中補体活性は投与後 1 から 4 時間にほぼ完全に阻害された。
4.2.2.2-6	ACH-15-060	Dog/Beagle	Oral gavage	20 mg/kg single dose Danicopan formulations: Formulation 1: PEG400:water (70:30, w:w) Formulation 2: Danicopan:Capmul MCM:Kolliphor RH40:Propylene	Male N=15 (3 animals /group)	20 mg/kg の投与後、Formulation 1 の媒体で AUC_{24} は最も高かった。 20 mg/kg の投与後、Formulation 3 及び 5 の媒体では Formulation 1 と同程度の AUC_{24} 及び C_{max} が得られた。Formulations 2 及び 4 の媒体で AUC_{24} は Formulation 1 より低かった。 Formulation 1 でのダニコパンの曝露 AUC_{24}：13,900 ± 3610 ng•h/mL

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				glycol:Vitamin E TPGS (0.4:52.4:32.4:7.4:7.4, %w:w) Formulation 3: Danicopan:Capmul MCM:Kolliphor RH40:Propylene glycol:Vitamin E TPGS (10:50:30:5:5, %w:w) Formulation 4: Danicopan:Capmul MCM:Kolliphor RH40:Propylene glycol:Vitamin E TPGS (0.4:62.4:22.4:7.4:7.4, %w:w) Formulation 5: Danicopan:Capmul MCM:Kolliphor RH40:Propylene glycol:Vitamin E TPGS (10:60:20:5:5, %w:w)		C_{max}：4630 ± 827 ng/mL t_{max}（中央値）：0.5 h
4.2.2.2-9	ACH-15-104	Dog/Beagle	Oral (capsule) Oral gavage	Group 1: 150 mg (capsule) single dose Group 2: 20 mg/kg single dose in Capmul MCM EP:Kolliphor RH40:Propylene glycol (63:31.5:5.5, w:w:w)	Male N=12 (3 animals /group)	20 mg/kg を Capmul MCM EP:Kolliphor RH40:Propylene glycol (63:31.5:5.5)の媒体で投与したとき、曝露は最も高かった。 20 mg/kg を Capmul MCM EP:Labrasol:Propylene glycol (63:31.5:5.5)及び Capmul MCM EP:Labrasol:Propylene glycol (84:10.5:5.5)の媒体で投与したとき、C_{max}及び AUC_{24} は同程度であったが、Capmul MCM

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				Group 3: 20 mg/kg single dose in Capmul MCM EP:Labrasol:Propylene glycol (63:31.5:5.5, w:w:w) Group 4: 20 mg/kg single dose in Capmul MCM EP:Labrasol:Propylene glycol (84:10.5:5.5, w:w:w)		EP:Kolliphor RH40:Propylene glycol (63:31.5:5.5)の媒体で投与したときの曝露の約 65%から 70%であった。 カプセルで投与したときの曝露は溶液の媒体と比較してかなり低く、Capmul MCM EP:Kolliphor RH40:Propylene glycol (63:31.5:5.5)の媒体で投与したときの 3%の曝露であった。
4.2.2.2-12	ACH-15-117	Dog/Beagle	Oral gavage (capsule)	Group 1: 100 mg single dose in Capmul MCM EP:Kolliphor RH40:Vitamin E TPGS:Propylene glycol:Danicopan (50:25:5:5:15) Group 2: 100 mg single dose in Capmul MCM EP:Kolliphor RH40:Vitamin E TPGS:Propylene glycol:Danicopan (60:15:5:5:15) Group 3: 100 mg single dose in Capmul MCM EP:Kolliphor RH40:Vitamin E TPGS:Propylene glycol:Danicopan (67.5:7.5:5:5:15)	Male N=15 (5 animals /group)	Group 1 AUC_{24}：4620 ± 1320 ng•h/mL C_{max}：1620 ± 314 ng/mL Group 2 AUC_{24}：6400 ± 1880 ng•h/mL C_{max}：2610 ± 1080 ng/mL Group 3 AUC_{24}：5080 ± 1320 ng•h/mL C_{max}：2380 ± 868 ng/mL 3 群の個体別の曝露でみると、すべてのデータは変動の範囲内であり、3 種の媒体間で明確な差異は認められなかった。
4.2.2.2-13	ACH-15-129	Dog/Beagles	Oral (capsule)	Group 1: 100 mg single dose in Capmul	Male N=25	Group 2 でダニコパンの曝露は最も高かった。

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				MCM EP:Kolliphor RH40:Propylene glycol: Vitamin E TPGS:Danicopan (67.5:7.5:5:5:15, w:w:w:w:w) in Delayed-Release CapsTM, capsules Group 2: 100 mg single dose in Capmul MCM EP:Propylene glycol: Vitamin E TPGS:Danicopan (75:5:5:15, w:w:w:w) in hard gelatin capsules Group 3:100 mg single dose in Capmul MCM EP:Tween 20:Propylene glycol:Vitamin E TPGS:Danicopan (60:15:5:5:15,w:w:w:w:w) in hard gelatin capsules Group 4: 100 mg single dose in Capmul MCM EP:Tween 20:Propylene glycol:Vitamin E TPGS:Danicopan (67.5:7.5:5:5:15, w:w:w:w:w) in hard gelatin capsules Group 5: 100 mg	(5 animals /group)	AUC_{24}：5800 ± 1690 ng•h/mL C_{max}：2240 ± 848 ng/mL t_{max}（中央値）：2 h

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				single dose in Capmul MCM EP:Vitamin E TPGS:Danicopan (55:30:15, w:w:w) in hard gelatin capsules		
4.2.2.2-15	ACH-15-137	Dog/Beagle	Oral (capsule)	Group 1: 100 mg single dose in Capmul MCM EP: Tween 20:Propylene glycol:Vitamin E TPGS:Danicopan (67.5:7.5:5:5:15, w:w:w:w:w) Group 2: 100 mg single dose in Capmul MCM EP:Propylene glycol:Vitamin E TPGS:Danicopan (73:5:5:17, w:w:w:w) Group 3: 100 mg single dose in Capmul MCM EP:Propylene glycol:Vitamin E TPGS:Danicopan (75:5:5:15, w:w:w:w)	Male N= 15 (5 animals /group)	Group 1 でダニコパンの AUC_{24} は最も高かった。C_{max} は、Group 1 及び Group 2 で同程度であった。Group 3 の曝露（AUC_{24} 及び C_{max}）は、Group 1 の約 1/2 と低かった。
4.2.2.2-17	ACH-16-001	Dog/Beagle	Oral gavage (capsule)	Group 1: 100 mg single dose in Danicopan:Copovidone:sodium lauryl sulfate (SLS) spray dried dispersion (79:19:2) Group 2: 100 mg single dose in Danicopan:hydroxypr	Male N=15 (5 animals /group)	ダニコパンは 3 群すべてで速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は投与後 1 から 2 時間であった。 ダニコパンの曝露は、Group 3 で最も高かった。 AUC_{24}：4310 ± 965 ng•h/mL C_{max}：1650 ± 648 ng/mL

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				opylmethylcellulose acetate succinate, H grade (HPMCAS HG) spray dried dispersion (80:20) Group 3: 100 mg single dose in Danicopan:Capmul MCM:Propylene glycol:Vitamin E TPGS (10:80:5:5)		
4.2.2.2-18	ACH-16-005	Dog/Beagle	Oral Group 1 and 2: mixed in food Group 3: oral gavage (capsule)	Group 1: 100 mg single dose in Danicopan:Copovidone:SLS spray dried dispersion (79:19:2) Group 2: 100 mg single dose in Danicopan:HPMCAS HG spray dried dispersion (80:20) Group 3: 100 mg single dose in Danicopan:Capmul MCM:Propylene glycol:Vitamin E TPGS Solution (10:80:5:5)	Male N=15 (5 animals /group	ダニコパンは 3 群すべてで速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は投与 1 時間後であった。 混餌投与の Group 2 の曝露が最も高かった。 AUC_{24}：4970 ± 2020 ng•h/mL C_{max}：1360 ± 317 ng/mL
4.2.2.2-19	ACH-16-011	Dog/Beagle	Oral gavage (capsule)	Group 1: 50 mg single dose in PEG400:Povidone K-30:Propylene glycol:Danicopan (83:5:5:7) Group 2: 50 mg single	Male N=20 (5 dogs/group)	ダニコパンは 4 群すべてで速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は投与後 0.5 から 1 時間であった。 Group 2 の曝露が最も高かった。 AUC_{24}：4020 ± 2050 ng•h/mL C_{max}：2080 ± 1040 ng/mL

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				dose in PEG400:Propylene glycol:Povidone VA-64:Danicopan (78:5:10:7) Group 3: 50 mg single dose in PEG400:Propylene glycol:Povidone K-12:Danicopan (83:5:5:7) Group 4: 50 mg single dose in PEG400:Danicopan (93:7)		
4.2.2.2-21	ACH-16-031	Dog/Beagle	Oral gavage (capsule and tablet)	100 mg single dose Capsule: Danicopan:Capmul MCM EP:Propylene glycol:Vitamin E TPGS (10:80:5:5, w:w:w:w) liquid Tablet: Danicopan:Hypromellose acetate succinate HG:Lactose:Microcrystalline cellulose:Croscarmellose sodium:SLS:Colloidal silicon dioxide:Magnesium stearate:Opadry II White 85F 18422 (100:25:121:120:20:8	Male N=5 2 dose events in cross-over design	100 mg を液体でカプセルに封入したもの及び固形錠剤を強制経口投与したとき、C_{max} はそれぞれ 2270 及び 820 ng/mL であった。また、AUC_{24} はそれぞれ 5120 及び 2770 ng•h/mL であった。固形錠剤処方での AUC_{24} は液体でカプセルに封入したダニコパンを投与したときの曝露の 54%であった。

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				:4:2:16; contents by weight) Dose events separated by 7 days		
4.2.2.2-22	ACH-17-023	Dog/Beagle	Oral gavage	50 mg single dose Dose event 1: Capsule in Danicopan:HPMCAS HG (80:20, w:w) Dose event 2: Danicopan:hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, M grade (HPMCAS MG) (80:20, w:w) in 0.5% HPMC (w:w) and 0.1% Tween (w:v) Dose event 3: Danicopan:HPMCAS HG (80:20, w:w) in 0.5% HPMC (w:w) and 0.1% Tween (w:v) Dose event 4: Danicopan:HPMCAS MG (85:15, w:w) in 0.5% HPMC (w:w) and 0.1% Tween (w:v) Dose event 5: Danicopan:HPMCAS HG (85:15, w:w) in 0.5% HPMC (w:w)	Male N=5 6 dose events in cross-over design	ダニコパンは分散処方すべてで速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は投与 0.5 から 1 時間後であった。ダニコパンの固体分散体の 0.5% HPMC (w:w)及び 0.1% Tween (w:v)での懸濁投与ではカプセル投与より良好な曝露が得られた。

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				and 0.1% Tween (w:v) Dose event 6: Danicopan:HPMCAS HG (70:30, w:w) in 0.5% HPMC (w:w) and 0.1% Tween (w:v) Dose events separated by ~ 7 days except dose events 2 and 3 which were separated by ~ 3 weeks		
4.2.2.2-24	ACH-18-033	Dog/Beagle	Oral gavage	1000 mg/kg single dose of spray dried Danicopan in 0.5% HPMC, 0.1% Tween 80 suspension	Male N=3	時間 0 から投与 48 時間後までの濃度時間曲線下面積（AUC_{48}）：161,000 ± 45,200 ng•h/mL C_{max}：13,900 ± 404 ng/mL t_{max}（中央値）：2 h
吸収：反復投与試験						
4.2.3.2.1	ACH-17-107[a]	Mouse/rasH2	Oral gavage	0, 250, 500, 750, 1000 mg/kg/day daily (QD) for 28 days in 0.5% HPMC (4000 mPa) (w:w) with 0.1% Tween 80 (w:v) in deionized water	Male and Female N=150 (18 animals /sex/group for test article, 3 animals /sex/group for reference, 3 animals /time point)	Day 28 で無毒性量（NOAEL、1000 mg/kg/day）でのダニコパンの C_{max} は、雄で 33,000 ng/mL（各時点の平均濃度から算出、以下同様）であり、雌で 47,000 ng/mL であり、AUC_{24} は雄で 514,000 ng•h/mL であり、雌で 725,000 ng•h/mL であった。曝露（C_{max} 及び AUC_{24}）は雌雄共に 250 から 1000 mg/kg/day の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。
4.2.3.2.2-1, -2	ACH-15-041	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 100, 200, 700 mg/kg/day BID for 14 days in PEG400:Kolliphor	Male N=24 (6 animals /group)	NOAEL（700 mg/kg/day）での 14 日間投与後の AUC_{24} は 186,000 ng•h/mL であった。

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				HS15 (90:10, w:w)		
4.2.3.5.2.2	ACH-15-162	Pregnant Rabbit/NZW	Oral gavage	0, 200, 500, 1000 mg/kg/day QD for 14 days from gestation day (GD) 7 to 20 in 0.5% HPMC (4000 mPa) (w:w) with 0.1% Tween 80 (w:v) in deionized water	Female N=24 (6 animals /group)	500 から 1000 mg/kg で C_{max} が同程度であったことを除き、ダニコパンの曝露は用量の増加に伴い増加したが、その増加は用量比未満であった。 GD 7（投与 Day 1）と比較して、GD 20（投与 Day 14）の C_{max} は 200 mg/kg では増加したが、500 及び 1000 mg/kg では同程度であった。 GD 7 と比較して GD 20 で AUC_{24} はすべての用量で増加した。
吸収：トキシコキネティクス試験						
4.2.3.4.2.1	ACH-17-164[a]	Mouse/rasH2	Oral gavage	0, 250, 750, 1500 mg/kg/day QD for 26 weeks in 0.5% HPMC (4000 mPa) (w/v) with 0.1% Tween 80 (v/v) in deionized water	Male and female N=102 (15 animals /sex/group for test article, 3 animals /sex/group for control, 3 animals /time point)	最高濃度は、投与 1 又は 8 時間後に認められた。Day 182 の C_{max} 及び AUC_{24} は、雌雄で 250 から 1500 mg/kg/day で用量の増加に伴って増加したが、用量比未満であった。雌での曝露は検討した用量範囲で雄よりもおおむね高かった。
4.2.3.2.3-1, -2	ACH-15-071[a]	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 200, 500, 1000 mg/kg/day BID for 28 days in PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w)	Male and Female N=60 (9 animals /sex/group; Reference group: 3 animals /sex/group)	C_{max} 及び AUC_{24} は用量の増加に伴い増加したが、用量比未満の増加であった。NOAEL（1000 mg/kg/day）での 28 日間投与後の AUC_{24}（平均濃度から算出）は雄及び雌でそれぞれ 183,000 及び 273,000 ng•h/mL であった。
4.2.3.2.4	ACH-16-002[a]	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 200, 500, 1000 mg/kg/day BID for 13 weeks in PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w)	Male and Female N=60 (9 animals /sex/group; Reference group: 3 animals	Day 91 で NOAEL（1000 mg/kg/day）での C_{max} は雄及び雌でそれぞれ 14,900 及び 27,800 ng/mL であり、AUC_{24} はそれぞれ 147,000 及び 279,000 ng•h/mL であった。

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
					/sex/group)	
4.2.3.2.5	ACH-16-020[a]	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 200, 500, 1000 mg/kg/day BID for 26 weeks in PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w)	Male and Female N=60 (9 animals /sex/group; Reference group: 3 animals /sex/group)	Day 182 で NOAEL（1000 mg/kg/day）での C_{max} は雄及び雌でそれぞれ 23,600 及び 33,500 ng/mL であり、AUC_{24} はそれぞれ 193,000 及び 346,000 ng•h/mL であった。
4.2.3.4.1.1	ACH-17-158[a]	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 5, 50, 500 mg/kg/day BID for 104 weeks in PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w)	Male and female N=66 (9 animals /sex/group for Danicopan, 3 animals /sex/group for reference and control, 3 animals /time point)	最高濃度は、Day 1 及び 181 で各日の投与の 1 又は 2 回目投与のおおむね投与 1 又は 3 時間後に認められた。曝露は用量の増加に伴い増加し、Day 1 の 5 から 500 mg/kg/day 及び雌の Day 181 の 5 から 50 mg/kg/day ではほぼ用量に比例したが、雄の Day 181 の 5 から 50 mg/kg/day では用量比以上に増加し、雌雄共に Day 181 の 50 から 500 mg/kg/day では用量比未満の増加であった。おおむね、雌での曝露は雄と比較して高かった。用量の増加に伴い用量依存的に蓄積率は減少する傾向であった。検討したすべての用量で曝露は Day 1 と比較して Day 181 で同程度であった。
4.2.3.5.2.1	ACH-16-050[a]	Pregnant Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 200, 500, 1000 mg/kg/day BID from GD 6 to 17 in PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w)	Female N=32 (8 animals /group)	ダニコパンを投与したすべての動物がダニコパンに曝露された。AUC_{24} 及び C_{max} はいずれの評価日でも 200 から 1000 mg/kg/day（100 から 500 mg/kg BID）で用量に伴い増加したが、その増加は用量比未満であった。 AUC_{24} はおおむね GD 6 及び GD 17 で同程度であり、蓄積率は 200、500 及び 1000 mg/kg/day（100、250 及び 500 mg/kg BID）でそれぞれ 0.87、0.93 及び 0.82 であった。C_{max} は GD 6 及び GD 17 で同程度であった。

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
4.2.1.1-19	ACH-15-163[a]	Pregnant Rabbit/NZW	Oral gavage	0, 200, 500, 1000 mg/kg/day QD for 14 days from GD 7 to 20 in 0.5% HPMC (w:w) with 0.1% Tween 80 (w:v) in deionized water	Female N=16 (4 animals /group)	AUC_{24} は 200 から 1000 mg/kg/day の用量範囲で用量に伴い増加した。AUC_{24} の増加は、200 から 500 mg/kg/day ではほぼ用量に比例したが、500 から 1000 mg/kg/day では用量比未満であった。C_{max} は 200 から 500 mg/kg/day で用量の増加に伴い増加したが用量比未満であり、500 から 1000 mg/kg/day では、頭打ちになった。
4.2.3.5.1.1	ACH-16-006[a]	Mating Rabbit/NZW	Oral gavage	0, 125, 250, 500 mg/kg/day QD for 56 to 58 days (male), 21 to 26 days (gravid female) and 39 to 40 days (female with no evidence of mating) in 0.5% HPMC (w/v) with 0.1% Tween 80 (v/v) in deionized water	Male and female N=32 (4 animals /sex/group)	ダニコパンを投与したすべての動物がダニコパンに曝露された。AUC_{24} はいずれの評価日でも雄雌で 125 から 500 mg/kg/day の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。C_{max} は、雄では 125 から 500 mg/kg で用量に伴い増加したが、雌では 250 から 500 mg/kg でおおむね同程度であり、C_{max} の増加はいずれの評価日でも雌雄共に用量比未満であった。
4.2.3.2.6-1	ACH-15-056	Dog/Beagle	Oral gavage	Phase A: 0, 50, 250, 750 mg/kg/day BID for 3 days in PEG400:Water (80:20, w:w) Phase B: 0, 750 mg/kg/day BID for 5 days in PEG400 In Phase A, dose events were separated by a 3-day washout period.	Female N=9 (Phase A: 3 animals cross-over, Phase B: 3 animals /group)	Phase B の 750 mg/kg/day での 5 日間投与後の AUC_{24} は 169,000 ng•h/mL であった。
4.2.3.2.7	ACH-15-073[a]	Dog/Beagle	Oral gavage	0, 100, 500, 1000 mg/kg/day BID	Male and Female N=40	C_{max} 及び AUC_{24} は用量の増加に伴い増加した

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				for 14 days in PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5, w:w:w)	(Main study: 4 animals /sex/group; Recovery: 2 animals /sex/group [only 2 groups assessed])	が、増加は用量比未満であった。NOAEL（1000 mg/kg/day）での 14 日間投与後の AUC_{24} は雄及び雌でそれぞれ 279,000 及び 270,000 ng•h/mL であった。
4.2.3.2.8	ACH-15-160[a]	Dog/Beagle	Oral gavage	0, 100, 250, 500, 1000 mg/kg/day BID for 13 weeks in PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5, w:w:w)	Male and female N=48 (Main study: 4 animals /sex/group; Recovery: 2 animals /sex/group [only 2 groups assessed])	最高濃度は、各測定日の 1 回目投与 1 若しくは 6 時間後、又は 2 回目投与の 1 若しくは 4 時間後（それぞれ 1 回目投与の 13 又は 16 時間後）に認められた。C_{max} 及び AUC_{24} は、おおむね用量の増加に伴って増加した。曝露の増加は、用量比未満であった Day 1 の 100 から 1000 mg/kg/day 及び 250 から 1000 mg/kg/day を除いて、ほぼ用量に比例して増加した。曝露は反復投与でほとんど変化せず、すべての群で雌雄ともおおむね同程度であった。
4.2.3.2.9	ACH-16-038[a]	Dog/Beagle	Oral gavage	0, 150, 250 mg/kg/day BID for a minimum of 13 weeks in PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5, w:w:w)	Male and female N=24 (4 animals /sex/group)	曝露の増加は、ほぼ用量に比例し、反復投与でほとんど変化せず、すべての用量で雌雄ともおおむね同程度であった。みかけ上初回投与日に定常状態に達した。 Day 90 で NOAEL（150 mg/kg/day）での AUC_{24} は、雄及び雌でそれぞれ 70,900 及び 81,200 ng•h/mL であった。
4.2.3.2.10	ACH-16-057[a]	Dog/Beagle	Oral gavage	0, 35, 75, 150 mg/kg/day BID for 39 weeks in PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5, w:w:w)	Male and female N=40 (Main study: 4 animals /sex/group; Recovery: 2 animals	最高濃度は、すべての用量で各測定日の 1 及び 2 回目投与のいずれも投与 1 時間後（1 回目投与の 13 時間後）に認められた。曝露の増加は、Days 1、91 及び 273 でほぼ用量に比例した。曝露は、反復投与でほとんど変化せず、すべての用量で雌雄ともおおむね同程度であ

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
					/sex/group [only 2 groups assessed])	った。
4.2.3.5.4.1	ACH-17-153	Dog/Juvenile Beagle	Oral gavage	Tolerability phase: 100, 250, 500, 750, 1000 mg/kg/day QD for 12 to 16 days Dosage range finding phase: 0, 250/100, 500, 1000 mg/kg/day QD, 1000 mg/kg/day BID for 8 weeks in 0.5% HPMC (4000 mPa) (w:v), 0.1% Tween 80 (v:v) in Ultra Pure Water	Male and Female N=32 (variable per group)	曝露（AUC_{24}）は投与 Day 1 で 100 から 500 mg/kg で比較的線形であった。曝露は、耐用量検討期の Day 1 で 500 から 1000 mg/kg で頭打ちになっていると思われた。耐用量検討期の最終投与日の曝露は 750 mg/kg で頭打ちになったが、蓄積率が 2 倍以上となっている個体も存在した。
4.2.2.2-10	ACH-15-107	Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage	Dose Phase 1 Group 1: 75 mg/kg single dose in PEG400:Kolliphor HS15 (90:10) Group 2: 75 mg/kg single dose in PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5) Group 3: 75 mg/kg single dose in PEG400:Labrasol:Propylene glycol (84:10.5:5.5) Group 4: 75 mg/kg single dose in Capmul MCM EP:Labrasol:Propylen	Male N=12 (3 animals /group)	1 回目投与で 75 mg/kg で投与した 4 種の媒体のうち、PEG400:Kolliphor HS15 (90:10)の媒体で投与したときの C_{max} 及び AUC_{24} はそれぞれ 2430 ng/mL 及び 11,400 ng•h/mL であり、PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5)の媒体で投与したときの C_{max} 及び AUC_{24} はそれぞれ 2590 ng/mL 及び 11,100 ng•h/mL であり、曝露が最も高かった。75 mg/kg BID で 5 日間投与したとき、Day 1 の曝露は C_{max} が 1820 ng/mL、AUC_{24} が 13,800 ng•h/mL であり、Day 5 ではわずかに増加し、C_{max} が 2280 ng/mL、AUC_{24} が 15,900 ng•h/mL であった。

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				e glycol (84:10.5:5.5) Dose Phase 2 75 mg/kg BID for 5 days in PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5) to three animals from Group 1, 2 and 3 (one animal from each group) Two dose phases separated by 14 days		
分布：In vitro 試験						
4.2.2.3-1	ACH-15-114	Mouse/CD-1, Rat/Wistar Han, Rabbit/NZW, Dog/Beagle, Monkey/ Cynomolgus, Human plasma proteins, human α1-acid glycoprotein (AAG), and human serum albumin (HSA)	In vitro Protein binding	0.1, 1, 10, 40 µM in mouse plasma, rat plasma, rabbit plasma, dog plasma, and monkey plasma 0.1, 1, 2.5, 5 µM in human plasma, human AAG, and HSA Test article: Danicopan and [^{14}C]-Danicopan	NA	全体として、血漿中非結合型分率は低い順にサル、マウス、ヒト、ウサギ、ラット、イヌであった。HSA 中非結合型分率はヒト血漿中非結合型分率よりわずかに高く、ヒト AAG 中非結合型分率よりかなり低かった。以上の結果から、ヒト血漿中でのタンパク結合は主に HSA によるものと示唆される。
4.2.2.3-2	ACH-15-118	Rat/Wistar Han, Dog/Beagle, Monkey/ Cynomolgus, and Human	In vitro Blood cell partitioning	0.05, 1, 10 µM in rat whole blood, dog whole blood, monkey whole blood, human whole blood Test article: [^{14}C]-	NA	ダニコパンの血球分配は中程度であり、すべての種で血液中濃度は血漿中濃度より低かった。

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				Danicopan		
4.2.2.3-7	ACH-20-027	Melanin (Synthetic, Sepia officinalis)	In vitro	0.123 to 50.0 μM Danicopan 0.062 to 25.0 μM Chloroquine	NA	陽性対照のクロロキンと比較して、ダニコパンはメラニンへの結合について相対的に低い親和性を示した。
分布：In vivo 試験						
4.2.2.3-3	ACH-15-150	Rat/Long-Evans and Wistar Han	Oral gavage Iv Quantitative whole body auto-radiography	20 mg/approximately 100 μCi/kg single dose 5 mg/approximately 25 μCi/kg single dose in PEG400:Saline:DMSO (60:36.3:3.73, v:v:v) Test article: Danicopan and [^{14}C]-Danicopan	Male N=14 (1 animal /time point)	全体として、[^{14}C]-ダニコパン由来放射能は単回経口又は静脈内投与したとき、雄性有色及びアルビノラットの組織に広く分布した。[^{14}C]-ダニコパン由来放射能はほとんどの組織で 8 時間まで存在し、ほとんどの組織の放射能濃度はすべての時点で血液中濃度と同じか、高かった。有色眼組織（ブドウ膜）及び有色皮膚への分布傾向から[^{14}C]-ダニコパン由来放射能が有色 Long-Evans ラットでメラニン含有組織に選択的に結合することが示唆された。
4.2.2.3-4	ACH-19-004	Rabbit/NZW and Dutch-Belted (DB)	Oral gavage	50 mg/kg BID for 7 days and 50 mg/kg single dose at Day 8 (DB) 50 mg/kg BID for 14 days and 50 mg/kg single dose at Day 15 (NZW and DB) in 0.5% HPMC with 0.1% Tween 80	Male N=27 (variable per group)	メラニン含有の脈絡膜の網膜色素上皮及び虹彩毛様体、次いでメラニン非含有網膜組織で最も高い濃度が認められた。Day 8 及び 15 の投与 1 時間後の DB ウサギでの血漿中濃度は、Day 15 の投与 1 時間後の NZW ウサギと同程度であった。
4.2.2.3-6	ACH-19-030	Rabbit/NZW and DB	Oral gavage	15 mg/kg single dose (NZW and DB) 15 mg/kg BID for 14 days (DB) and 15 mg/kg single dose at Day 15	Male N=42 (14 animals /group)	ダニコパンは、DB 及び NZW のウサギ眼組織に分布した。

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				in 0.5% HPMC with 0.1% Tween 80		
4.2.2.3-8	ACH-20-044	Rabbit/NZW and DB	Oral gavage	7.5 mg/kg single dose (DB) 7.5, 15 mg/kg BID for 14 days and 7.5, 15 mg/kg single dose at Day 15 (DB) 15 mg/kg BID for 14 days and 15 mg/kg single dose at Day 15 (NZW) in 0.5% HPMC with 0.1% Tween 80	Male N=59 (14/15 animals /group)	ダニコパンは血漿及び眼組織に分布した。15日間の反復投与後、血漿及び眼組織でのダニコパンの曝露は用量の増加に伴い増加した。メラニン含有組織にダニコパンが蓄積し、DBウサギの網膜での曝露の延長に寄与している可能性が示唆された。
分布：乳汁／胎盤移行						
4.2.2.3-5	ACH-19-013[a]	Rabbit/NZW (pregnant)	Oral gavage	0, 50, 250 mg/kg/day QD from GD 12 through 19 (placental phase) and from lactation day (LD) 4 through 10 (lactational phase) in 0.5% HPMC (w:v), 0.1% Tween 80 (v:v) in Ultra Pure Water	Female N=25 (8/9 animals /group)	胎盤期及び授乳期でいずれの用量でも雌に死亡例及び臨床所見は認められなかった。分娩後の平均胎児数及び平均胎児体重は用量250 mg/kg/day で減少した。胎盤期における母動物及び胎児はすべての用量でダニコパンに曝露された。授乳期、母動物の血漿及び乳汁中濃度は定量可能であり、用量 250 mg/kg/day でダニコパンに曝露された乳児もいたが、用量 50 mg/kg/day でダニコパンに曝露された同腹の乳児はなかった。
代謝：In vitro 試験						
4.2.2.4-1	ACH-15-108	Liver microsomes and hepatocytes of Rat/Wistar Han, Dog/Beagle, Monkey/ Cynomolgus, and Human	In vitro	0.1 μM	NA	すべての種で肝ミクロソーム及び肝細胞でのダニコパンの代謝が認められた。肝ミクロソーム及び肝細胞での肝クリアランスをヒトにスケールアップしたところ、それぞれ 4.75 及び 8.79 mL/min/kg となった。ダニコパンの in vivo クリアランスは、主に肝代謝クリアラン

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
						スによることが示唆された。
4.2.2.4-9	ACH-18-030	cDNA-expressed enzymes aldehyde oxidase 1 (AOX1), carboxymethylenebutenolidase, and biphenyl hydrolase-like protein	In vitro	1 µM	NA	検討した代謝酵素のうち、AOX1 のみがダニコパンの ACH-0144709（M426）及び ACH-0144240（M173）への代謝活性を示した。
4.2.2.4-10	ACH-19-009	Cytosol from human embryonic kidney 293 (HEK293) cells ± human AOX1	In vitro	1 µM	NA	ダニコパンの代謝クリアランスでのヒト AOX1 の寄与は認められず、HEK293 細胞に内在的に存在する酵素によるものであった。
4.2.2.4-2	ACH-15-136	Rat/Wistar Han, Dog/Beagle, Monkey/Cynomolgus, and Human liver microsomes, liver cytosol, and hepatocytes Aroclor induced liver 9000 × g supernatant (S9) (Rat/Sprague-Dawley only) Rat, Dog, and Monkey plasma from pharmacokinetic (PK) studies (ACH-15-067, ACH-15-074, ACH-15-107)	In vitro In vivo samples from PK studies	20 µM 200 µM (Aroclor induced liver S9 [rat only])	NA	合計 7 種の代謝物が肝ミクロソームで認められ、M772、M582、M596b、M612、M596c、M596d 及び M596e であった。代謝物 M596b、M596c、M596d、M596e は、すべての種の肝ミクロソームで認められた。さらに、一酸化体のグルクロン酸抱合体（M772）がわずかであるがすべての種で認められた。 合計 6 種の代謝物が肝サイトゾルで認められ、M173、M428、M426、M596a、M582 及び M596c であった。M173 及び M426 を生成するアミドの加水分解がイヌ及びヒトでの主代謝経路であった。 合計 9 種の代謝物が肝細胞で認められ、M173、M428、M426、M596a、M582、M596b、M596c、M596d 及び M596e であった。サル及びヒト肝細胞で一酸化体 M596c が認められた。ヒト肝細胞で最も主要な代謝経路はアミドの加水分解であり、酸化代謝は総代謝量の 0.8%（代謝全体に占める割合）であり、非常にわずかであった。

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
						合計 6 種の代謝物がラット、イヌ及びサル血漿中に認められ、M173、M428、M426、M582、M596c 及び M596e であった。
4.2.2.4-8	ACH-17-194	Mouse/rasH2 and Rabbit/NZW hepatocytes	In vitro	20 µM	NA	肝細胞で合計 9 種の代謝物が認められ、M173、M442a、M442b、M426、M596a、M596b、M596c、M612b 及び M596e であった。マウス肝細胞での最も主要な代謝経路は、一酸化（70.1%、代謝全体に占める割合、以下同様）であり、ウサギではアミドの加水分解（86.2%）であった。肝細胞で代謝全体に占める酸化代謝の合計はマウスで 70.1%、ウサギで 12.1%であった。
4.2.2.4-6	ACH-16-076	Rat/Wistar Han, Dog/Beagle, and Human hepatocytes	In vitro	20 µM Test article: [^{14}C]-Danicopan, [pyridine-^{14}C]-Danicopan	NA	肝細胞でタンパクに共有結合したダニコパン由来放射能の量は検討した 3 種で顕著ではなく（ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 82.3、35.18 及び 50.37 pmol equivalent/mg protein 以下）、反応性代謝物の生成を示すものではなかった。したがって、ダニコパンが反応性代謝物を生成し、タンパクに共有結合する可能性は少ない。
代謝：In vivo 試験						
4.2.2.4-4	ACH-16-051	Rat/Wistar Han plasma, bile, urine and feces from ACH-15-144	iv Oral gavage	5 mg/100 µCi/kg single dose in Kolliphor HS15:PEG400:saline (10:50:40, w:w:w) 20 mg/100 µCi/kg single dose in PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w) Test article: [^{14}C]-Danicopan	Male and female 1 pooled sample /sex/group (Plasma: pooled at 0.25, 1, 2, 4, 8 h for po; 0.083, 0.25, 1, 4, 8 h for iv Bile: pooled from 0 to 48 h for po and iv [male only] Urine: pooled from 0	[^{14}C]-ダニコパンを単回経口又は静脈内投与したラットから得られた血漿、胆汁、尿及び糞中の未変化体及び 11 種の代謝物を代謝物標品及び液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS/MS 法）で推定又は同定した。ラットでのダニコパンの主代謝経路は、1）複数ヵ所での一酸化及び二酸化、2）ケトンの還元、3）アミドの加水分解、4）一酸化体のグルクロン酸抱合であった。 血漿中で未変化体が経口及び静脈内投与のい

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
					to 48 h for po; pooled from 0 to 24 h for iv Feces: pooled from 0 to 120 h for po; pooled from 0 to 72 h for iv)	ずれでも主要な循環血中放射性成分（おおむね各時点での循環血中放射能の 70%超）であり、次いでアミドの加水分解体の M426 が主要な循環血中代謝物（各時点での循環血中放射能の 18%未満）であった。 尿糞中の未変化体は、雄及び雌性ラットでそれぞれ経口投与放射能の 12.3%及び 20.1%、静脈内投与放射能の 9.9%及び 18.6%であった（尿には経口及び静脈内投与の雄及び雌共に放射能の 0.7%未満）。主要な尿糞中代謝物は M426 であり、雄性ラットでは経口及び静脈内投与放射能のそれぞれ 20.0%及び 28.5%、雌性ラットでは経口及び静脈内投与放射能のそれぞれ 38.9%及び 45.1%であった。もう一つの主要代謝物は一酸化体の M596c であり、雄性ラットでは経口及び静脈内投与放射能のそれぞれ 22.0%及び 31.6%であったが、雌性ラットでは経口及び静脈内投与放射能の 4%未満であった。
4.2.2.4-5	ACH-16-052	Dog/Beagle plasma, urine and feces from ACH-15-145	iv Oral gavage	5 mg/15 µCi/kg single dose in PEG400:Saline (70:30, w:w) 10 mg/15 µCi/kg single dose in PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w) in a cross-over design with at least one-week washout period Test article: [^{14}C]-Danicopan	Male 1 pooled sample/group (Plasma: pooled at 0.25, 0.5, 1, 2, 4 h for po; 0.167, 0.25, 0.5, 1, 2 h for iv Urine: pooled from 0 to 24 h for po and iv Feces: pooled from 0 to 120 h for po; pooled from 0 to 144 h for iv)	[^{14}C]-ダニコパンをイヌに単回経口又は静脈内投与したとき、ダニコパンは広範に代謝された。ダニコパンの未変化体及び 8 種の代謝物が血漿、尿及び糞中で同定又は推定された。イヌでのダニコパンの主代謝経路は、1）アミドの加水分解、2）アミドの加水分解及び一酸化、3）複数ヵ所での一酸化、などであった。アミドの加水分解が主代謝経路であった。さらに、マイナーな代謝経路は、カルボニル基の還元、並びにアミドの加水分解及びカルボニル基の還元、などであった。血漿で[^{14}C]-ダニコパンの未変化体が経口及び静脈内のいず

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
						れでも主要な放射性成分であり、次いで M426 が主代謝物であった。
4.2.2.4-3	ACH-15-157	Rat/Wistar Han and Dog/Beagle plasma from ACH-15-041 and ACH-15-056, respectively	In vivo samples	750 mg/kg/day in Labrasol:Kolliphor HS15:Propylene glycol:ethanol (40:40:10:10, w:w:w:w) for rat study and in 100% PEG400 for dog study	NA	カルボニル基の還元体 M582 及び M428 のいずれも雄性ラット及び雌性イヌの血漿中に存在した。両代謝物の曝露は、ダニコパンの総曝露の 1.1%以下であった。M428 及び M582 いずれの血漿中濃度推移もおおむねダニコパンの血漿中濃度推移と同じ推移であり、これらの代謝物がダニコパンと比較して蓄積する可能性は低いことが示された。ダニコパンに対する代謝物の相対濃度比は単回投与と比較して反復投与で増加しなかった。
代謝：ヒトに対する動物の相対曝露						
4.2.2.4-7	ACH-17-143	Human plasma (ACH471-010), Rat plasma (ACH-16-020), and Dog plasma (ACH-16-057)	In vivo samples	Human: 150 mg three times daily for 3 days Rat: 1000 mg/kg/day BID for 26 weeks Dog: 75 mg/kg/day BID for 39 weeks	1 pooled sample for human 1 pooled sample/sex for rat and dog	ダニコパン及び 12 種の代謝物がヒト血漿中で同定又は推定された。最も主要な循環血中代謝物は M426 及び M173 であり、総薬物由来成分のそれぞれ 12.9%及び 8.1%であった。それに続く代謝物 M596h 及び M428 は総薬物由来成分のそれぞれ 6.0%及び 4.1%であった。上記のヒト血漿中代謝物のいずれの曝露も、いずれかの動物種により十分担保されていた。ヒト血漿中で推定されたダニコパンの代謝経路は、1）M173、M288、M311 及び M426 を生成するアミドの加水分解、2）M596f-h 及び M612a-b を生成する一酸化及び二酸化、3）M582 を生成する還元、4）M428 を生成する M582 のアミドの加水分解又は M426 の還元、5）M442 を生成する M426 の一酸化であった。ヒト血漿中の存在割合が 5%以上の代謝物のヒトに対する動物の相対曝露比はラットで 7.8～36.9、イヌで 9.9～16.3 であった。

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
排泄						
4.2.2.5-1	ACH-15-144	Rat/Wistar Han	iv Oral gavage	5 mg/100 µCi/kg single dose in Kolliphor HS15:PEG400:saline (10:50:40, w:w:w) 20 mg/100 µCi/kg single dose in PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w) Test article: [^{14}C]-Danicopan	Male and female N=95 (4 animals /sex/group for excreta [bile: male only], 2 animals/sex /time point for plasma [8 time points for po, 9 time points for iv, 1 animal for control, 1 animal/sex for exhaled air)	雌雄ラットに[^{14}C]-ダニコパンを単回経口投与したとき、放射能は糞に 60.4%～68.0%が、尿に 12.0%～17.5%が、ケージ洗浄液に 9.6%～11.0%が回収された。経口投与と同じ用量を胆管カニューレを施した雄性ラットに投与したとき、放射能は胆汁に 58.6%が、糞に 20.2%が、尿に 17.4%が、ケージ洗浄液に 1.6%が回収された。雌雄ラットに[^{14}C]-ダニコパンを単回静脈内投与したとき、放射能は糞に 67.6%～73.7%が、尿に 12.0%～17.8%が、ケージ洗浄液に 1.6%～3.5%が回収された。静脈内投与と同じ用量を胆管カニューレを施した雄性ラットに投与したとき、放射能は胆汁に 59.5%が、糞に 12.0%が、尿に 23.3%が、ケージ洗浄液に 1.2%が回収された。 [^{14}C]-ダニコパンはラットで良好に吸収された。胆管カニューレを施したラットでの排泄の結果から吸収率は 76%以上であった。尿中排泄を考慮すると[^{14}C]-ダニコパンはほぼ完全に吸収された（吸収率 79%から 95%）。経口バイオアベイラビリティは、雄及び雌ラットでそれぞれ 79.7%及び 66.2%であった。
4.2.2.5-2	ACH-15-145	Dog/Beagle	iv Oral gavage	5 mg/15 µCi/kg single dose in PEG400:Saline (70:30, w:w) 10 mg/15 µCi/kg single dose in PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w) in a cross-over design	Male N=4	雄性ビーグル犬に[^{14}C]-ダニコパンを単回経口投与したとき、[^{14}C]-ダニコパン由来放射能は糞に 81.9%が、尿に 12.3%が、ケージ洗浄液に 3.2%が回収された。雄性ビーグル犬に[^{14}C]-ダニコパンを単回静脈内投与したとき、[^{14}C]-ダニコパン由来放射能は糞に 73.2%が、尿に 15.3%が、ケージ洗浄液に 3.7%が回収された。[^{14}C]-ダニコパン由来放射能の主排泄経路は

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				with at least one-week washout period Test article: [^{14}C]-Danicopan		糞であることが示された。経口又は静脈内投与したとき、投与後 48 から 72 時間までにほとんどの放射能が排泄された。血液及び血漿中放射能を経口及び静脈内投与の用量で補正した吸収率はそれぞれ 79.2%及び 82.8%と見積もられた。経口バイオアベイラビリティは 51.2%であった。
薬物相互作用：CYP 及び UGT 阻害						
4.2.2.6-1	ACH-15-106	Model substrates and human liver microsomes	In vitro	0.03 to 30 µM	NA	ダニコパンは、一連のチトクローム P450（CYP）分子種を阻害し、50%阻害濃度（IC_{50}）は 30 µM 超（CYP1A2）、13 µM（CYP2B6）、25 µM（CYP2C8）、20 µM（CYP2C9）、11 µM（CYP2C19）、22 µM（CYP2D6）及び 14～16 µM（CYP3A［ミダゾラム及びテストステロン］）であった。いずれの分子種に対しても時間依存的阻害作用は認められなかった。ダニコパンはウリジン-5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）を阻害し、IC_{50} は 0.81 µM（UGT1A1）及び 0.82 µM（UGT2B7）であった。
薬物相互作用：酵素誘導						
4.2.2.6-11	ACH-17-145	Cultured primary human hepatocytes	In vitro	0.1 to 30 µM	NA	ダニコパンは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2C9 のメッセンジャーRNA（mRNA）を誘導しなかったが、CYP2C8 及び CYP3A4 の mRNA を誘導した。相対誘導スコアの評価により、in vivo でダニコパンによる臨床的に意義のある CYP3A4 誘導はないか、又はリスクが低いことが示唆された。
薬物相互作用：トランスポーター阻害						
4.2.2.6-3	ACH-16-008	HEK293 cells expressing human	In vitro	1, 10 µM	NA	OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞でのダニコ

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
		organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3				パンの細胞内蓄積はコントロール細胞での蓄積と同程度であり、能動的な蓄積は認められず、ダニコパンがヒト取り込みトランスポーターOATP1B1 及びOATP1B3 の基質である可能性は低いことが示された。
4.2.2.6-2	ACH-15-116	MDCK II cells expressing human transporters MDCK-MDR1 cells for P-gp	In vitro	0.1 to 30 µM	NA	ダニコパンはヒト有機アニオントランスポーター（OAT）1 を介する輸送を阻害しなかった。ダニコパンはヒト BCRP、ヒト P-gp、ヒト OAT3、ヒト有機カチオントランスポーター（OCT）2、ヒト OATP1B1、ヒト OATP1B3、ヒト多剤・毒性化合物排出（MATE）1 及びヒト MATE2-K を介する輸送を阻害し、IC_{50} は 5.72 µM（BCRP）、3.96 µM（P-gp）、27.4 µM（OCT2）、10.8 µM（OATP1B1）、19.9 µM（MATE1）及び 11.6 µM（MATE2-K）であった。ヒト OAT3 及びヒト OATP1B3 に対する IC_{50} は 30 µM 超であり、測定できなかった。
4.2.2.6-4	ACH-16-016	A clonal isolate of *Spodoptera frugiperda* Sf21 cells (Sf9) membrane vesicles containing Human bile salt export pump (BSEP), multidrug resistance associated protein (MRP) 2 or Dog Bsep, Mrp2	In vitro	0.1 to 30 µM	NA	ダニコパンはヒトの BSEP 及び MRP2、並びにイヌの Bsep 及び Mrp2 を介する輸送を阻害し、IC_{50} は 23.9 µM（ヒト BSEP）、12.4 µM（イヌ Bsep）及び 16.7 µM（イヌ Mrp2）であった。ヒト MRP2 に対しては十分な阻害が認められず、IC_{50} は 30 µM 超と見積もられた。
4.2.2.6-6	ACH-16-025	Sf9 membrane vesicles containing human BSEP	In vitro	0.3 to 100 µM Test article: Metabolite standards ACH-0144709, ACH-	NA	ACH-0145069（代謝物 M582）はヒト BSEP を阻害し、IC_{50} は 50.4 µM であった。100 µM で ACH-0144709（代謝物 M426）は 15.8%の阻害を、ACH-0145071（代謝物 M428）は 11.4%の

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
				0144240, ACH-0145069, ACH-0145071		阻害を示したが、ACH-0144240（代謝物 M173）は統計学的に有意な阻害を示さなかった。
4.2.2.6-7	ACH-16-082	Sf9 membrane vesicles containing human MRP3 and MRP4 and MDCK-II cells expressing sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)	In vitro	0.3 to 100 µM	NA	ダニコパンは NTCP を介する輸送を阻害しなかったが、30 µM で MRP3 及び MRP4 を介する輸送をそれぞれ 32.1%及び 82.9%阻害し、IC_{50} は 66.6 µM（MRP3）及び 3.46 µM（MRP4）であった。
4.2.2.6-8	ACH-16-085	Primary human hepatocytes	In vitro	0.1 to 100 µM	NA	ダニコパンは多剤耐性タンパク質 3（MDR3）を阻害し、IC_{50} は 10.9 µM であった。
4.2.2.6-10	ACH-16-097	Primary rat, dog, and human hepatocytes	In vitro	0.1 to 100 µM	NA	ダニコパンは BSEP/Bsep を阻害し、ラット、イヌ及びヒトの初代培養肝細胞での IC_{50} はそれぞれ 3.4、18.9 及び 33.8 µM であった。ダニコパンのヒト BSEP に対する阻害作用は、ラット及びイヌと比較して弱いと思われた。
薬物相互作用：FXR に及ぼす影響						
4.2.2.6-9	ACH-16-093	Reporter cells expressing human farnesoid X receptor (FXR)	In vitro	0.0457 to 100 µM Test article: Danicopan and metabolite standards ACH-0144240, ACH-0144709, ACH-0145069, ACH-0145071	NA	ダニコパンはヒト FXR に対してアンタゴニスト作用を示し、阻害率は 33 µM で 54%、100 µM で 96%であった。代謝物 4 種はアンタゴニスト作用を示さなかった。ダニコパン及び代謝物 4 種はヒト FXR に対してアゴニスト作用を示さなかった。
薬物相互作用：胆汁酸排泄に及ぼす影響						
4.2.2.6-5	ACH-16-021	Sandwich cultured human hepatocytes (SCHH)	In vitro	0.3, 3, 30 µM	NA	ダニコパンは複数の機序で胆汁酸の恒常性を阻害する可能性があるが、胆汁酸の胆汁排出の阻害は認められなかった。これにより検討した濃度でダニコパンは SCHH での胆汁酸の胆汁排出を阻害する可能性は低いことが示さ

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	投与法	用量／添加濃度	性別及び動物数	試験結果の概要
						れた。
その他の薬物動態試験						
なし						

[a] The study includes a GLP compliance statement.
Unless otherwise specified, each value or parameter represents mean or mean ± standard deviation.
Abbreviations: AAG = α1-acid glycoprotein; AOX1 = aldehyde oxidase 1; AUC_{24} = area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours; AUC_{48} = area under the concentration-time curve from time zero to 48 hours; BCRP = breast cancer resistance protein; BID = twice daily; BSEP/Bsep = bile salt export pump; CL = total body clearance of drug from the plasma; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; CYP = cytochrome P450; DB = Dutch-Belted; DMSO = dimethylsulfoxide; F = absolute bioavailability; FXR = farnesoid X receptor; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; HEK293 = human embryonic kidney 293; HPMC = hydroxypropylmethylcellulose; HPMCAS HG = hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, H grade; HPMCAS MG = hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, M grade; HSA = human serum albumin; IC_{50} = concentration of drug producing 50% inhibition; iv = intravenously; K_m = Michaelis constant; LC/MS/MS = liquid chromatography with mass spectrometric identification and detection; LD = lactation day; MATE = multidrug and toxic compound extrusion; MDCK = Madin-Darby canine kidney; MDR3 = multidrug resistant protein 3; MDR1-MDCK/MDCK-MDR1 = multidrug resistant protein 1 expressing Madin-Darby canine kidney; mRNA = messenger RNA; MRP/Mrp = multidrug resistance associated protein; N = total sample size; NA = not applicable; Net $flux_{max}$ = maximum net flux rate; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; NTCP = sodium taurocholate cotransporting polypeptide; NZW = New Zealand White; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P_{app} = apparent permeability coefficient; PEG = polyethylene glycol; P-gp = P-glycoprotein; PK = pharmacokinetic(s); po= orally; QD = daily; S9 = 9000 × g supernatant; Sf9 = a clonal isolate of *Spodoptera frugiperda* Sf21 cells; SCHH = sandwich cultured human hepatocytes; SLS = sodium lauryl sulfate; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time to maximum plasma concentration; TPGS = D-α-tocopherol polyethylene glycol succinate; UGT = uridine-5'-diphospho-glucuronosyltransferase; Vd_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

2 分析法

液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS/MS 法）を用いて、動物での PK 試験、PK/PD 試験及び用量設定毒性試験から得られたマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血漿試料中のダニコパンを測定した。安定同位体で標識された内標準物質を用いて、マウス血漿（ACH-17-079 試験）及びラット血漿（ACH-15-080 試験）ではフルバリデーションを、ウサギ乳汁（ACH-19-016 試験）ではクオリフィケーションを、妊娠ラット血漿（ACH-16-100 試験）、非妊娠及び妊娠ウサギ血漿（ACH-16-032 試験及び ACH-19-018 試験）及びイヌ血漿（ACH-15-102 試験）ではパーシャルバリデーションを行い、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の試験に使用した。バリデートされた GLP 測定法の定量範囲は 10.0 から 10,000 ng/mL とし、定量下限は 10.0 ng/mL とした。LC/MS/MS を用いた生体試料中ダニコパン濃度測定法の概要を Table 2 に示す。

Table 2: LC/MS/MS を用いた生体試料中ダニコパン濃度測定法の概要

資料番号（M4）	試験番号	動物種／系統	マトリックス	分析対象	検量線範囲 (ng/mL)	メソッド No.	Qualified/ Validated
4.2.2.1-7	ACH-17-079	Mouse/CD-1 and Transgenic rasH2 wild type	Plasma	Danicopan	10.0 to 10,000	AP.1001246.PL.02	Validated (CD-1)/ Partially validated (Tg rasH2)
4.2.2.1-2	ACH-15-080	Rat/Wistar Han	Plasma	Danicopan	10.0 to 10,000	AP.1000901.PL.03	Validated
4.2.2.1-6	ACH-16-100	Rat (gravid)/Wistar Han	Plasma	Danicopan	10.0 to 10,000	AP.1401402.PL.01	Partially validated
4.2.2.1-4	ACH-16-032	Rabbit (non-gravid and gravid)/NZW	Plasma	Danicopan	10.0 to 10,000	AP.1401301.PL.02	Partially validated
4.2.2.1-10	ACH-19-016	Rabbit/NZW	Milk	Danicopan	10.0 to 10,000	AP.1401771.MK.02	Qualified
4.2.2.1-12	ACH-19-018[a]	Rabbit (maternal post-partum, fetal, and kit)	Plasma	Danicopan	10.0 to 10,000	AP.1401862.PL.01	Partially validated
4.2.2.1-3	ACH-15-102	Dog/Beagle	Plasma	Danicopan	10.0 to 10,000	AP.1000902.PL.02	Partially validated

[a] Calibration curve prepared in regular adult rabbit NZW plasma (K_2EDTA).
Abbreviations: GLP = Good Laboratory Practice; K_2EDTA = di-potassium ethylenediaminetetraacetic acid, LC/MS/MS = liquid chromatography with mass spectrometric identification and detection, NZW = New Zealand White

紫外吸光度（UV）検出を使用した高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法を非 GLP 毒性試験の投与液分析に使用した。GLP 試験にも UV 検出を使用した HPLC 法を構築し、フルバリデーションを行い、投与液分析に使用した（ACH-15-076 試験、ACH-16-033 試験、ACH-18-032 試験、ACH-19-006 試験及び ACH-19-017 試験）。HPLC-UV 法を用いた投与液中ダニコパン濃度測定法の

概要を Table 3 に示す。

Table 3: HPLC-UV 法を用いた投与液中ダニコパン濃度測定法の概要

資料番号（M4）	試験番号	投与媒体	検量線範囲 (µg/mL)	メソッド No.	Qualified/ Validated
4.2.2.1-1	ACH-15-076	DMSO PEG400:Kolliphor HS15 (90:10; w/w) PEG400:Kolliphor RH40:Propylene glycol (84:10.5:5.5; w/w/w)	0.500-25.0	AP.1801343.SL.02; AP.1801343.SP_A.03, AP.1801343.SP_B.02	Validated
4.2.2.1-5	ACH-16-033	0.5% (w/v) HPMC (type 4000 cps) and 0.1% (v/v) Tween 80	0.500-25.0	AP.2100420.SP.02	Partially validated
4.2.2.1-4	ACH-18-032	PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w/w)	0.500-25.0	AP.1802788.SP.03	Partially validated
4.2.2.1-9	ACH-19-006	0.5% (w/v) HPMC (type 4000 cps) and 0.1% (v/v) Tween 80	0.500-25.0	AP.1803202.SP.02	Partially validated
4.2.2.1-11	ACH-19-017	DMSO	0.500-25.0	AP.1803384.SL.02	Validated

Abbreviations: DMSO = dimethylsulfoxide, GLP = Good Laboratory Practice, HPLC-UV = high-performance liquid chromatography-ultraviolet detection, HPMC = hydroxypropylmethylcellulose, PEG = polyethylene glycol

3 吸収

特に記載がない限り、本項以降に記載した試験の詳細は Table 1 に示す。

3.1 In vitro モデル

ダニコパンは、in vitro の Caco-2 細胞（C2BBe1）で 5 μM での頂端側から基底側へのみかけの透過係数（P_{app}）が 8.85×10^{-6} cm/s であることから高膜透過性を示し、efflux ratio は 4.08 を示した。排出トランスポーターである P-gp の弱い基質であるが、BCRP の基質である可能性は低かった（ACH-15-115 試験）。

3.2 単回投与試験

ダニコパンの PK を雄性ラット、雄性イヌ及び雄性サルで検討した。ダニコパンの in vivo クリアランスは中から高度（17.5［平均値、以下同様］～31.7 mL/min/kg）であり、定常状態の分布容積は中程度（0.595～1.80 L/kg）であり、消失半減期は短く（静脈内投与時：0.775～1.51 h、経口投与時：1.62～3.38 h）、経口バイオアベイラビリティは中程度（15.8%～38.7%）であった（ラット：ACH-15-044 試験、イヌ：ACH-15-036 試験、サル：ACH-15-040 試験）。

[^{14}C]-ダニコパンの経口吸収率はラットで 79%～95%、イヌで 79%～83%と見積もられ、経口バイオアベイラビリティはラットで 66%～80%、イヌで 51%と見積もられた（ラット：ACH-15-144 試験、イヌ：ACH-15-145 試験）。雌性ラットは雄性ラットと比較して非常に低いクリアランス（29.5 mL/min/kg に対して 10.4 mL/min/kg）及び同程度の分布容積（雄：1.91 L/kg、雌：1.29 L/kg）を示した。

用量の増加に伴った曝露の増加が、ラット及びイヌでは反復経口投与 Day 1 の 1000 mg/kg/day（500 mg/kg BID）まで（ラット：ACH-15-071 試験、イヌ：ACH-15-073 試験）及び妊娠ウサギでは反復経口投与 Day 1（妊娠 7 日目）の 1000 mg/kg QD まで（ACH-15-163 試験）認められた。さらに単回経口投与 PK 試験をマウス（ACH-17-050 試験）、ラット（ACH-15-045 試験及び ACH-15-067 試験）、ウサギ（ACH-15-161 試験）及びイヌ（ACH-15-074 試験及び ACH-16-017 試験）で行い、毒性試験に使用可能な媒体の検討に使用した。全体として、100 から 1000 mg/kg での時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積（AUC_{24}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）では試験により曝露の増加は用量比例性なしから用量比以上の範囲であった。毒性試験に使用可能な媒体をその後の毒性試験に使用し、TK として経口投与時のダニコパンの曝露を検討した。

雄性ラットでダニコパンは、十二指腸から結腸までの消化管全体にわたり吸収されることが示された（ACH-15-135 試験）。

臨床試験の製剤開発のため、種々の媒体を用いた PK 試験をイヌで行った（ACH-15-039 試験、ACH-15-060 試験、ACH-15-104 試験、ACH-15-117 試験、ACH-15-129 試験、ACH-15-137 試験、ACH-16-001 試験、ACH-16-005 試験、ACH-16-011 試験、ACH-16-031 試験、ACH-17-023 試験、ACH-18-033 試験）。

3.3 反復投与試験

TK を、マウスでは GLP 試験で、ラット及びイヌでは用量設定試験及び GLP 試験で、及び妊娠ウサギでの胚胎児発生試験の用量設定試験及び GLP 試験で評価した。おおむね用量の増加に伴った曝露の増加が、マウスでは 1000 mg/kg/day まで（ACH-17-107 試験）、ラット及びイヌでは 1000 mg/kg/day（500 mg/kg BID）まで（ラット：ACH-15-041 試験及び ACH-15-071 試験、イヌ：

ACH-15-073 試験）、妊娠ウサギでは 1000 mg/kg/day QD まで（ACH-15-162 試験及び ACH-15-163 試験）認められた。ダニコパンの曝露は、マウスでは 1000 mg/kg/day までほぼ用量に比例した増加を示し、ラット及びイヌでは用量比未満の増加を示し、ウサギでは 200～500 mg/kg/day の低用量範囲ではほぼ用量に比例して増加し、500～1000 mg/kg/day の高用量範囲では用量比未満の増加を示した。ラットでの曝露は反復投与したときわずかに低下する傾向であり、雄と比較して雌ではわずかに高い曝露を示す傾向であった（ACH-15-071 試験）。イヌでの曝露は雌雄差がなく、反復投与により蓄積しなかった（ACH-15-073 試験）。ウサギでの曝露は、反復投与により AUC はわずかに高くなる傾向であったが、C_{max} は変化しなかった（ACH-15-163 試験）。

TK 試験をマウス（ACH-17-164 試験）、ラット（ACH-16-002 試験、ACH-16-020 試験、ACH-17-158 試験及び ACH-16-050 試験）、イヌ（ACH-15-056 試験、ACH-15-160 試験、ACH-16-038 試験、ACH-16-057 試験及び ACH-17-153 試験）及びウサギ（ACH-16-006 試験）で行った。毒性試験で得られた個々の TK の詳細はモジュール 2.6.6 に記載する。

5 日間 PK/PD 試験の一部として、サルにダニコパンをポリエチレングリコール（PEG）400:Kolliphor RH40:Propylene glycol（84:10.5:5.5; w:w:w）の媒体で溶液として 75 mg/kg BID で 5 日間経口投与し、Day 1 及び 5 の PK を評価した（ACH-15-107 試験）。Day 1 での曝露は、C_{max} が 1820 ng/mL（平均値、以下同様）、AUC_{24} が 13,800 ng•h/mL であり、Day 5 ではわずかに増加し C_{max} が 2280 ng/mL、AUC_{24} が 15900 ng•h/mL であった。

4　分布

タンパク結合はすべての種で中程度に高く、非結合型分率はマウス血漿で 6.4%（平均値、以下同様）～7.4%、ラット血漿で 11.5%～13.0%、ウサギ血漿で 8.6%～11.6%、イヌ血漿で 10.6%～21.1%、サル血漿で 3.5%～5.7%、ヒト血漿で 5.7%～8.7%、HSA で 9.8%～10.9%、及びヒト AAG で 23.3%～37.1%であった（ACH-15-114 試験）。HSA が主にヒト血漿中でのタンパク結合に寄与している可能性が高い。In vitro でダニコパンの血球への分配は中程度であり、すべての種で血液中濃度は血漿中濃度より低かった（ACH-15-118 試験）。In vivo で放射性標識体を用いたラット（ACH-15-144 試験）及びイヌ（ACH-15-145 試験）の試験でも、[^{14}C]-ダニコパン由来放射能の血球への分配は中程度であり、血液中放射能濃度は血漿中放射能濃度より低かった。

[^{14}C]-ダニコパン由来放射能は単回経口又は静脈内投与したとき、有色 Long-Evans 及びアルビノ Wistar Han ラットの組織に広く分布した（ACH-15-150 試験）。[^{14}C]-ダニコパン由来放射能はほとんどの組織で投与後 8 時間まで存在し、ほとんどの組織の放射能濃度はすべての時点で血液中濃度と同程度か、高かった。有色眼組織（ブドウ膜）及び有色皮膚への分布傾向から[^{14}C]-ダニコパン由来放射能が有色 Long-Evans ラットでメラニン含有組織に選択的に結合することが示唆された。ヒトへの[^{14}C]-ダニコパンの 300 μCi（11.1 MBq）の単回経口投与は、FDA 及び ICRP のガイドラインに照らして男性被験者に重大な放射線被曝の危険性を生じないと予測された。

In vitro の結果から、ダニコパンはメラニンに結合するものの、陽性対照のクロロキンと比較して相対的に親和性は低かった（ACH-20-027 試験）。ダニコパンを有色 DB 及びアルビノ NZW ウサギに経口投与したとき、ダニコパンは眼組織に速やかに分布した（ACH-19-004 試験、ACH-19-030 試験及び ACH-20-044 試験）。単回経口投与後の網膜及び血漿の C_{max} は DB 及び NZW ウサギとも同程度であり（ACH-19-030 試験）、ダニコパンが速やかに血液網膜関門を通過し、網膜に分布することが示唆された。NZW ウサギで脈絡膜の網膜色素上皮及び血漿での AUC は同程度であったが、DB ウサギでは脈絡膜の網膜色素上皮の AUC が血漿の AUC よりもかなり高く（ACH-19-030 試験）、ダニコパンの in vitro メラニン結合の結果と一致した。さらに、DB ウサギでは反復投与により網膜の AUC が増加し（ACH-19-030 試験及び ACH-20-044 試験）、ダニコパンが脈絡膜の網膜色素上皮のメラニンに緩やかに結合することにより貯留し、神経網膜中のダニコパンレベルを継続的に保持していることが示唆された。

胎盤／乳汁移行性を検討する試験として、ダニコパンを妊娠中期（胎盤移行期）又は授乳中期（授乳期）の NZW ウサギに 50 及び 250 mg/kg/day QD で強制経口投与した（ACH-19-013 試験）。50 及び 250 mg/kg/day の用量で胎盤期 GD 19 のすべての母動物及び胎児血漿でダニコパンの曝露が認められた。50 及び 250 mg/kg/day の用量で LD 9 及び 10 のすべての動物で母動物の血漿及び乳汁中ダニコパン濃度が定量可能であった。一方、50 mg/kg/day の用量で分娩後 Day 9 の同腹の乳児（ウサギ乳児血漿）にはダニコパンの曝露が認められず、250 mg/kg/day の用量で 3 匹中 2 匹の同腹の乳児がダニコパンに曝露された。

5 代謝（動物種間の比較）

5.1 In vitro 代謝安定性及びクリアランス

ダニコパンの代謝安定性を Wistar Han ラット、ビーグル犬、カニクイザル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞で検討した（ACH-15-108 試験）。全体として、肝ミクロソーム及び肝細胞いずれも動物での in vivo クリアランスを良好に予測し、肝細胞での予測は特にイヌ及びサルで若干良好な相関を示した。ダニコパンの動物での in vivo クリアランスはほとんどが肝代謝クリアランスによることが示唆された。

アルデヒドオキシダーゼ 1（AOX1）、カルボキシメチレンブテノリダーゼ及びビフェニルヒドロラーゼ様タンパク質の cDNA 発現酵素を使用した試験で、AOX1 のみがダニコパンからヒト血漿中主要代謝物 2 種の ACH-0144709（M426）及び ACH-0144240（M173）への代謝に関与する可能性が示唆された（ACH-18-030 試験）。しかしながら、AOX1 発現及び非発現 HEK293 細胞を使用し、ダニコパンの代謝クリアランスでの AOX1 の寄与を検討したところ、LC/MS/MS 法で測定した ACH-0144709 の生成は、AOX1 発現 HEK293 細胞と AOX1 非発現 HEK293 細胞とで統計学的に変わらなかった。したがって、ダニコパンの代謝に測定可能な AOX1 の寄与はなく、ACH-18-030 試験で認められた代謝は、HEK293 細胞に内在的に発現する酵素によるものであった（ACH-19-009 試験）。

5.2 In vitro 代謝プロファイル

In vitro での代謝物プロファイルは、Wistar Han ラット、ビーグル犬、カニクイザル及びヒトの肝ミクロソーム、肝サイトゾル及び肝細胞、Aroclor で誘導した Sprague-Dawley ラット肝 S9（ACH-15-136 試験）、並びに rasH2 マウス及び NZW ウサギの肝細胞（ACH-17-194 試験）で検討した。また、in vitro で認められた特定の代謝物がラット、イヌ及びサルの PK 試験で得られた血漿中に存在するかを確認した（ACH-15-136 試験）。酸化、還元及び加水分解代謝物がヒト及び動物の in vitro 試験で同定された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。肝細胞での主要な代謝経路は、マウスで一酸化（70.1%、代謝全体に占める割合、以下同様）、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトでアミドの加水分解（ラット：58.6%、ウサギ：86.2%、イヌ：84.8%及びヒト：83.7%）、サルでカルボニル基の還元及びカルボニル基の還元とアミドの加水分解の組合せ（84.1%）であった。酸化代謝はヒト肝細胞で非常に少なく代謝全体の 0.8%のみであった。肝細胞での代謝全体に占める酸化代謝の合計は、マウス（70.1%）、ラット（41.4%）、ウサギ（12.1%）、イヌ（15.2%）及びサル（1.6%）であった。アミドの加水分解により二つの代謝物（M426 及び M173）を生成するため、ダニコパンの 2 ヵ所の異なる部位に標識した[^{14}C]-ダニコパンを用いて検討したところ、ダニコパンがラット、イヌ及びヒト肝細胞で反応性代謝物を生成する可能性は低かった（ACH-16-076 試験）。

5.3 In vivo 代謝プロファイル

In vivo 代謝物プロファイルをラット及びイヌで検討した。雌雄 Wistar Han ラットに[^{14}C]-ダニコパンを 20 mg/kg で単回経口投与又は 5 mg/kg で単回静脈内投与したとき、ダニコパンに加えて、標識部位を含まない M173 を含め 10 種以上の代謝物が、ラット血漿、胆汁、尿及び糞試料中に同定又は推定された（ACH-16-051 試験）。In vivo で推定された代謝経路は、1）複数ヵ所への一酸化及び二酸化、2）ケトンの還元、3）アミドの加水分解、4）一酸化体（M596a）のグルクロン酸抱合、などであった。経口及び静脈内投与したときいずれも、血漿中で[^{14}C]-ダニコパンの未変化体

が主要な循環血中放射能成分（おおむね、各時点での循環血中放射能の 70%超）であり、次いで M426 が主要な循環血中代謝物（各時点での循環血中放射能の 18%未満）であった。ダニコパンは経口及び静脈内投与したときいずれも、広範に代謝により消失し、未変化体は尿糞中に投与放射能の約 10～20%であった（尿には投与放射能の 0.7%未満）。主要な尿糞中代謝物はアミドの加水分解由来の M426 であり、雄性ラットでは経口及び静脈内投与放射能のそれぞれ約 20%及び約 29%、雌性ラットでは経口及び静脈内投与放射能のそれぞれ約 39%及び約 45%であった。もう一つの主要代謝物は一酸化体の M596c であり、雄性ラットでは経口及び静脈内投与放射能のそれぞれ約 22%及び約 32%であったが、雌性ラットでは経口及び静脈内投与放射能の 4%未満であった。

雄性ビーグル犬に[^{14}C]-ダニコパンを 10 mg/kg で単回経口投与又は 5 mg/kg で単回静脈内投与したとき、ダニコパンは広範に代謝され、ダニコパンに加えて標識部位を含まない M173 を含め 8 種の代謝物が、イヌ血漿、尿及び糞試料中に同定又は推定された（ACH-16-052 試験）。イヌでのダニコパンの主要代謝経路は、1）アミドの加水分解、2）アミドの加水分解及び一酸化、3）複数ヵ所での一酸化、などであり、アミドの加水分解が主代謝経路であった。さらに、マイナーな代謝経路として、カルボニル基の還元、並びにアミドの加水分解及びカルボニル基の還元の組合せ、などが存在した。

血漿で[^{14}C]-ダニコパンの未変化体がラット及びイヌで経口及び静脈内のいずれでも循環血中の主要な放射性成分であった。全体として、ラット及びイヌで in vivo と in vitro の代謝経路は一致していた。

5.4 In vivo での特定代謝物の曝露の検討

雄性 Wistar Han ラット 14 日間反復投与試験（ACH-15-041 試験）及び雌性ビーグル犬 5 日間反復投与試験（ACH-15-056 試験）の血漿試料を用いて、ダニコパンの代謝物 M428 及び M582 の曝露を LC/MS/MS 法により測定した（ACH-15-157 試験）。ダニコパンの曝露に対する代謝物の曝露を Table 4 に要約した。ダニコパンの曝露は対応する毒性試験の TK の結果を引用した。

Table 4: 雄性 Wistar Han ラット及び雌性ビーグル犬の血漿試料中代謝物 M428 及び M582 の曝露及びダニコパンに対する曝露の相対比

Species	Day	Danicopan	M428		M582	
		AUC_{24} (ng•h/mL)	AUC_{24} (ng•h/mL)	Percent Parent	AUC_{24} (ng•h/mL)	Percent Parent
Rat	1	372,000	2260	0.608	4210	1.13
	14	186,000	427	0.230	1110	0.597
Dog	1	137,000	389	0.284	70.3	0.051
	5	169,000	393	0.233	82.9	0.049

AUC_{24} represents the mean value and Percent Parent was calculated by metabolite AUC_{24} / danicopan AUC_{24} × 100.
Abbreviation: AUC_{24} = area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours
Source: Study number ACH-15-157

5.5 In vivo 代謝物プロファイル及び代謝物の動物／ヒトの相対曝露比

ヒト血漿中主要代謝物が非臨床安全性試験で評価されているかどうかを検討するため、雌雄ラット、雌雄イヌ及びヒト血漿中代謝物プロファイルを LC/MS/MS 法により測定した（ACH-17-143 試験）。12 名の健康被験者に 150 mg のダニコパンを 1 日 3 回 3 日間投与し得られた血漿試料

（ACH471-010 試験）を、ラットに 1000 mg/kg/day で投与した血漿試料（ACH-16-020 試験）及びイヌに 75 mg/kg/day で投与した血漿試料（ACH-16-057 試験）と比較した。ヒト血漿中の主要な 3 種の代謝物は、ACH-0144709（M426、12.9%）、ACH-0144240（M173、8.1%）及び M596h（ダニコパンの一酸化体、6.0%）であった。これらの代謝物のうち、ACH-0144709 のみ主要代謝物として 10%の閾値を超えており、他の代謝物はすべて 10%未満の存在比であった。ヒト血漿中の存在割合が 5%以上の主要な代謝物 3 種はラット及びイヌのいずれでも存在し、ヒトの曝露に対する動物での曝露の相対比は 7.8 から 36.9 と大きかった。この結果から、ヒト血漿中の主要代謝物すべてが非臨床安全性試験で評価されていた。

6　排泄

[^{14}C]-ダニコパンを単回経口又は静脈内投与したときの[^{14}C]-ダニコパン由来放射能の総回収率は、雌雄 Wistar Han ラットで 87.3%（平均値、以下同様）～97.8%（ACH-15-144 試験）であり、雄性ビーグル犬で 92.1%～97.3%（ACH-15-145 試験）であった。[^{14}C]-ダニコパン由来放射能はラット及びイヌで主に糞に排泄された。

雌雄ラットに[^{14}C]-ダニコパンを 20 mg/100 μCi/kg で単回経口投与したとき、放射能は糞に 60.4%～68.0%が、尿に 12.0%～17.5%が、ケージ洗浄液に 9.6%～11.0%が回収された。経口投与と同じ用量を胆管カニュレーション雄性ラットに投与したとき、放射能は胆汁に 58.6%が、糞に 20.2%が、尿に 17.4%が、ケージ洗浄液に 1.6%が回収された。雌雄ラットに[^{14}C]-ダニコパンを 5 mg/100 μCi/kg で単回静脈内投与したとき、放射能は糞に 67.6%～73.7%が、尿に 12.0%～17.8%が、ケージ洗浄液に 1.6%～3.5%が回収された。静脈内投与と同じ用量を胆管カニューレを施した雄性ラットに投与したとき、放射能は胆汁に 59.5%が、糞に 12.0%が、尿に 23.3%が、ケージ洗浄液に 1.2%が回収された。胆管カニューレを施した雄性ラットに静脈内投与したとき、糞中に放射能が認められたことから[^{14}C]-ダニコパン由来放射能が腸管に分泌されることが示唆された。

雄性ビーグル犬に[^{14}C]-ダニコパンを 10 mg/15 μCi/kg で単回経口投与したとき、[^{14}C]-ダニコパン由来放射能は糞に 81.9%が、尿に 12.3%が、ケージ洗浄液に 3.2%が回収された。雄性ビーグル犬に[^{14}C]-ダニコパンを 5 mg/15 μCi/kg で単回静脈内投与したとき、[^{14}C]-ダニコパン由来放射能は糞に 73.2%が、尿に 15.3%が、ケージ洗浄液に 3.7%が回収された。

7　薬物相互作用

ヒト肝細胞で CYP による代謝の寄与が低いこと（ACH-15-136 試験）から、ダニコパンが CYP の基質として薬物相互作用を受ける可能性は低いことが示唆された。ダニコパンは高膜透過性で efflux ratio が 4.08 の P-gp の基質である（ACH-15-115 試験）ため、ダニコパンの経口投与時の曝露は消化管での P-gp の排出の影響を受けないと考えられた。また、ダニコパンは BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった（BCRP：ACH-15-115 試験、OATP1B1 及び OATP1B3：ACH-16-008 試験）。以上のことから、ダニコパンはこれらの薬物トランスポーターが阻害されることにより被相互作用薬となる可能性はないか、低いと考えられた。

ダニコパンは、一連の CYP 分子種を阻害し、IC_{50} は 30 μM 超（CYP1A2）、13 μM（CYP2B6）、25 μM（CYP2C8）、20 μM（CYP2C9）、11 μM（CYP2C19）、22 μM（CYP2D6）及び 14～16 μM（CYP3A［ミダゾラム及びテストステロン］）であった（ACH-15-106 試験）。いずれの分子種に対しても時間依存的阻害作用は認められなかった。ダニコパンは UGT を阻害し、IC_{50} は 0.81 μM（UGT1A1）及び 0.82 μM（UGT2B7）であった。

In vitro での CYP 誘導試験（ACH-17-145 試験）で、ダニコパンは検討した 30 μM まで CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2C9 のメッセンジャーRNA（mRNA）を誘導しなかったが、CYP2C8 の mRNA は肝細胞 3 ロット中 2 ロットで 2.1 倍に誘導され、CYP3A4 の mRNA は 3.9～16 倍に誘導された。ミダゾラムに対する既知の CYP3A4 誘導剤で作成した相対誘導スコアの検量線により、ダニコパンの臨床での予測 C_{max}（840 ng/mL 又は 1.4 μM）でのミダゾラムの AUC の減少は 15%と予測され、in vivo でダニコパンによる臨床的に意義のある CYP3A4 誘導のリスクはないか、低いことが示唆された。CYP の誘導はラットの 28 日間（ACH-15-071 試験）の一般毒性試験でも認められた。

ダニコパンは一連のヒトトランスポーターを阻害し、IC_{50} は 5.72 μM（BCRP）、3.96 μM（P-gp）、27.4 μM（OCT2）、10.8 μM（OATP1B1）、19.9 μM（MATE1）及び 11.6 μM（MATE2-K）（ACH-15-116 試験）、並びに 23.9 μM（BSEP）であった（ACH-16-016 試験）。有機アニオントランスポーター（OAT）3 及び OATP1B3（ACH-15-116 試験）並びに MRP2（ACH-16-016 試験）に対する IC_{50} は 30 μM 超であった。ダニコパンは OAT1 を阻害しなかった（ACH-15-116 試験）。

ヒト BSEP（ダニコパン：ACH-16-016 試験及び代謝物：ACH-16-025 試験）及び MRP2（ACH-16-016 試験）並びに MRP3 及び MRP4（ACH-16-082 試験）は、*Spodoptera frugiperda* 細胞株から樹立した細胞株（Sf9）膜小胞で、NTCP（ACH-16-082 試験）は MDCK 細胞で、イヌ Bsep 及び Mrp2（ACH-16-016 試験）は Sf9 膜小胞で、及び MDR3（ACH-16-085 試験）はヒト肝細胞で、放射能測定により胆汁の排泄動態を評価した。さらに、BSEP/Bsep はラット、イヌ及びヒト肝細胞で LC/MS/MS 法により胆汁の排泄動態を評価し（ACH-16-097 試験）、FXR は蛍光強度法により評価した（ACH-16-093 試験）。その結果から、ダニコパンはいくつかの標的と相互作用する可能性があるが、検討した代謝物は胆汁酸の排泄動態に関与するトランスポーター／標的と相互作用する可能性はないか、低いことが示された。結果を Table 5 にまとめる。ダニコパンは BSEP、MRP2、MRP3 及び MRP4 を阻害し、肝細胞からの胆汁酸の能動的排出に影響を与える可能性があり、NTCP の阻害により胆汁酸の肝取り込みに影響を与える可能性がある。MDR3 はリン脂質の肝臓からの排出に関与するため、MDR3 の阻害により胆汁中のリン脂質の濃度が低下し、胆汁の刺激性が上がる可能性がある。胆汁酸は FXR によるフィードバック作用を介して、それ自身の合成、代謝及び輸送に影響を与える伝達物質となっている可能性があり、FXR に対する化合物のアンタゴニスト作用は胆汁うっ滞を引き起こす可能性がある。

Table 5: 胆汁酸排泄に関与するトランスポーター／標的とダニコパン／代謝物の in vitro 相互作用の概要

Assay	IC_{50} (μM)					Study Number
	Danicopan	M426 (ACH-0144709)	M173 (ACH-0144240)	M582 (ACH-0145069)	M428 (ACH-0145071)	
Dog Bsep (vesicle)	12.4	NS	NS	NS	NS	ACH-16-016
Human BSEP (vesicle)	23.9	NS	NS	NS	NS	ACH-16-016
Human BSEP (vesicle)	NS	>100	>100	50.4	>100	ACH-16-025
Bsep (rat hepatocyte)	3.4	NS	NS	NS	NS	ACH-16-097
Bsep (dog hepatocyte)	18.9	NS	NS	NS	NS	ACH-16-097
BSEP (human hepatocyte)	33.8	NS	NS	NS	NS	ACH-16-097
MDR3 (human hepatocyte)	10.9	NS	NS	NS	NS	ACH-16-085
Dog Mrp2 (vesicle)	16.7	NS	NS	NS	NS	ACH-16-016
Human MRP2 (vesicle)	>30	NS	NS	NS	NS	ACH-16-016
Human MRP3 (vesicle)	66.6	NS	NS	NS	NS	ACH-16-082
Human MRP4 (vesicle)	3.46	NS	NS	NS	NS	ACH-16-082
Human NTCP (MDCK-II)	NC[a]	NS	NS	NS	NS	ACH-16-082
	Mean Percent Inhibition					
FXR (antagonistic effect)	54% at 33 μM 96% at 100 μM[b]	No effect	No effect	No effect	No effect	ACH-16-093
FXR (agonistic effect)	No effect	No effect	No effect	No effect	No effect	ACH-16-093

[a] IC_{50} was not calculated because danicopan did not inhibit NTCP mediated transport.
[b] IC_{50} cannot be determined because of cytotoxicity at 100 μM.
Abbreviation: BSEP/Bsep = bile salt export pump, FXR = farnesoid X receptor, IC_{50} = concentration of drug producing 50% inhibition, MDCK = Madin-Darby canine kidney, MDR3 = multidrug resistant protein 3, MRP/Mrp = multidrug resistance associated protein, NC = not calculated, NS = not studied, NTCP = sodium taurocholate cotransporting polypeptide

SCHH を用いて、ダニコパンが内在性の胆汁酸の肝胆系動態を変化させる可能性、また、FXR の活性化を阻害する可能性（アンタゴニスト作用を有するかどうか）を評価するため、in vitro 試験を行った（ACH-16-021 試験）。LC/MS/MS 法で得られた結果から、胆汁酸の排出の阻害は認められなかったが、ダニコパンが SCHH 内の細胞内胆汁酸の蓄積を減少させることが示され、このことからダニコパンによる胆汁酸合成の阻害及び／又は胆汁酸の取り込み阻害が示唆された。さらに、ダニコパンが検討した濃度で複数の機序により SCHH 内の胆汁酸の恒常性を阻害する可能性がある。

ダニコパンは評価したトランスポーター／標的のいくつかと相互作用を示したが、イヌで認められた肝胆系での胆汁うっ滞に対する考察は十分にできなかった。

8　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

9 考察及び結論

ダニコパンの PK を in vitro 及び in vivo で複数の種を用いて検討した。これらの試験を包括するとダニコパンが良好な PK プロファイルを有することが示された。

- ダニコパンは Caco-2 細胞単層膜で高膜透過性（P_{app} from apical to basolateral : 8.85×10^{-6} cm/s）であり、efflux ratio が 4.08 であり、P-gp の弱い基質であるが、BCRP の基質である可能性は低かった。
- ダニコパンの PK を雄性ラット、雄性イヌ及び雄性サルで検討した。ダニコパンの in vivo クリアランスは中から高度（17.5～31.7 mL/min/kg）であり、定常状態の分布容積は中程度（0.595～1.80 L/kg）であり、消失半減期は短く（静脈内投与：0.775～1.51 h、経口投与：1.62～3.38 h）、経口バイオアベイラビリティは中程度（15.8%～38.7%）であった。PK の雌雄差がラットの放射性標識体を用いた試験で認められた。高い経口吸収性がラット及びイヌの放射性標識体を用いた試験で認められ、[^{14}C]-ダニコパンを投与したときの経口吸収率はラットで 79%～95%、イヌで 79%～83%と見積もられた。経口投与でのバイオアベイラビリティはラットで 66%～80%、イヌで 51%であった。
- タンパク結合はすべての種で中程度に高く、血漿中非結合型分率はマウスで 6.4%～7.4%、ラットで 11.5%～13.0%、ウサギで 8.6%～11.6%、イヌで 10.6%～21.1%、サルで 3.5%～5.7%、及びヒトで 5.7%～8.7%であった。HSA が主にヒト血漿中でのタンパク結合に寄与している可能性が高い。ダニコパンの血球への分配は中程度であり、すべての種で血漿中濃度と比較して血液中濃度が低かった。
- [^{14}C]-ダニコパン由来放射能は単回経口又は静脈内投与したとき、有色及びアルビノラットの組織に広く分布した。[^{14}C]-ダニコパン由来放射能はほとんどの組織で投与後 8 時間まで存在し、ほとんどの組織の放射能濃度はすべての時点で血液中濃度と同程度か、高かった。有色眼組織（ブドウ膜）及び有色皮膚への分布傾向から[^{14}C]-ダニコパン由来放射能が有色 Long-Evans ラットでメラニン含有組織に選択的に結合することが示唆された。分布試験の結果から[^{14}C]-ダニコパン 300 μCi（11.1 MBq）の単回経口投与は、FDA 及び ICRP のガイドラインに照らして男性被験者に重大な放射能被曝リスクを生じないと予測された。
- In vitro 結合試験によりダニコパンがメラニンに結合することが示されたが、陽性対照のクロロキンと比較して親和性は低かった。ダニコパンを有色 DB ウサギ及び NZW ウサギに経口投与した試験により、ダニコパンが速やかに血液網膜関門を透過し、DB ウサギで脈絡膜の網膜色素上皮のようなメラニン含有組織で濃度が高いことが示され、in vitro でのメラニン結合試験の結果と一致した。さらに、DB ウサギでは反復投与により神経網膜でダニコパンの曝露が増加した。これは、DB ウサギでダニコパンが脈絡膜の網膜色素上皮のメラニンに緩やかに結合することにより貯留し、神経網膜中のダニコパンレベルを継続的に保持している可能性が高かった。
- NZW ウサギでの胎盤／乳汁移行性試験により、胎盤期 GD 19 のすべての母動物及び胎児血漿でダニコパンの曝露が認められた。LD 9 及び 10 のすべての動物で母動物の血漿及び乳汁中でダニコパンが定量可能であったが、分娩後 Day 9 の同腹の乳児は 50 mg/kg/day でダニコパンに曝露されておらず、250 mg/kg/day では一部の同腹の乳児が曝露された。
- ダニコパンの代謝安定性の結果から in vivo クリアランスのほとんどが肝代謝クリアランスによるものであることが示唆された。AOX1 がダニコパンからヒト血漿中主要代謝物 ACH-0144709（M426）及び ACH-0144240（M173）への代謝に関与する可能性が示唆され

たが、AOX1 非発現 HEK293 細胞でも ACH-0144709 が生成し、AOX1 ではなく HEK293 細胞に内在的に存在する酵素によるものと考えられた。

- In vitro での代謝物プロファイルは、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム、肝サイトゾル及び肝細胞、Aroclor で誘導したラット肝 S9、並びにマウス及びウサギ肝細胞で検討した。また、in vitro で認められた特定の代謝物がラット、イヌ及びサルの PK 試験で得られた血漿中に存在するかを確認した。酸化、還元及び加水分解代謝物がヒト及び動物の in vitro 試験で同定され、全体として、ヒト特異的な代謝物はなかった。肝細胞で最も主要な代謝経路は、マウスで一酸化（70.1%）であり、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトでアミドの加水分解（ラット：58.6%、ウサギ：86.2%、イヌ：84.8%及びヒト：83.7%）であり、サルではカルボニル基の還元及びカルボニル基の還元とアミドの加水分解の組合せ（84.1%）であった。酸化代謝はヒト肝細胞で非常にわずかであり、代謝全体の 0.8%のみであった。肝細胞での代謝全体に占める酸化代謝の合計は、マウスで 70.1%、ラットで 41.4%、ウサギで 12.1%、イヌで 15.2%及びサルで 1.6%であった。ダニコパンが in vitro のラット、イヌ及びヒト肝細胞で反応性代謝物を生成する可能性は低かった。
- [^{14}C]-ダニコパンをラットに単回経口又は静脈内投与したとき、ダニコパンは広範に代謝され、いくつかの代謝物が LC/MS/MS により推定された。全体として、ラットで in vivo と in vitro の代謝経路が一致し、in vivo で推定された代謝経路は、1）複数ヵ所への一酸化及び二酸化、2）ケトンの還元、3）アミドの加水分解、4）一酸化体（M596a）のグルクロン酸抱合、などであった。経口及び静脈内投与したときいずれも、血漿中で[^{14}C]-ダニコパンの未変化体が主要な循環血中放射能成分（おおむね、各時点での循環血中放射能の 70%超）であり、次いで M426 が主要な循環血中代謝物（各時点での循環血中放射能の 18%未満）であった。ダニコパンは経口及び静脈内投与したときいずれも、広範に代謝により消失し、未変化体は尿糞中に投与放射能の約 10～20%であった（尿には投与放射能の 0.7%未満）。主要な尿糞中代謝物はアミドの加水分解由来の M426 であり、雄性ラットでは経口及び静脈内投与放射能のそれぞれ約 20%及び約 29%、雌性ラットでは経口及び静脈内投与放射能のそれぞれ約 39%及び約 45%であった。もう一つの主要代謝物は一酸化体の M596c であり、雄性ラットでは経口及び静脈内投与放射能のそれぞれ約 22%及び約 32%であったが、雌性ラットでは経口及び静脈内投与放射能の 4%未満であった。[^{14}C]-ダニコパンをイヌに単回経口又は静脈内投与したとき、ダニコパンは広範に代謝された。代謝物標品により同定するか、又は[^{14}C]-ダニコパンをイヌに単回経口又は静脈内投与したときの血漿、尿及び糞を LC/MS/MS 法で分析、推定し、ダニコパンの未変化体及び 8 種の代謝物を同定した。イヌでのダニコパンの主要代謝経路は、1）アミドの加水分解、2）アミドの加水分解及び一酸化、3）複数ヵ所での一酸化、などであり、アミドの加水分解が主代謝経路であった。さらに、マイナーな代謝経路として、カルボニル基の還元、並びにアミドの加水分解及びカルボニル基の還元の組合せ、などが存在した。
- ラット、イヌ及びヒトの in vivo 血漿中代謝物プロファイルの比較から、これらの種の代謝は類似しており、ヒトの主要代謝物すべてがラット及びイヌの非臨床安全性試験で確認され、ヒトに対する動物での相対曝露は大きいものであることが示された。したがって、ダニコパンの循環血中代謝物は非臨床安全性試験で評価されていた。
- ヒト肝細胞でダニコパンの CYP による代謝の寄与が低いことから、ダニコパンが CYP の基質として薬物相互作用を受ける可能性は低いことが示唆された。ダニコパンは高膜透過

性で efflux ratio が低い P-gp の基質であるため、ダニコパンの経口投与時の曝露が消化管で P-gp による排出の影響を受ける可能性は低い。また、ダニコパンは BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。以上のことから、ダニコパンはこれらの薬物トランスポーターの阻害による薬物相互作用の影響を受ける可能性はないか、低いと考えられた。

- ダニコパンは、一連の CYP 分子種を阻害し、IC_{50} は 30 μM 超（CYP1A2）、13 μM（CYP2B6）、25 μM（CYP2C8）、20 μM（CYP2C9）、11 μM（CYP2C19）、22 μM（CYP2D6）、及び 14～16 μM（CYP3A［ミダゾラム及びテストステロン］）であった。いずれの分子種に対しても時間依存的阻害作用は認められなかった。ダニコパンは UGT を阻害し、IC_{50} は 0.81 μM（UGT1A1）及び 0.82 μM（UGT2B7）であった。ダニコパンは一連のトランスポーターを阻害し、IC_{50} は 5.72 μM（BCRP）、3.96 μM（P-gp）、27.4 μM（OCT2）、10.8 μM（OATP1B1）、19.9 μM（MATE1）、11.6 μM（MATE2-K）及び 23.9 μM（BSEP）であった。OAT3、OATP1B3 及び MRP2 に対する IC_{50} は 30 μM 超であった。ダニコパンは OAT1 を阻害しなかった。ダニコパンは CYP2C8 及び CYP3A4 を中程度誘導したが、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2C9 は誘導しなかった。相対誘導スコアにより予測した臨床での予測 C_{max} でのミダゾラムの AUC の減少は 15%と予測され、臨床的に意義のある CYP3A4 誘導のリスクはないか、低いことが示唆された。
- イヌで肝胆系の胆汁うっ滞が認められたため、ダニコパン及び特定の代謝物の胆汁酸の排泄動態に関与するトランスポーター／標的との相互作用を検討した。全体として、得られた結果から肝胆系の胆汁うっ滞は複雑な性質を持っており、種々の in vitro 試験系の限界が明らかになった。ダニコパンは評価した標的のいくつかと相互作用を示したが、個々の標的への相互作用がイヌで認められた肝胆系の胆汁うっ滞に対してどの程度寄与しているか評価することは困難である。ダニコパンとは異なり、検討した代謝物は胆汁酸の排泄動態に関与するトランスポーター／標的と相互作用する可能性はないか、低いことが示された。
- [^{14}C]-ダニコパン由来放射能は、ラット及びイヌいずれも主に代謝物として糞中に排泄された。[^{14}C]-ダニコパン由来放射能の総回収率は、単回経口又は静脈内投与したとき、ラットでは 87.3%～97.8%であり、イヌでは 92.1%～97.3%であった。

TABLE OF CONTENTS

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
1 薬物動態試験：一覧表 3
2 分析方法及びバリデーション試験 9
3 薬物動態試験：単回投与 10
3.1 単回静脈内投与（ラット、イヌ、サル） 10
3.2 単回経口投与（マウス） 11
3.3 単回経口投与（ラット） 12
3.4 単回腸管内投与（ラット） 13
3.5 単回経口投与（ウサギ） 14
3.6 単回経口投与（イヌ） 15
3.7 単回経口投与（サル） 16
4 薬物動態試験：反復投与 17
4.1 28 日間反復経口投与（マウス） 17
4.2 26 週間反復経口投与（マウス） 18
4.3 28 日間反復経口投与（ラット） 19
4.4 28 日間反復経口投与（ラット） 20
4.5 13 週間反復経口投与（ラット） 21
4.6 6 ヵ月間反復経口投与（ラット） 22
4.7 104 週間反復経口投与（ラット） 23
4.8 反復経口投与（妊娠ラット） 24
4.9 反復経口投与（妊娠ラット） 25
4.10 反復経口投与（妊娠ウサギ） 26
4.11 反復経口投与（雄性ウサギ及び妊娠ウサギ） 27
4.12 3～5 日間反復経口投与（イヌ） 28
4.13 14 日間反復経口投与（イヌ） 29
4.14 13 週間反復経口投与（イヌ） 30
4.15 13 週間反復経口投与（イヌ） 31
4.16 39 週間反復経口投与後 13 週間回復期間（イヌ） 32
4.17 13 週間反復経口投与（イヌ） 33
4.18 5 日間反復経口投与（サル） 34
5 薬物動態試験：分布 35
5.1 組織分布（ラット、経口投与） 35
5.2 組織分布（有色ラット及び非有色ラット、経口投与、静脈内投与） 37
5.3 組織中薬物動態（ラット、経口投与） 39
5.4 組織分布（有色ウサギ及び非有色ウサギ、経口投与） 42
5.5 組織中薬物動態（有色ウサギ及び非有色ウサギ、経口投与） 43
5.6 組織分布（有色ウサギ及び非有色ウサギ、経口投与） 45
5.7 組織中薬物動態（有色ウサギ及び非有色ウサギ、経口投与） 46
6 薬物動態試験：血漿タンパク結合（%非結合率） 47

7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（ウサギ） 48
8 薬物動態試験：その他の分布試験 49
8.1 血球移行 49
8.2 メラニン結合 49
9 薬物動態試験：In vivo 代謝 50
9.1 ラット 50
9.2 イヌ 52
9.3 ラット及びイヌ 54
10 薬物動態試験：In vitro 代謝 55
10.1 ヒトアルデヒドオキシダーゼ 55
10.2 代謝物の相対的存在量（ラット、イヌ、サル及びヒト） 56
10.3 代謝物の同定及び相対的存在量（ラット、イヌ及びヒト） 58
10.4 代謝物プロファイリング及び同定（マウス及びウサギ） 60
10.5 ラット、イヌ及びヒト凍結肝細胞に ^{14}C-ダニコパンを反応させたときのタンパク結合放射能成分 61
10.6 加水分解酵素 62
11 薬物動態試験：推定代謝経路 64
12 薬物動態試験：薬物代謝酵素 65
12.1 薬物代謝酵素の阻害 65
12.2 In vitro 代謝安定性 66
13 薬物動態試験：排泄 67
14 薬物動態試験：胆汁中排泄 68
15 薬物動態試験：薬物相互作用 69
15.1 トランスポーター阻害 69
15.2 取り込みトランスポーター 70
15.3 BSEP 介在トランスポーター阻害薬 71
15.4 胆汁酸の動態及び FXR 活性化阻害 72
15.5 胆汁の動態 74
15.6 BSEP トランスポーター阻害（ラット、イヌ及びヒト肝細胞） 75
15.7 CYP 誘導 76

2.6.5　薬物動態試験概要表

1　薬物動態試験：一覧表

試験名	動物種／系統	投与法	施設	試験番号	資料番号（M4）
吸収					
A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study on Danicopan Following a 10-Minute Intravenous Infusion and Oral Administration in the Presence and Absence of Ritonavir in Male Dogs	Beagle dog	IV infusion Oral gavage	[redacted]	ACH-15-036	4.2.2.2-1
Pharmacokinetic Study of Danicopan Following Oral Administration of Three Different Formulations in Male Beagle Dogs	Beagle dog	Oral (capsule) Oral gavage	[redacted]	ACH-15-039	4.2.2.2-2
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Danicopan in Male Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus monkey	IV infusion Oral gavage	[redacted]	ACH-15-040	4.2.2.2-3
Pharmacokinetic Study of Danicopan Following Intravenous Bolus Injection and Oral Administration of Danicopan in the Presence and Absence of Ritonavir Co-administration in Male Wistar Han Rats	Wistar Han rats	IV bolus Oral gavage	[redacted]	ACH-15-044	4.2.2.2-4
Danicopan: A Pharmacokinetic Study of Different Oral Formulations in Male Wistar Han Rats	Wistar Han rats	Oral gavage	[redacted]	ACH-15-045	4.2.2.2-5
Danicopan: A Pharmacokinetic Study of Different Oral Formulations in Male Beagle Dogs	Beagle dogs	Oral gavage	[redacted]	ACH-15-060	4.2.2.2-6
Pharmacokinetics of Danicopan following 350 and 500 mg/kg Oral Administrations to Male Wistar Han Rats	Wistar Han rats	Oral gavage	[redacted]	ACH-15-067	4.2.2.2-7
Pharmacokinetic of Danicopan in Different Oral Formulations in Male Beagle Dogs	Beagle dogs	Oral gavage	[redacted]	ACH-15-074	4.2.2.2-8
Pharmacokinetics of Formulations to Support Clinical Drug Product Development of Danicopan in Beagle Dog	Beagle dog	Oral (capsule) Oral gavage	[redacted]	ACH-15-104	4.2.2.2-9
Danicopan: A Pharmacokinetics/Pharmacodynamics 5 day repeat dose study following oral administration in Male Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus monkey	Oral gavage	[redacted]	ACH-15-107	4.2.2.2-10
Efflux Transporter Transport Mechanism Study of Danicopan: P-glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein	In vitro with C2BBel and MDR1-MDCK cells	In vitro	[redacted]	ACH-15-115	4.2.2.2-11
Pharmacokinetics of Three Different Formulations of Danicopan in Dogs to Support Clinical Formulation Development of Danicopan	Beagle dog	Oral gavage (capsule)	[redacted]	ACH-15-117	4.2.2.2-12
Danicopan: Pharmacokinetics of Five Potential Clinical Formulations	Beagle dog	Oral (capsule)	[redacted]	ACH-15-129	4.2.2.2-13

試験名	動物種／系統	投与法	施設	試験番号	資料番号（M4）
Following Oral Capsule Administration in Beagle Dogs			[redacted]		
Pharmacokinetic Study to Investigate the Regional Absorption of Danicopan in Male Wistar Han rats	Wistar Han rats	Oral gavage Intraduodenum Intraileum Intracolon	[redacted]	ACH-15-135	4.2.2.2-14
Danicopan: Pharmacokinetics of Three Potential Clinical Formulations Following Oral Capsule Administration in Beagle Dogs	Beagle dog	Oral (capsule)	[redacted]	ACH-15-137	4.2.2.2-15
Pharmacokinetic Study of Danicopan Following Oral Administration in Female New Zealand White Rabbit	New Zealand White rabbit	Oral	[redacted]	ACH-15-161	4.2.2.2-16
Pharmacokinetics of Three Different Formulations of Danicopan Delivered as Capsules in Dogs to Support Clinical Formulation Development of Danicopan	Beagle dog	Oral	[redacted]	ACH-16-001	4.2.2.2-17
Pharmacokinetics of Three Different Formulations of Danicopan Dosed as Powder or Capsules with Food in Dogs to Support Clinical Formulation Development of Danicopan	Beagle dog	Oral	[redacted]	ACH-16-005	4.2.2.2-18
Pharmacokinetics of Four Different Formulations of Danicopan Dosed as Solutions in Capsules in Dogs to Support Clinical Formulation Development of Danicopan	Beagle dog	Oral gavage	[redacted]	ACH-16-011	4.2.2.2-19
Oral Pharmacokinetics of Spray-Dried Danicopan Suspensions in Dogs	Beagle dog	Oral gavage	[redacted]	ACH-16-017	4.2.2.2-20
Pharmacokinetics of Danicopan Following Oral Capsule and Tablet Administration in Dogs	Beagle dog	Oral (Capsule)	[redacted]	ACH-16-031	4.2.2.2-21
Pharmacokinetics of Danicopan Following Oral Administration of Solid Dose Dispersions as Powder in Capsule or as a Suspension Gavages to Dogs	Beagle dog	Oral	[redacted]	ACH-17-023	4.2.2.2-22
Pharmacokinetics of Danicopan Following Oral Gavage as Solution and Suspension in Male RasH2 Mice	RasH2 mouse	Oral	[redacted]	ACH-17-050	4.2.2.2-23
Danicopan: A Pharmacokinetic Study Following Oral Administration of a Suspension at 1000 mg/kg to Male Beagles	Beagle dog	Oral	[redacted]	ACH-18-033	4.2.2.2-24
A 28 Day Study of Danicopan by Oral Gavage in Wild Type rasH2 Mice	WT RasH2 mouse	Oral gavage	[redacted], Canada	ACH-17-107[a]	4.2.3.2.1
A 14-Day Range-Finding Study of Danicopan Administered by Oral Gavage in Male Wistar Han Rats	Wistar Han rat	Oral gavage	[redacted]	ACH-15-041	4.2.3.2.2-1, -2
A 28-Day Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats with a 14-Day Recovery Period	Wistar Han rat	Oral gavage	[redacted], Canada	ACH-15-071[a]	4.2.3.2.3-1, -2

試験名	動物種／系統	投与法	施設	試験番号	資料番号（M4）
A 13-Week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats with a 28 Day Recovery Period	Wistar Han rat	Oral gavage	[redacted], Canada	ACH-16-002[a]	4.2.3.2.4
A 26 Week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats	Wistar Han rat	Oral gavage	[redacted], Canada	ACH-16-020[a]	4.2.3.2.5
A Dose Escalating and 5-Day Tolerability Toxicity Study of Danicopan in the Beagle Dog	Beagle dog	Oral gavage	[redacted],	ACH-15-056	4.2.3.2.6-1
A 14-Day Study of Danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 14-Day Recovery Period	Beagle dog	Oral gavage	[redacted], Canada	ACH-15-073[a]	4.2.3.2.7
A 13-Week Study of Danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog	Beagle dog	Oral gavage	[redacted], Canada	ACH-15-160[a]	4.2.3.2.8
A 13-Week Study of Danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog	Beagle dog	Oral gavage	[redacted],	ACH-16-038[a]	4.2.3.2.9
A 39-Week Study of Danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 13-Week Recovery Period	Beagle Dog	Oral gavage	[redacted], Canada	ACH-16-057[a]	4.2.3.2.10
Danicopan: A 26-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study in Transgenic rasH2 Mice	Tg RasH2 mouse	Oral gavage	[redacted], Canada	ACH-17-164[a]	4.2.3.4.2.1
A 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study of Danicopan in Rats	Wistar Han rat	Oral gavage	[redacted], Canada	ACH-17-158[a]	4.2.3.4.1.1
An Oral (Gavage) Study of the Effects of Danicopan on Fertility and Early Embryonic Development in Rabbits	New Zealand White rabbit	Oral gavage	[redacted],	ACH-16-006[a]	4.2.3.5.1.1
An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of Danicopan on Embryo/Fetal Development in Rabbits	New Zealand White rabbit	Oral gavage	[redacted],	ACH-15-162	4.2.3.5.2.2
An Oral (Gavage) Study of the Effects of Danicopan on Embryo/Fetal Development in Rabbits	New Zealand White rabbit	Oral gavage	[redacted],	ACH-15-163[a]	4.2.1.1-19
A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of Danicopan on Embryo/Fetal Development in Wistar Rats	Wistar Han rat	Oral gavage	[redacted],	ACH-16-050[a]	4.2.3.5.2.1
A Tolerability Phase Followed by a 6-Week Dose Range-Finding Study of Danicopan by Oral Gavage in the Juvenile Beagle Dog	Juvenile beagle dog	Oral gavage	[redacted], Canada	ACH-17-153	4.2.3.5.4.1
分布					
Determination of In Vitro Protein Binding of Danicopan to CD-1 Mouse, Wistar Han Rat, New Zealand white rabbit, Beagle Dog, Cynomolgus Monkey, and Human Plasma Proteins and to Human α1-Acid Glycoprotein (AAG) and Human Serum Albumin (HSA) Using Equilibrium Dialysis	CD-1 Mouse, Wistar Han Rat, Beagle Dog, Cynomolgus Monkey, and Human Plasma Proteins and to Human α1-Acid Glycoprotein (AAG) and Human Serum Albumin (HSA)	In vitro	[redacted], [redacted], [redacted],	ACH-15-114	4.2.2.3-1
Determination of In Vitro Blood Cell Partitioning of Danicopan in Whole Blood from Wistar Han Rats, Beagle Dogs, Cynomolgus	Wistar Han Rats, Beagle Dogs, Cynomolgus	In vitro	[redacted], [redacted], [redacted],	ACH-15-118	4.2.2.3-2

試験名	動物種／系統	投与法	施設	試験番号	資料番号（M4）
Monkeys, and Humans	Monkeys, and Humans				
Tissue Distribution via Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Long-Evans and Wistar Han Rats Following a Single Oral or Intravenous Administration of [^{14}C]-danicopan and an Estimation of Human Radiation Dosimetry	Long Evens Rat Wistar Han Rat	Oral gavage or IV	[redacted]	ACH-15-150	4.2.2.3-3
Determination of the Ocular Tissue Distribution, Systemic Pharmacokinetics, and Clinical Ophthalmology of Danicopan After Oral Administration to Rabbits	New Zealand White Rabbit and Dutch Belted Rabbit	Oral	[redacted]	ACH-19-004	4.2.2.3-4
An Oral (Gavage) Lactational/Placental Transfer Study of Danicopan in Rabbits	New Zealand White Rabbit (gravid)	Oral gavage	[redacted]	ACH-19-013[a]	4.2.2.3-5
Determination of the Ocular Tissue Distribution and Systemic Pharmacokinetics of Danicopan After Oral Administration to Rabbits	New Zealand White Rabbit and Dutch Belted Rabbit	Oral gavage	[redacted]	ACH-19-030	4.2.2.3-6
In Vitro Binding of Danicopan to Melanin	Melanin (synthetic)	In vitro	[redacted]	ACH-20-027	4.2.2.3-7
Determination of the Ocular Tissue Distribution and Systemic Pharmacokinetics of Danicopan after Oral Administration to Rabbit	New Zealand White Rabbit and Dutch Belted Rabbit	Oral	[redacted]	ACH-20-044	4.2.2.3-8
代謝					
Determination of in vitro Metabolic Stability of Danicopan in Liver Microsomes and Hepatocytes of Wistar Han Rat, Beagle Dog, Cynomolgus Monkey, and Human	Liver microsomes and hepatocytes of Wistar Han rat, beagle dog, cynomolgus monkey, and human	In vitro	Achillion Pharmaceuticals, Inc. New Haven, CT 06511	ACH-15-108	4.2.2.4-1
Profiling and Identification of Metabolites of Danicopan In Vitro and Confirmation of Selected Metabolites In Vivo in Plasma from Rat, Dog, and Monkey	Human liver microsomes, liver cytosol, Aroclor induced liver S9 (rat only) and hepatocytes. Rat, dog, and monkey plasma	In vitro	Achillion Pharmaceuticals, Inc. New Haven, CT 06511	ACH-15-136	4.2.2.4-2
Quantitative Analysis of Two Metabolites of Danicopan in Rat and Dog Plasma Samples Following Repeat Oral Dose	Wistar Han rat, beagle dog plasma from ACH-15-041 and ACH-15-056, respectively	Oral	Achillion Pharmaceuticals, Inc. New Haven, CT 06511	ACH-15-157	4.2.2.4-3
[^{14}C]-danicopan Metabolite Profiling and Identification in Male and Female Wistar Han Rats Following a Single Oral and IV Administration of [^{14}C]-danicopan	Wistar Han rat	IV and Oral	[redacted]	ACH-16-051	4.2.2.4-4
[^{14}C]-danicopan Metabolite Profiling and Identification in Male	Beagle dog	IV and Oral	[redacted]	ACH-16-052	4.2.2.4-5

試験名	動物種／系統	投与法	施設	試験番号	資料番号（M4）
Beagle Dogs Following a Single Oral and IV Administration of [^{14}C]-danicopan			[redacted]		
Danicopan: Covalent Protein Binding Evaluation in Rat, Dog, and Human Hepatocytes	Wistar Han rat, beagle dog, and human hepatocytes	In vitro	[redacted]	ACH-16-076	4.2.2.4-6
Danicopan: Metabolite Identification and Relative Abundance in Human Plasma and Relative Exposure of Danicopan Human Metabolites in Rat and Dog Using LC/MS	Human plasma (Study ACH471-010), rat plasma (Study ACH-16-020), and dog plasma (Study ACH-16-057)	Oral	[redacted]	ACH-17-143	4.2.2.4-7
Profiling and Identification of Metabolites of Danicopan In Vitro from Mouse and Rabbit Hepatocytes	rasH2 mouse and New Zealand White hepatocytes	In vitro	Achillion Pharmaceuticals, Inc. New Haven, CT 06511	ACH-17-194	4.2.2.4-8
Determination of Hydrolysis Enzymes Involved in the Metabolism of Danicopan	cDNA-expressed enzymes AOX1, CMBL, and BPHL	In vitro	[redacted]	ACH-18-030	4.2.2.4-9
Determination of the Contribution of Human Aldehyde Oxidase to the Metabolism of Danicopan	HEK293 cells ± human AOX1	In vitro	Achillion Pharmaceuticals, Inc. New Haven, CT 06511	ACH-19-009	4.2.2.4-10
排泄					
Mass Balance and Pharmacokinetics Following a Single Oral Gavage or Intravenous Bolus Administration of [^{14}C]-danicopan to Male and Female Wistar Han Rats	Wistar Han rat	Oral or IV	[redacted]	ACH-15-144	4.2.2.5-1
Mass Balance, Radiokinetics, and Pharmacokinetics Following a Single Oral Gavage or Intravenous Bolus Administration of [^{14}C]-danicopan to Male Beagle Dogs	Beagle dog	Oral or IV	[redacted]	ACH-15-145	4.2.2.5-2
薬物相互作用					
Danicopan: Inhibition of Cytochromes P450 and UGT Catalytic Activities in Human Liver Microsomes	Model substrates and human liver microsomes	In vitro	[redacted]	ACH-15-106	4.2.2.6-1
Assessment of Danicopan as an inhibitor of human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, and MATE2-K mediated transport	Human transporters	In vitro	[redacted]	ACH-15-116	4.2.2.6-2
In vitro Assessment of Danicopan as a Substrate of human OATP1B1 and OATP1B3 Uptake Transporters	HEK293 cells expressing human transporters	In vitro	[redacted]	ACH-16-008	4.2.2.6-3
Assessment of Danicopan as an Inhibitor of Human BSEP and MRP2, dog Bsep and Mrp2 Mediated Transport	Sf9 membrane vesicles containing human BSEP,	In vitro	[redacted]	ACH-16-016	4.2.2.6-4

試験名	動物種／系統	投与法	施設	試験番号	資料番号（M4）
	MRP2 or dog BSEP, MRP2		[redacted]		
In Vitro Evaluation of Danicopan to Modify Endogenous Bile Acid Hepatobiliary Disposition and to Inhibit (Antagonize) FXR Activation in Sandwich-Cultured Transporter Certified™ Human Hepatocytes Utilizing B-CLEAR® Technology	Sandwich-cultured human primary hepatocytes	In vitro	[redacted]	ACH-16-021	4.2.2.6-5
Assessment of ACH-0144709, ACH-0144240, ACH-0145069 and ACH-0145071 as inhibitors of human BSEP-mediated transport	Sf9 membrane vesicles containing human BSEP	In vitro	[redacted]	ACH-16-025	4.2.2.6-6
Assessment of Danicopan as an inhibitor of human MRP3, MRP4 and NTCP mediated transport	Sf9 membrane vesicles containing human MRP3 and MRP4 and MDCK-II cells expressing NTCP	In vitro	[redacted]	ACH-16-082	4.2.2.6-7
Inhibitory Effects of Danicopan on Human MDR3 Activity in Primary Human Hepatocytes	Primary human hepatocytes	In vitro	[redacted]	ACH-16-085	4.2.2.6-8
Assessment of Danicopan and its identified Metabolites on FXR Modulation	Reporter cells expressing human FXR receptor	In vitro	[redacted]	ACH-16-093	4.2.2.6-9
Inhibitory Effects of Danicopan on Bsep/BSEP Activity in Primary Rat, Dog and Human Hepatocytes	Primary rat, dog, and human hepatocytes	In vitro	[redacted]	ACH-16-097	4.2.2.6-10
Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms by Danicopan in Cultured Human Hepatocytes	Cultured human hepatocytes	In vitro	[redacted]	ACH-17-145	4.2.2.6-11
その他の薬物動態試験					
なし					

Note: [a] This study was GLP-compliant.
Abbreviations: AOX1 = alcohol oxidase I; BSEP = bile salt export pump; C2BBel = Clone of the Caco-2 human colorectal adenocarcinoma cell line; FXR = farnesoid X receptor; HEK = human embryonic kidney; IV = intravenous; LC–MS = liquid chromatography–mass spectrometry; MDCK = Madin–Darby Canine Kidney; MDR = multidrug resistance protein; MRP = multidrug resistance protein; NTCP = sodium taurocholate co-transporting polypeptide; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; UGT = uridine diphosphate-glucuronosyltransferase; WT = Wild type

2　分析方法及びバリデーション試験

動物種／マトリックス／投与媒体	分析対象	検量線範囲	測定法	メソッド No.	Qualified/ Validated	GLP Compliance	試験番号	資料番号（M4）
Dimethylsulfoxide (DMSO) PEG400: Kolliphor HS 15 90:10 (w/w) PEG400:Kolliphor RH 40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5; w/w/w)	Danicopan	0.500-25.0 µg/mL	HPLC-UV	AP.1801343.SL.02; AP.1801343.SP_A.03 AP.1801343.SP_B.02	Validated	GLP	ACH-15-076	4.2.2.1-1
Rat plasma/ Wistar Han	Danicopan	10.0 to 10000 ng/mL	LC/MS/MS	AP.1000901.PL.02	Validated	GLP	ACH-15-080	4.2.2.1-2
Dog/beagle	Danicopan	10.0 to 10000 ng/mL	LC/MS/MS	AP.1000902.PL.02	Partially validated	GLP	ACH-15-102	4.2.2.1-3
Rabbit (non-gravid and gravid)/NZW	Danicopan	10.0 to 10000 ng/mL	LC/MS/MS	AP.1401301.PL.02	Partially validated	GLP	ACH-16-032	4.2.2.1-4
(0.5% (w/v) Hydroxy-propyl methylcellulose (type 4000 cps) and 0.1% (v/v) Tween® 80)	Danicopan	0.500-25.0 µg/mL	HPLC-UV	AP.2100420.SP.02	Partially validated	GLP	ACH-16-033	4.2.2.1-5
Rat (gravid)/ Wistar Han	Danicopan	10.0 to 10000 ng/mL	LC/MS/MS	AP.1401402.PL.01	Partially validated	GLP	ACH-16-100	4.2.2.1-6
Mouse/CD-1	Danicopan	10.0 to 10000 ng/mL	LC/MS/MS	AP.1001246.PL.02	Validated	GLP	ACH-17-079	4.2.2.1-7
PEG400:Kolliphor HS 15 (90:10, w/w)	Danicopan	0.500-25.0 µg/mL	HPLC-UV	AP.1802788.SP.03	Partially validated	GLP	ACH-18-032	4.2.2.1-8
(0.5% (w/v) Hydroxy-propyl methylcellulose (type 4000 cps) and 0.1% (v/v) Tween® 80)	Danicopan	0.500-25.0 µg/mL	HPLC-UV	AP.1803202.SP.02	Partially validated	GLP	ACH-19-006	4.2.2.1-9
Rabbit milk/NZW	Danicopan	10.0 to 10000 ng/mL	LC/MS/MS	AP.1401771.MK.02	Qualified	Non-GLP	ACH-19-016	4.2.2.1-10
Dimethyl sulfoxide (DMSO)	Danicopan	0.500-25.0 µg/mL	HPLC-UV	AP.1803384.SL.02	Validated	GLP	ACH-19-017	4.2.2.1-11
Rabbit (maternal post-partum, fetal, and kit)	Danicopan	10.0 to 10000 ng/mL	LC/MS/MS	AP.1401862.PL.01	Partially validated	GLP	ACH-19-018	4.2.2.1-12

Abbreviations: GLP = good laboratory practice; HPLC = high performance liquid chromatography; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; Kolliphor RH 40 = polyoxyl 40 hydrogenated castor oil; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NZW = New Zealand White; PEG = polyethylene glycol; UV = ultraviolet; v/v = volume by volume; w/v = weight by volume; w/w = weight by weight

3 薬物動態試験：単回投与

3.1 単回静脈内投与（ラット、イヌ、サル）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)			
Study No.:	ACH-15-044	ACH-15-036	ACH-15-040
Species:	Rat	Dog	Monkey
Sex (M/F)/Number of animals:	M/3	M/3	M/3
Feeding condition:	Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle/formulation:	DMSO:PEG400:Ethanol (10:80:10, v:v:v)	PEG 400:Saline (50:50, w:w)	PEG 400:Saline (50:50, w:w)
Method of administration:	IV Bolus	IV Infusion (10 min)	IV Infusion (10 min)
Dose (mg/kg):	2	10	10
Analyte:	Danicopan	Danicopan	Danicopan
Assay:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	1,470 ± 147	9,650 ± 1,620	5,470 ± 1,250
AUC_{0-inf} (h×ng/mL)	1,480 ± 144	9,670 ±1,620	5,470 ± 1,250
CL (mL/min/kg)	22.7 ± 2.12	17.5 ± 2.72	31.7 ± 8.27
Vd_{ss} (L/kg)	1.22 ± 0.115	1.80 ± 0.0697	0.595 ± 0.146
MRT (h)	0.905 ± 0.174	1.74 ± 0.219	0.330 ± 0.134
$t_{½}$ (h)	0.775 ± 0.161	1.51 ± 0.212	1.19 ± 0.651

Note: Data is mean ± standard deviation

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL = plasma clearance; DMSO = dimethyl sulfoxide;F = female; IV = intravenous; LC/MS/MS= liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; MRT = mean residence time; PEG = polyethylene glycol; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; Vd_{ss} = volume of distribution at steady state; v:v = volume:volume; w:w = weight:weight

3.2 単回経口投与（マウス）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)						
Study No.:	ACH-17-050		ACH-17-050		ACH-17-050	
Species:	RasH2 Mice		RasH2 Mice		RasH2 Mice	
Sex(M/F)/Number of animals:	M/3		M/3		M/3	
Feeding condition:	Non-Fasted		Non-Fasted		Non-Fasted	
Method of administration:	Oral gavage		Oral gavage		Oral gavage	
Dose (mg/kg):	100		500		1000	
Analyte:	Danicopan		Danicopan		Danicopan	
Assay:	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
Vehicle/formulation:	Solution[a]	Suspension[b]	Solution[a]	Suspension[b]	Solution[a]	Suspension[b]
C_{max} (ng/mL)	15,400 ± 2,650	5,320 ± 2,040	22,300 ± 4,740	16,100 ± 3,250	26,400 ± 9,490	19,000 ± 17,100
T_{max}[c] (h)	0.5, (0.5 – 1)	1, (0.5 – 1)	8, (0.5 – 8)	1, (1 – 1)	8, (8 – 24)	2, (1 – 8)
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	43,400 ± 6,890	16,400 ± 2,820	267,000 ± 45,100	63,200 ± 17,600	340,000 ± 120,000	250,000 ± 256,000

Note: [a] PEG400:KOLLIPHOR HS15 (90:10; w:w)
[b] 0.5% HPMC (w:v), 0.1% TWEEN 80 (v:v)
[c] T_{max} are median and range, all others are mean ± standard deviation

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F=female; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time taken to reach maximum concentration; v:v = volume by volume; w:v = weight by volume; w:w = weight by weight

3.3 単回経口投与（ラット）

Test Article: Danicopan (ALXN2040; ACH-0144471)					
Study No.:	ACH-15-044	ACH-15-044	ACH-15-067	ACH-15-067	ACH-15-067
Species:	Wistar Han Rat	Wistar Han Rat	Wistar Han Rat	Wistar Han Rat	Wistar Han Rat
Sex(M/F)/Number of animals:	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3
Feeding condition:	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle/formulation:	PEG400:H_2O (80:20, w:w)	PEG400:H_2O (80:20, w:w)	PEG400:H_2O (80:20, w:w)	PEG400:H_2O (80:20, w:w)	0.5% HPMC:0.5% Tween 80 (w:w)
Method of administration:	Oral gavage	Oral gavage[1]	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage
Dose (mg/kg):	5	5	350	500	500
Analyte:	Danicopan	Danicopan	Danicopan	Danicopan	Danicopan
Assay:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
C_{max} (ng/mL)	405 ± 334	1,190 ± 506	14,800 ± 4,650	14,400 ± 3,150	14,400 ± 1,650
T_{max} (h)	4, (0.5 - 4)	1, (1 – 2)	6, (6 – 8)	4, (4 – 6)	4, (4 – 4)
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	1,410 ± 379	4,320 ± 1,010	146,000 ± 19,100	193,000 ± 19,700	82,800 ± 13,400
AUC_{0-inf} (h×ng/mL)	1,430 ± 370	4,340 ± 1,010	ND	ND	ND
MRT (h)	3.07 ± 1.14	2.58 ± 0.452	ND	ND	ND
$t_{½}$ (h)	1.62 ± 0.240	1.27 ± 0.184	ND	ND	ND
Bioavailbility (%)	38.7 ± 10.0	117 ± 27.4	ND	ND	ND

Note: [1] Co-administered with 10 mg/kg Ritonavir.
[2] T_{max} are median and range, all others are mean ± standard deviation

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose ; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; MRT = mean residence time; ND = not determined; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time taken to reach maximum concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; w:w = weight:weight

3.4 単回腸管内投与（ラット）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)				
Study No.:	ACH-15-135	ACH-15-135	ACH-15-135	ACH-15-135
Species:	Wistar Han Rat	Wistar Han Rat	Wistar Han Rat	Wistar Han Rat
Sex(M/F)/Number of animals:	M/5	M/5	M/5	M/5
Feeding condition:	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle/Formulation:	PEG400:H_2O (80:20, w:w)	PEG400:H_2O (80:20, w:w)	PEG400:H2O (80:20, w:w)	PEG400:H2O (80:20, w:w)
Method of Administration:	Oral gavage	Intraduodenum	Intraileum	Intracolon
Dose (mg/kg):	20	20	20	20
Analyte:	Danicopan	Danicopan	Danicopan	Danicopan
Assay:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
C_{max} (ng/mL)	2700 ± 864	3420 ± 470	1450 ± 171	223 ± 83.8
T_{max} (h) [median and range][a]	0.5 (0.5 - 1)	0.5 (0.25 - 1)	2 (1 - 3)	0.25 (0.25 - 2)
$AUC_{0\text{-}last}$ (h×ng/mL)	7520 ± 1680	8690 ± 658	7710 ± 1820	919 ± 553
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h×ng/mL)	7690 ± 1580	8790 ± 671	8160 ± 1110	1110 ± 523
MRT (h)	2.41 ± 0.627	1.93 ± 0.144	4.83 ± 0.961	7.54 ± 4.92
$t_{½}$ (h)	1.16 ± 0.526	1.13 ± 0.049	2.75 ± 1.48	6.56 ± 2.87

Note: [a] T_{max} are median and range, all others are mean ± standard deviation
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; MRT = mean residence time; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time taken to reach maximum concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; w:w = weight:weight

3.5 単回経口投与（ウサギ）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)				
Study No.	ACH-15-161	ACH-15-161	ACH-15-161	ACH-15-161
Species	New Zealand White Rabbit	New Zealand White Rabbit	New Zealand White Rabbit	New Zealand White Rabbit
Sex(M/F)/number of animals:	F/3	F/3	F/3	F/2
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed	Fed
Vehicle/formulation:	Solution: Capmul MCM EP:Propylene glycol:Vitamin E TPGS (89:5.5:5.5 ,w:w:w)	Solution: Capmul MCM EP:Propylene glycol:Vitamin E TPGS (89:5.5:5.5 ,w:w:w)	Suspension: 0.5% HPMC with 0.1% Tween 80 (v/v)	Suspension: 0.5% HPMC with 0.1% Tween 80 (v/v)
Method of administration:	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage
Dose (mg/kg):	250	500	500	1000
Analyte:	Danicopan	Danicopan	Danicopan	Danicopan
Assay:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
T_{max}[a] (h)	4 (3 – 6)	6 (6 – 8)	1 (1 - 4)	5 (4 - 6)
C_{max} (ng/mL)	6,780 ± 1,660	8950 ± 1210	16,100 ± 2,720	21,600[b]
$AUC_{0\text{-}last}$ (h×ng /mL)	59,800 ± 20,300	109000 ± 15500	153,000 ± 31,600	329,000[b]

Note: [a] T_{max} are median and range; all others are mean ± standard deviation
[b] No standard deviation because n = 2

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; MRT = mean residence time ; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time taken to reach maximum concentration; v/v = volume by volume; w:w = weight:weight

3.6 単回経口投与（イヌ）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)						
Study No.	ACH-15-036	ACH-15-036	ACH-15-074	ACH-15-074	ACH-15-074	ACH-15-074
Species	Beagle Dog	Beagle Dog	Beagle Dog	Beagle Dog	Beagle Dog	Beagle Dog
Sex(M/F)/Number of animals:	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3
Feeding condition:	Fasted	Fasted	Fed	Fasted	Fed	Fed
Vehicle/formulation:	PEG 400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w)	PEG 400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w)	PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5; w:w:w)	PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5; w:w:w)	PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5; w:w:w)	PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5; w:w:w)
Method of administration:	Oral gavage	Oral gavage[a]	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage
Dose (mg/kg):	20	20	50	250	250	375
Analyte:	Danicopan	Danicopan	Danicopan	Danicopan	Danicopan	Danicopan
Assay:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
C_{max} (ng/mL)	642 ± 320	569 ± 244	3,440 ± 1,420	19,800 ± 6,790	13,200 ± 1,250	18,700 ± 1,050
T_{max} [b] (h)	1 (1 – 4)	0.5 (0.25 – 1)	0.5 (0.25 – 1)	1 (0.5 – 1)	1 (1 – 2)	1, (1 – 2)
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	3,020 ± 3,000	2,560 ± 1,540	20,900 ± 4,190	75,800 ± 13,900	97,800 ± 19,500	181,000 ± 20,200
AUC_{0-inf} (h×ng/mL)	3,050 ± 3010	2,600 ± 1,530	ND	ND	ND	ND
MRT (h)	3.26 ± 1.48	4.56 ± 0.901	ND	ND	ND	ND
$t_{½}$ (h)	1.96 ± 0.065	2.54 ± 0.632	ND	ND	ND	ND
Bioavailability (%)	15.8 ± 15.6	13.4 ± 7.94	ND	ND	ND	ND

Note: Additional PK studies were run towards development of a clinical formulation: ACH-15-039; ACH-15-060; ACH-15-074; ACH-15-104; ACH-15-117; ACH-15- 137; ACH-16-001; ACH-16-005; ACH-16-011; ACH-16-017; ACH-16-031; ACH-17-023, ACH-18-033

[a] Co-administered with 10 mg/kg ritonavir.

[b] T_{max} are median and range; all others are mean ± standard deviation

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC-MS= liquid chromatography–mass spectrometry; M = male; MRT = mean residence time; ND = not determined; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time taken to reach maximum concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; w:w = weight:weight

3.7 単回経口投与（サル）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)						
Study No.	ACH-15-040	ACH-15-040	ACH-15-107	ACH-15-107	ACH-15-107	ACH-15-107
Species	Cyno Monkey	Cyno Monkey	Cyno Monkey	Cyno Monkey	Cyno Monkey	Cyno Monkey
Sex(M/F)/number of animals:	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3
Feeding condition:	Fasted	Fasted	Fed	Fed	Fed	Fed
Vehicle/formulation:	PEG400:H_2O (70:30, w:w)	PEG400:H_2O (70:30, w:w)	Peg400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w)	Peg400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5. w:w:w)	Peg400:Labrasol:Propylene Glycol (84:10.5:5.5,w:w:w)	Capmul MCM:EP Labrasol:Propylene Glycol (84:10.5:5.5,w:w:w)
Method of administration:	Oral Gavage	Oral Gavage	Oral Gavage	Oral Gavage	Oral Gavage	Oral Gavage
Dose (mg/kg):	50	400 (200 bid)	75	75	75	75
Analyte:	Danicopan	Danicopan	Danicopan	Danicopan	Danicopan	Danicopan
Assay:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
C_{max} (ng/mL)	1,740 ± 291	2,210 ± 869	2,430 ± 1,750	2,590 ± 2,110	1120 ± 779	826 ± 697
T_{max}[a] (h)	2 (1 – 2)	1 (1 – 4)	4 (1 − 6)	1 (1 − 4)	3 (1 − 6)	4.5 (1 − 6)
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	7,240 ± 1,820	48,300 ± 19,100	11,400 ± 5,470	11,100 ± 4,510	4,710 ± 1,750	6,170 ± 4,453
AUC_{0-inf} (h×ng/mL)	7,280 ± 1,810	50,500 ± 18,000	ND	ND	ND	ND
MRT (h)	4.65 ± 0.971	NR	ND	ND	ND	ND
$t_{½}$ (h)	3.38 ± 0.190	4.29 ± 1.19	ND	ND	ND	ND
Bioavailability (%)	26.6 ± 6.63	23.1 ± 8.21	ND	ND	ND	ND

Note: [a] T_{max} are median and range; all others are mean ± standard deviation

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; Cyno = cynomolgus; F = female; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; Kolliphor RH 40 = polyoxyl 40 hydrogenated castor oil; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; MRT = mean residence time; ND = not determined; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time taken to reach maximum concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; w:w = weight:weight

4　薬物動態試験：反復投与

4.1　28 日間反復経口投与（マウス）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)								
Study No. ACH-17-107								
Species	rasH2 mouse							
Sex(M/F)/number of animals:	M/F N=10 animals/group/sex							
Feeding condition:	Fed							
Vehicle/formulation:	0.5% HPMC (4000 mPa) (w:w) with 0.1% Tween 80 (w:v)							
Method of administration:	Oral gavage							
Analyte	Danicopan							
Assay	LC/MS/MS							
Dose (mg/kg/day):	250		500		750		1000	
Day	28	28	28	28	28	28	28	28
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
T_{max} (h)	1	4	4	4	8	8	8	2
C_{max} (ng/mL)	14600 ± 3120	35100 ± 14200	23100 ± 5660	38900 ± 10800	32300 ± 936	59700 ± 5140	33000 ± 5330	47000 ± 6170
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	78200	236000	181000	408000	268000	577000	514000	725000

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time taken to reach maximum concentration

4.2　26 週間反復経口投与（マウス）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)						
Study No. ACH-17-164						
Species	rasH2 mouse					
Sex(M/F)/number of animals:	M/F N=15 animals/dose/sex					
Feeding condition:	Fed					
Vehicle/formulation:	0.5% HPMC (w/v)/with 0.1% Tween 80 (v/v) in deionized water					
Method of administration:	Oral					
Analyte	Danicopan					
Assay	LC/MS/MS					
Dose (mg/kg/day):	250		750		1500	
Day	182	182	182	182	182	182
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female
T_{max} (h)	1	1	1	8	8	8
C_{max} (ng/mL)	15700	30400	22100	41800	26800	55700
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	101000	357000	275000	608000	402000	810000

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time taken to reach maximum concentration

4.3　28 日間反復経口投与（ラット）

Test Article: Danicopan (ALXN2040; ACH-0144471)						
a Study No. ACH-15-041						
Species	Wistar Han Rat					
Sex(M/F)/number of animals:	M / N=6 rats /group, three timepoints/rat/TK occasion					
Feeding condition:	Fed					
Vehicle/formulation:	PEG 400: Kolliphor HS15 (90:10, w:w)					
Method of administration:	Oral gavage					
Analyte	Danicopan					
Assay	LC/MS/MS					
Dose (mg/kg/day):	100 (50 BID)		200 (100 BID)		700 (350 BID)	
Day	1	14	1	14	1	14
Sex	Male	Male	Male	Male	Male	Male
T_{max} (h)	1	1	6	3	6	3
C_{max} (ng/mL)	4660	5450	9700	9030	16900	17400
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	82400	64400	212000	134000	371000	186000

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time taken to reach maximum concentration; w:w = weight:weight

4.4　28 日間反復経口投与（ラット）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)												
Study No. ACH-15-071												
Species	Wistar Han Rat											
Sex(M/F)/number of animals:	M & F / N=9 rats/sex/group, three timepoints/rat/TK occasion											
Feeding condition:	Fed											
Vehicle/formulation:	PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w)											
Method of administration:	Oral gavage											
Analyte	Danicopan											
Assay	LC/MS/MS											
Dose (mg/kg/day):	200 (100 BID)				500 (250 BID)				1000 (500 BID)			
Day	1		28		1		28		1		28	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
T_{max} (h)	16	13	16	1	6	13	3	1	13	13	3	13
C_{max} (ng/mL)	7,910	14,600	10,300	19,500	17,900	20,500	16,200	21,900	20,200	26,200	16,900	22,400
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	116,000	224,000	97,200	160,000	268,000	266,000	144,000	188,000	312,000	428,000	183,000	273,000

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PEG = polyethylene glycol; TK = toxicokinetic(s); T_{max} = time taken to reach maximum concentration; w:w = weight:weight

4.5　13 週間反復経口投与（ラット）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)												
Study No. ACH-16-002												
Species	Wistar Han Rat											
Sex(M/F)/number of animals:	M & F / N=9 rats/sex/group, three timepoints/rat/TK occasion											
Feeding condition:	Fed											
Vehicle/formulation:	PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w)											
Method of administration:	Oral gavage											
Analyte	Danicopan											
Assay	LC/MS/MS											
Dose (mg/kg/day):	200 (100 BID)				500 (250 BID)				1000 (500 BID)			
Day	1		91		1		91		1		91	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
T_{max} (h)	13	15	15	15	13	13	15	15	15	13	3	3
C_{max} (ng/mL)	12,100	21,600	14,100	24,600	20,700	30,800	15,700	26,000	25,000	31,500	14,900	27,800
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	165,000	302,000	144,000	226,000	272,000	361,000	164,000	262,000	282,000	412,000	147,000	279,000

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PEG = polyethylene glycol; TK = toxicokinetic(s); T_{max} = time taken to reach maximum concentration; w:w = weight:weight

4.6　6ヵ月間反復経口投与（ラット）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)												
Study No. ACH-16-020												
Species	Wistar Han Rat											
Sex(M/F)/number of animals:	M & F / N=3/timepoint/sex/group, nine timepoints/rat/TK occasion											
Feeding condition:	Fed											
Vehicle/formulation:	PEG400:Kolliphor HS15 (90:10, w:w)											
Method of administration:	Oral gavage											
Analyte	Danicopan											
Assay	LC/MS/MS											
Dose (mg/kg/day):	200 (100 BID)				500 (250 BID)				1000 (500 BID)			
Day	1		182		1		182		1		182	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
T_{max} (h)	15	13	3	13	13	13	15	15	15	3	15	3
C_{max} (ng/mL)	12,800	23,300	13,800	21,500	15,200	22,200	26,800	30,300	26,500	27,200	23.600	33,500
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	139,000	269,000	149,000	224,000	217,000	324,000	212,000	321,000	334,000	376,000	193,000	346,000

Placeholder Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PEG = polyethylene glycol; TK = toxicokinetic(s); T_{max} = time taken to reach maximum concentration; w:w = weight:weight

4.7　104 週間反復経口投与（ラット）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)												
Study No. ACH-17-158												
Species	Wistar Han Rat											
Sex(M/F)/number of animals:	M/F N=9 animals/dose/sex											
Feeding condition:	Fed											
Vehicle/Formulation:	90:10 (w:w) PEG400:Kolliphor HS 15											
Method of administration:	Oral gavage											
Analyte	Danicopan											
Assay	LC/MS/MS											
Dose (mg/kg/day):	5				50				500			
Day	1		181		1		181		1		181	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
T_{max} (h)	1	1	1	11	11	13	11	11	11	11	3	13
C_{max} (ng/mL)	192	367	256	645	2690	4030	3530	6760	17500	22300	16700	22400
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	1270	3410	1760	4640	18100	36100	32600	54800	224000	264000	158000	239000

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time taken to reach maximum concentration; w:w = weight:weight

4.8　反復経口投与（妊娠ラット）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)						
Study No. ACH-16-050						
Species	Wistar Han Rat					
Sex(M/F)/number of animals:	F / N=8 rats /group, 8 timepoints/rat/TK occasion					
Feeding condition:	Fed					
Vehicle/formulation:	PEG400: Kolliphor HS15 (90:10; w:w)					
Method of administration:	Oral, Twice daily					
Analyte	Danicopan					
Assay	LC/MS/MS					
Dose (mg/kg/day):[a]	200 (100 BID)		500 (250 BID)		1000 (500 BID)	
Day	Gest. Day 6	Gest. Day 17	Gest. Day 6	Gest. Day 17	Gest. Day 6	Gest. Day 17
T_{max} (h)	6	13	6	3	13	15
C_{max} (ng/mL)	16,200	16,400	19,500	23,400	26,800	24,600
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	234,000	204,000	280,000	259,000	354,000	292,000
Accumulation ratio[b]	NA	0.87	NA	0.93	NA	0.82

Note: [a] Doses of 100, 250, and 500 mg/kg BID were administered approximately 12 hours apart.
[b] Accumulation Ratio was calculated using the AUC_{0-24} Gestation Day 17/AUC_{0-24} Gestation Day 6
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; NA =not available; PEG = polyethylene glycol; TK = toxicokinetic(s); T_{max} = time taken to reach maximum concentration; w:w = weight:weight

4.9　反復経口投与（妊娠ラット）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)						
Study No. ACH-15-163						
Species	New Zealand White Rabbits					
Sex (M/F)/number of animals:	F / N=4 rabbits /group, 6 timepoints/rabbit/TK occasion					
Feeding condition:	Fed					
Vehicle/formulation:	0.5% HPMC:0.1% Tween 80 (w:v)					
Method of administration:	Oral, Once daily					
Analyte	Danicopan					
Assay	LC/MS/MS					
Dose (mg/kg/day):	200		500		1000	
Day	Gest. Day 7	Gest. Day 20	Gest. Day 7	Gest. Day 20	Gest. Day 7	Gest. Day 20
T_{max} (h)	1.5	1.5	3.5	6.0	3.5	4.0
C_{max} (ng/mL)	9,770	12,800	14,700	12,500	14,800	15,800
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	54,800	94,500	147,000	184,000	172,000	233,000
Accumulation ratio[a]	NA	1.9	NA	1.3	NA	1.5

Note: N = 4

[a]Accumulation Ratio was calculated using AUC_{0-24} GD 20/AUC_{0-24} GD 7

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; LC-MS= liquid chromatography–mass spectrometry; M = male; NA =not applicable; TK = toxicokinetic(s); T_{max} = time taken to reach maximum concentration; w:v = weight:volume

4.10 反復経口投与（妊娠ウサギ）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)						
Study No. ACH-15-162						
Species	New Zealand White Rabbits					
Sex (M/F)/number of animals:	F / N=6 rabbits /group, 7timepoints/rabbit/TK occasion					
Feeding condition:	Fed					
Vehicle/formulation:	0.5% HPMC:0.1% Tween 80 (w:v)					
Method of administration:	Oral, Once Daily					
Analyte	Danicopan					
Assay	LC/MS/MS					
Dose (mg/kg/day):	200		500		1000	
Day	Gest. Day 7	Gest. Day 20	Gest. Day 7	Gest. Day 20	Gest. Day 7	Gest. Day 20
T_{max} (h)	2	2	2	4	3	4
C_{max} (ng/mL)	8,820	11,500	14,300	13,900	13,800	11,800
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	59,600	86,500	110,000	148,000	175,000	191,000

Note: All values are means except T_{max} which is median
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; ; TK = toxicokinetic(s); T_{max} = time taken to reach maximum concentration; w:v = weight:volume

4.11 反復経口投与（雄性ウサギ及び妊娠ウサギ）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)												
Study No. ACH-16-006												
Species	New Zealand White Rabbits											
Sex(M/F)/number of animals:	M & F / N=4 rabbits sex/group, 6 timepoints/rabbit/TK occasion											
Feeding condition:	Fed											
Vehicle/formulation:	0.5% HPMC:0.1% Tween 80 (w:v)											
Method of administration:	Oral, Once Daily											
Analyte	Danicopan											
Assay	LC/MS/MS											
Dose (mg/kg/day):	125				250				500			
Sex	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
Day	0	27	0	Gest. Day 7	0	27	0	Gest. Day 7	0	27	0	Gest. Day 7
T_{max} (h)	1	1	1.5	2†[2]	1.5	1.5	1	2	4	2	4	4
C_{max} (ng/mL)	6,710	8,880	6,690	8,870†[2]	10,300	10,000	10,500	11,600	13,300	15,300	12,400	12,000
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	31,100	38,000	32,800	52,000†[2]	73,500	75,600	63,700	92,800	149,000	120,000	120,000	144,000
Accumulation ratio	NA	1.4†[3]	NA	1.2†[2]	NA	1.0	NA	1.5	NA	0.88†[3]	NA	1.2

Note: N = 4, except where designated with †[N]

[a] Accumulation Ratio was calculated using the AUC_{0-24} Study Day 27/AUC_{0-24} Study Day 0 for males and AUC_{0-24} GD 7/AUC_{0-24} Study Day 0 for females

[b] For T_{max}, median is shown instead of mean

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; GD = gestational day; F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; NA =not applicable; TK = toxicokinetic(s); T_{max} = time taken to reach maximum concentration; w:v = weight:volume

4.12　3～5 日間反復経口投与（イヌ）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)								
Study No. ACH-15-056								
Species	Beagle Dog							
Sex(M/F)/number of animals:	F / N=3 dogs/sex/group, 8 timepoints/dog/TK occasion							
Feeding condition:	Fed							
Vehicle/formulation:	Phase A vehicle: PEG 400: Water (80:20, w:w) and Phase B vehicle: PEG 400.							
Method of administration:	Oral gavage							
Analyte	Danicopan							
Assay	LC/MS/MS							
Dose (mg/kg/day):	50 (50 BID)		250 (100 BID)		750 (375 BID)		750 (375 BID)	
Study Phase[a]	A		A		A		B	
Day	1	3	1	3	1	3	1	5
Sex	Female	Female	Female	Female	Female	Female	Female	Female
C_{max} (ng/mL)	NA	2,650	NA	7,020	NA	2,850	14,400	18,600
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	NA	29,000	NA	72,600	NA	24,600	137,000	169,000

Note: [a] Only Day 3 samples available for Phase A, and Days 1 and 5 samples available for Phase B.

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID= twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; NA = not available; PEG = polyethylene glycol; TK = toxicokinetic(s); w:w = weight:weight

4.13　14 日間反復経口投与（イヌ）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)												
Study No. ACH-15-073												
Species		Beagle Dog										
Sex(M/F)/number of animals:		M & F / 4 - 6 per group										
Feeding condition:		Fed										
Vehicle/formulation:		PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)										
Method of administration:		Oral gavage										
Analyte		Danicopan										
Assay		LC/MS/MS										
Dose (mg/kg/day):		100 (50 BID)				500 (250 BID)				1000 (500 BID)			
Day		1		14		1		14		1		14	
Sex		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
T_{max} (h)	Median	13	7	13	1	13	7	7	7	13	13	13	7
	Range	1 - 13	1 - 13	1 - 13	1 - 13	1 - 13	1 - 13	1 - 13	1 - 13	13 – 16	1 – 16	3 - 13	1 - 13
C_{max} (ng/mL)	Mean	7,510	7,860	7,910	8,040	18,500	17,100	24,400	21,000	19,400	19,000	22,100	24100
	SD	1,720	1,510	1,650	1,670	2,750	811	3,000	2,530	2,830	3250	3,310	1650
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	Mean	53,400	57,100	62,100	55,000	189,000	199,000	196,000	206,000	226,000	260000	279,000	270000
	SD	12,300	7,300	10,200	7,360	46,600	10,700	31,900	16,400	42,300	66600	49,300	30600

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID= twice daily; Cmax = maximum observed concentration; F = female; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; NA =not available; PEG = polyethylene glycol; SD = standard deviation; w:w = weight:weight

4.14 13 週間反復経口投与（イヌ）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)																	
Study No. ACH-15-160																	
Species		Beagle Dog															
Sex (M/F)/number of animals:		M & F / 4 - 6 per group															
Feeding condition:		Fed															
Vehicle/formulation:		PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)															
Method of administration:		Oral gavage															
Analyte		Danicopan															
Assay		LC/MS/MS															
Dose (mg/kg/day):		100 (50 BID)				250 (125 BID)				500 (250 BID)				1000 (500 BID)			
Day		1		91		1		91		1		91		1		14/15[a]	
Sex		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
T_{max} (h)	Median	13	7	7	13	7	7	13	13	1	7	13	6	13	13	13	13
	Range	1 - 13	1 - 13	1 - 13	1 - 13	1 - 13	1 - 13	1 - 13	13 - 13	1 - 1	1 - 13	1 - 13	1 - 13	1 - 16	13 - 13	1 - 16	1 - 13
C_{max} (ng/mL)	Mean	5370	5660	7410	7170	14200	10500	14700	12700	15200	15600	17600	15500	18300	20700	22700	23300
	SD	497	729	397	836	1190	735	2780	2690	998	2290	1830	3310	2140	3940	3930	1700
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	Mean	474000	37900	644000	49400	122000	88000	146000	130000	168000	151000	199000	182000	236000	208000	252000	259000
	SD	4220	4990	5100	2,680	29800	17600	28200	37400	23600	16200	21800	6000	46200	40800	63300	30200

Note: [a] 1000 mg/kg dose group did not complete the full 91 days, last TK analysis for males was at Day 15, last TK analysis for females was at Day 14

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID= twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; Kolliphor RH 40 = Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PEG = polyethylene glycol; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s); T_{max} = time taken to reach maximum concentration; w:w = weight:weight

4.15 13 週間反復経口投与（イヌ）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)									
Study No. ACH-16-038									
Species		Beagle Dog							
Sex (M/F)/number of animals:		M & F / 4 - 6 per group							
Feeding condition:		Fed							
Vehicle/formulation:		PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)							
Method of administration:		Oral gavage							
Analyte		Danicopan							
Assay		LC/MS/MS							
Dose (mg/kg/day):		150 (75 BID)				250 (125 BID)			
Day		1		90		1		90	
Sex		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
T_{max} (h)	Median	13	13	1	7	13	13	7	13
	Range	13 - 13	13 - 13	1 - 13	1 - 13	13 - 13	13 - 13	1 - 16	13 - 13
C_{max} (ng/mL)	Mean	9,700	11,800	12,600	12,700	11,000	14,600	14,300	13,700
	SD	2,580	1,400	4,710	3,550	1,820	3,350	3,050	3,130
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	Mean	58,800	73,200	70,900	81,200	98,400	97,500	102,000	100,000
	SD	5,330	8,260	16,800	8,200	19,300	19,500	25,200	20,400

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID= twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; Kolliphor RH 40 = Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PEG = polyethylene glycol; SD = standard deviation; T_{max} = time taken to reach maximum concentration; w:w = weight:weight

4.16　39 週間反復経口投与後 13 週間回復期間（イヌ）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)								
Study No. ACH-16-057								
Species	Beagle Dog							
Feeding condition:	Fed							
Vehicle/Formulation:	PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)							
Method of Administration:	Oral gavage							
Analyte	Danicopan							
Assay	LC/MS/MS							
Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		35		75		150	
Number of Animals/Sex/Group	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Main: Recovery	4 2	4 2	4 0	4 0	4 0	4 0	4 2	4 2
Day 1								
$AUC_{0\text{-}24}$ (h×ng/mL)	0	0	14300	11200	34900	33000	78500	69300
C_{max} (ng/mL)	0	0	1960	1770	4440	4660	9930	9990
Day 91								
$AUC_{0\text{-}24}$ (h×ng/mL)	0	0	17800	15800	43300	40200	98300	78400
C_{max} (ng/mL)	0	0	2180	2930	5450	5710	12000	13500
Day 273								
$AUC_{0\text{-}24}$ (h×ng/mL)	0	0	18400	17100	48100	51000	88600	81600
C_{max} (ng/mL)	0	0	2740	3210	6400	8330	10100	12300

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; Kolliphor RH 40 = Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PEG = polyethylene glycol; w:w = weight:weight

4.17　13 週間反復経口投与（イヌ）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)								
Study No. ACH-17-153								
Species	Beagle Dog							
Vehicle/formulation:	0.5% hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) with 0.1% Tween 80							
Method of administration:	Oral gavage							
Analyte	Danicopan							
Assay	LC/MS/MS							
Tolerability phase								
Dose (mg/kg/day):	100		250		500		750	1000
Number of animals/sex/group	Male	Male	Male	Female	Male	Male	Male	Male
	1001	1002	2001	2501	3001	3002	4001	5001
First day of dosing								
C_{max} (ng/mL)	3950	5140	10700	5730	7680	8350	5830	7150
T_{max} (h)	1	1	1	1	1	1	1	4
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	8690	16100	46400	12900	51800	56900	30500	61900
Mean AUC_{0-24} (h×ng/mL)	12400		29650		54350		30500	61900
Last day of dosing								
C_{max} (ng/mL)	8160	5340	7750	7210	10600	10700	11600	13100
T_{max} (h)	1	1	1	2	1	1	1	4
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	31100	26900	42200	31400	70600	35500	98500	108000
Mean AUC_{0-24} (h×ng/mL)	29000		36800		53050		98500	108000

Note: [a] T_{max} are median and range; all others are mean ± standard deviation

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; LC/MS/MS= liquid chromatography with tandem mass spectrometry; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time taken to reach maximum concentration;

4.18　5 日間反復経口投与（サル）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)		
Study No. ACH-15-107		
Species	Cynomolgus Monkey	
Sex (M/F)/number of animals:	M /N=3 per group	
Feeding condition:	Fed	
Vehicle/formulation:	Peg400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5, w:w:w)	
Method of administration:	Oral gavage	
Analyte	Danicopan	
Assay	LC/MS/MS	
Dose (mg/kg/day):	150 (75 BID)	
Day	1	5
T_{max} (h)	1 (1 − 13)	1 (1− 3)
C_{max} (ng/mL)	1,820 ± 711	2,280 ± 1,380
AUC_{0-24} (h×ng/mL)	13,800 ± 6,850	15,900 ± 7,470

Note: [1] Median ± range
[2] Mean ± standard deviation
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; Kolliphor RH 40 = polyoxyl 40 hydrogenated castor oil; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time taken to reach maximum concentration; w:w = weight:weight

5 薬物動態試験：分布

5.1 組織分布（ラット、経口投与）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)											
Study No. ACH-15-150											
Species: Long-Evans Rat											
Sex (M/F)/number of animals: M/10											
Feeding condition: Fasted											
Vehicle/formulation: PEG400: 0.9% saline: DMSO (60:36.3:3.73, v/v/v)											
Method of administration: Oral											
Dose (mg/kg): 20 mg/kg											
Analyte: ^{14}C-danicopan											
Assay: whole-body autoradiography											
		Tissue Concentration (µg equiv/g tissue)									
Tissues Type	Tissue	Rat #1	Rat #2	Rat #3	Rat #4	Rat #5	Rat #6	Rat #7	Rat #8	Rat #9	Rat #10
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	72 h	168 h	336 h	504 h	672 h
Vascular/ Lymphatic	Plasma	6.429	4.192	2.802	0.241	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Blood (cardiac)	5.284	3.485	2.149	0.184	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Bone Marrow	6.632	4.168	2.411	0.161	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Lymph Node	5.868	3.981	2.168	0.138	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Spleen	7.181	4.768	2.644	0.260	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Thymus	5.277	3.190	1.929	0.139	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Excretory/ Metabolic	Bile (in duct)	232.380	113.437	141.652	27.109	0.595	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Kidney (cortex)	27.994	16.630	9.839	0.864	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Kidney (medulla)	17.320	16.773	5.677	0.362	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Liver	52.030	23.703	18.860	3.692	0.901	0.470	0.116	BLQ	BLQ	BLQ
	Urinary Bladder	54.184	8.255	6.286	0.654	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Urinary Bladder (contents)	51.068	45.829	66.242	7.899	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Central Nervous System	Brain (cerebellum)	0.184	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Brain (cerebrum)	0.151	0.117	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Brain (medulla)	0.147	0.137	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Spinal Cord	0.199	0.117	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Endocrine	Adrenal Gland (cortex)	33.485	16.198	11.842	0.546	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Adrenal Gland (medulla)	32.144	7.511	7.521	0.414	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pituitary Gland	9.460	6.246	3.085	0.302	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Thyroid	10.634	7.156	3.922	0.466	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Secretory	Harderian Gland	11.098	7.042	4.037	0.325	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mammary Gland Region	15.260	7.966	5.464	0.214	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pancreas	11.768	6.184	3.985	0.313	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Salivary Gland	17.005	10.565	7.887	0.475	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fatty	Adipose (brown)	18.002	9.576	6.111	0.358	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

	Adipose (white)	21.136	15.106	6.099	0.363	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Dermal	Skin (non-pigmented)	7.994	4.223	3.272	0.144	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Skin (pigmented)	11.395	4.394	6.371	5.948	2.947	2.122	0.722	0.573	0.462	0.341
Reproductive	Epididymis	3.017	2.078	1.035	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Prostate	4.467	4.345	2.075	0.165	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Seminal vesicle	4.047	4.004	2.961	1.028	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Testis	0.863	0.589	0.477	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skeletal/Muscular	Bone (femur)	0.551	0.226	0.169	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Heart	10.214	6.518	3.498	0.269	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Skeletal Muscle	5.709	3.257	2.045	0.147	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Respiratory	Lung	8.901	5.090	2.674	0.228	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Alimentary Canal	Cecum	10.256	11.623	6.994	6.735	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Cecum (contents)	9.819	185.776	250.358	342.082	20.722	0.308	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Esophagus	7.928	3.767	2.595	0.204	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Large Intestine	6.484	5.163	2.662	7.548	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Large Intestine(contents)	4.105	13.971	18.263	678.208	39.426	0.471	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Small Intestine	77.855	13.804	6.441	2.145	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Small Intestine (contents)	574.887	412.501	649.752	59.592	1.050	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Stomach (gastric mucosa)	374.540	228.409	4.643	1.697	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Stomach (contents)	517.952	834.430	447.999	BLQ	2.711	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Ocular	Eye (lens)	0.302	0.232	0.181	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Eye (uvea)	24.298	24.615	32.028	19.123	6.149	5.522	2.840	1.558	1.432	1.040

Note: Additional Information: Tissue Distribution was evaluated via Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Long-Evans and Wistar Han Rats Following a Single Oral or Intravenous Administration of [^{14}C]danicopan and an Estimation of Human Radiation Dosimetry was determined
LLOQ is 0.105 µg equivalent / g tissue; ULOQ is 4404.612 µg equivalent / g tissue
Abbreviations: BLQBLQ = below the limit of quantitation; DMSO =- dimethyl sulfoxide; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; PEG = polyethylene glycol; ULOQ = upper limit of quantitation; v/v = volume by volume

5.2 組織分布（有色ラット及び非有色ラット、経口投与、静脈内投与）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)					
Study No. ACH-15-150					
Species: Long-Evans Rat (group 2) and Wistar Han Rats (group 3)					
Sex (M/F)/number of animals: Group 2: M/1; Group 3: M/3					
Feeding condition: Fasted					
Vehicle/formulation: PEG400: 0.9% saline: DMSO (60:36.3:3.73, v/v/v)					
Method of administration: Group 2 IV; Group 3 Oral					
Dose (mg/kg): IV 5 mg/kg; PO 20 mg/kg					
Analyte: ^{14}C-danicopan					
Assay: whole-body autoradiography					
		Tissue Concentration (µg equiv/g tissue)			
Tissues Type	Tissue	Group 2	Group 3		
		Rat # 11	Rat #12	Rat #13	Rat #14
		0.083 h	1 h	24 h	168 h
Vascular/ Lymphatic	Blood (cardiac)	4.099	2.769	BLQ	BLQ
	Bone Marrow	7.139	4.090	BLQ	BLQ
	Lymph Node	5.281	3.597	BLQ	BLQ
	Spleen	7.725	4.139	BLQ	BLQ
	Thymus	4.648	3.587	BLQ	BLQ
Excretory/ Metabolic	Bile (in duct)	147.531	86.338	0.908	BLQ
	Kidney (cortex)	14.753	12.819	BLQ	BLQ
	Kidney (medulla)	13.404	9.325	BLQ	BLQ
	Liver	27.285	23.466	1.173	0.117
	Urinary Bladder	3.247	4.845	BLQ	BLQ
	Urinary Bladder (contents)	BLQ	43.676	0.373	BLQ
Central Nervous System	Brain (cerebellum)	0.143	BLQ	BLQ	BLQ
	Brain (cerebrum)	0.148	0.107	BLQ	BLQ
	Brain (medulla)	0.107	0.148	BLQ	BLQ
	Spinal Cord	0.120	0.188	BLQ	BLQ
Endocrine	Adrenal Gland (cortex)	30.830	20.108	BLQ	BLQ
	Adrenal Gland (medulla)	22.536	9.728	BLQ	BLQ
	Pituitary Gland	10.439	5.214	BLQ	BLQ
	Thyroid	9.043	6.631	BLQ	BLQ
Secretory	Harderian Gland	6.500	7.568	BLQ	BLQ
	Mammary Gland Region	3.249	6.216	BLQ	BLQ
	Pancreas	12.110	5.648	BLQ	BLQ
	Salivary Gland	12.893	7.263	BLQ	BLQ
			NI		
Fatty	Adipose (brown)	3.696	10.308	BLQ	BLQ
	Adipose (white)	2.177	13.019	BLQ	BLQ

Dermal	Skin (non-pigmented)	1.981	2.974	0.603	BLQ
	Skin (pigmented)	2.209	NI	NI	NI
Reproductive	Epididymis	0.683	1.275	BLQ	BLQ
	Prostate	2.326	4.462	BLQ	BLQ
	Seminal vesicle	0.147	2.957	BLQ	BLQ
	Testis	0.240	0.423	BLQ	BLQ
Skeletal/Muscular	Bone (femur)	0.716	0.372	BLQ	BLQ
	Heart	7.894	5.281	BLQ	BLQ
	Skeletal Muscle	4.983	3.454	BLQ	BLQ
Respiratory	Lung	6.764	4.432	BLQ	BLQ
Alimentary Canal	Cecum	11.190	6.162	0.231	BLQ
	Cecum (contents)	BLQ	4.049	19.012	BLQ
	Esophagus	4.318	4.333	BLQ	BLQ
	Large Intestine	5.449	2.889	BLQ	BLQ
	Large Intestine(contents)	BLQ	1.642	37.730	BLQ
	Small Intestine	15.817	6.590	0.422	BLQ
	Small Intestine (contents)	50.688	581.594	11.370	BLQ
	Stomach (gastric mucosa)	12.794	12.623	0.467	BLQ
	Stomach (contents)	0.227	932.472	32.480	BLQ
Ocular	Eye (lens)	BLQ	0.269	BLQ	BLQ
	Eye (uvea)	9.338	1.676	BLQ	BLQ

Note: Additional Information**:** Tissue Distribution was evaluated via Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Long-Evans and Wistar Han Rats Following a Single Oral or Intravenous Administration of [^{14}C]danicopan and an Estimation of Human Radiation Dosimetry was determined,
LLOQ is 0.105 µg equivalent / g tissue; ULOQ is 4404.612 µg equivalent / g tissue
Abbreviations: BLQBLQ = below the limit of quantitation; DMSO = dimethyl sulfoxide; IV = intravenous; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; NI = Not identified; PEG = polyethylene glycol; PO = oral; ULOQ = upper limit of quantitation; v/v = volume by volume

5.3 組織中薬物動態（ラット、経口投与）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)										
Study No. ACH-15-150										
Species: Long-Evans Rat										
Sex (M/F)/number of animals: M/10										
Feeding condition: Fasted										
Vehicle/formulation: PEG400: 0.9% saline: DMSO (60:36.3:3.73, v/v/v)										
Method of administration: Oral										
Dose (mg/kg): 20 mg/kg										
Analyte: ^{14}C-danicopan										
Assay: whole-body autoradiography										
Organ/Tissue	Rat Pharmacokinetic Parameters							Radiation Exposure		
	C_{max} (µg equiv/g)	$t_{½}$ (h)	No. of points in $t_{½}$	r^2	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-inf(obs)}}$ (µg equiv×h/g)	AUC (µCi×h/g)	D_{Rat} (rem)	D_{Man} (mrem)	D_{Man} (mSv)
Adipose (brown)	18.002	1.2	3	0.96	1	52.042	0.258	0.027	1.193	0.012
Adipose (white)	21.136	1.1	3	0.99	1	63.391	0.313	0.033	1.445	0.014
Adrenal Gland (cortex)	33.485	1.2	3	0.94	1	95.319	0.47	0.049	2.172	0.022
Adrenal Gland (medulla)	32.144	1.3	3	0.89	1	67.601	0.334	0.035	1.542	0.015
Bile (in duct)	232.38	2.6	3	0.99	1	1105.598	5.322	0.559	24.573	0.246
Blood (cardiac)	5.284	1.4	3	0.97	1	17.689	0.09	0.009	0.413	0.004
Bone (femur) [a,b]	0.551	4.8	2	1	1	2.222	0.011	0.001	0.049	0
Bone Marrow	6.632	1.2	3	0.97	1	20.726	0.103	0.011	0.478	0.005
Brain (cerebellum) [a]	0.184	ND	0	ND	1	0	0.001	0	0.004	0
Brain (cerebrum) [a,b]	0.151	2.7	2	1	1	0.668	0.003	0	0.015	0
Brain (medulla) [a,b]	0.147	9.8	2	1	1	2.16	0.01	0.001	0.047	0
Cecum [a,b]	11.623	8.7	3	0.63	2	147.073	0.7	0.074	3.234	0.032
Epididymis [a,b]	3.017	2	2	1	1	10.139	0.048	0.005	0.223	0.002
Esophagus	7.928	1.4	3	0.95	1	22.174	0.111	0.012	0.515	0.005
Eye (lens) [a,b]	0.302	5.6	2	1	1	2.289	0.011	0.001	0.05	0.001
Eye (uvea) [b,c]	32.028	576.2	3	0.9	4	2772.007	13.199	1.386	60.948	0.609
Harderian Gland	11.098	1.3	3	0.97	1	35.036	0.176	0.019	0.814	0.008
Heart	10.214	1.3	3	0.98	1	31.515	0.158	0.017	0.729	0.007

Kidney (cortex)	27.994	1.4	3	0.97	1	85.88	0.434	0.046	2.003	0.02
Kidney (medulla)	17.32	1.1	3	1	1	60.795	0.301	0.032	1.388	0.014
Large Intestine [a]	7.548	ND	0	ND	8	0	0.465	0.049	2.148	0.021
Liver	52.03	48.5	3	1	1	257.446	1.234	0.13	5.696	0.057
Lung	8.901	1.3	3	0.98	1	25.443	0.128	0.013	0.59	0.006
Lymph Node	5.868	1.2	3	0.97	1	18.858	0.094	0.01	0.434	0.004
Mammary Gland Region	15.26	1.1	3	0.94	1	44.367	0.218	0.023	1.006	0.01
Pancreas	11.768	1.3	3	0.96	1	34.23	0.172	0.018	0.794	0.008
Pituitary Gland	9.46	1.3	3	0.99	1	29.274	0.148	0.016	0.684	0.007
Prostate	4.467	1.2	3	0.99	1	17.835	0.09	0.009	0.415	0.004
Salivary Gland	17.005	1.3	3	0.94	1	58.337	0.292	0.031	1.347	0.013
Seminal vesicle	4.047	3	3	0.99	1	25.423	0.139	0.015	0.642	0.006
Skeletal Muscle	5.709	1.3	3	0.96	1	17.297	0.087	0.009	0.4	0.004
Skin (non-pigmented)	7.994	1.2	3	0.93	1	24.675	0.122	0.013	0.563	0.006
Skin (pigmented) [b]	11.395	472.3	4	0.99	1	873.83	4.161	0.437	19.213	0.192
Small Intestine	77.855	2.3	3	0.99	1	129.201	0.663	0.07	3.064	0.031
Spinal Cord [a]	0.199	ND	0	ND	1	0	0.002	0	0.008	0
Spleen	7.181	1.4	3	0.98	1	23.307	0.118	0.012	0.547	0.005
Stomach (gastric mucosa) [a]	374.54	2.8	2	1	1	741.221	3.562	0.374	16.447	0.164
Testis [a,b]	0.863	6.6	2	1	1	6.747	0.032	0.003	0.148	0.001
Thymus	5.277	1.3	3	0.97	1	16.384	0.082	0.009	0.379	0.004
Thyroid	10.634	1.5	3	0.99	1	35.065	0.18	0.019	0.831	0.008
Urinary Bladder	54.184	1.6	3	0.95	1	88.209	0.438	0.046	2.022	0.02

Note: Additional Information: Tissue Distribution was evaluated via Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Long-Evans and Wistar Han Rats Following a Single Oral or Intravenous Administration of [^{14}C]danicopan and an Estimation of Human Radiation Dosimetry was determined.

[a] $t_{½}$ values for these tissue/organs are obtained from insufficient data points and/or the resulting r^2 values fall outside acceptance criteria (≥ 0.85), thus these values should be considered as estimates.

[b] $AUC_{0\text{-inf(obs)}} > AUC_{all}$ so $AUC_{0\text{-inf(obs)}}$ was used for calculation of Effective Dose Equivalent for purpose of human dosimetry calculation.

[c] Tissue with highest exposure before weighing.

ND = Not determined due to insufficient data

Abbreviations: AUC = area under concentration-time curve; $AUC_{0\text{-inf(obs)}}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; D_{Man} = tissue exposure or mean absorbed tissue in human; DMSO = dimethyl sulfoxide; D_{Rat} = tissue exposure or mean absorbed tissue dose in rat; F = female; M = male;

PEG = polyethylene glycol; PO = oral; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time taken to reach maximum concentration; v/v = volume by volume

5.4 組織分布（有色ウサギ及び非有色ウサギ、経口投与）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)												
Study No. ACH-19-030												
Species: New Zealand White (NZW) Rabbit and Dutch Belted (DB) Rabbit												
Sex (M/F)/number of animals: Male N=14 animals/group												
Feeding condition: Not reported												
Vehicle/formulation: 0.5% HPMC with 0.1% Tween 80												
Method of administration: Oral gavage												
Analyte: Danicopan												
Assay: LC/MS/MS												
	Tissue concentration (ng/mL)											
Timepoint	0			1			6			24		
Dose (mg/kg): Organ/ Tissue	15 NZW	15 DB	15 BID × 14 days DB	15 NZW	15 DB	15 BID × 14 days DB	15 NZW	15 DB	15 BID × 14 days DB	15 NZW	15 DB	15 BID × 14 days DB
Plasma	NC	NC	55.2±19.0	310 ±177	318±88	845±151	35.1±3.50	33.7±5.0	92.2±18.2	11.1±5.80	25.4±NC	5.6±NC
Retina	NC	NC	114±26.0	200±127	145±390	576±190	26.0±4.40	29.6±3.60	237±41.0	NC	24.7±6.50	74.3±46.5
Choroid-RPE	NC	NC	2457±557	172±98.0	917±61.0	4868±684	31.5±3.40	866±209	3200±646	15.1±NC	311±81.0	1962±288
Iris-Ciliary Body	NC	NC	2898±447	117±108	1010±213	4920±1029	NC	528±64.0	3507±722	NC	300±49.0	1635±439
Aqueous Humor	6.14± NC	NC	NC	4.00± 1.60	3.80±1.26	10.6±2.20	NC	45.3±NC	NC	NC	NC	NC
Vitreous Humor	NC	NC	3.27± NC	7.61± 2.14	7.26±1.23	15.4±3.80	3.00± NC	3.66±NC	6.45±0.34	NC	NC	NC
	Tissue concentration (ng/mL)											
Timepoint	96			168			240					
Dose (mg/kg): Organ/ Tissue	15 NZW	15 DB	15 BID × 14 days DB	15 NZW	15 DB	15 BID × 14 days DB	15 NZW	15 DB	15 BID × 14 days DB			
Plasma	NC	NC	3.19±NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC			
Retina	NC	NC	28.1±10.3	NC	NC	36.5±4.80	NC	NC	25.3±9.80			
Choroid-RPE	NC	77.5±42.7	866±391	NC	56.3±2.60	485±78.0	NC	28.1±5.00	340±62.0			
Iris-Ciliary Body	NC	57.9±10.4	1008±306	NC	27.1±3.5	612±123	NC	33.6±6.90	408±22.0			
Aqueous Humor	NC	NC	NC	NC	11.1±9.60	NC	NC	NC	NC			
Vitreous Humor	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC			

Note: LLOQ for plasma, aqueous humor, and vitreous humor is 2.5 ng/mL. LLOQ for retina, choroid-RPE, and iris-ciliary body tissues is 15 ng/g.
Abbreviations: BID = twice daily; F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; MRT_{last} = mean residence time from zero to the time of the last measurable concentration; NC = not calculable; PO = oral; RPE = retinal pigment epithelium

5.5　組織中薬物動態（有色ウサギ及び非有色ウサギ、経口投与）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)			
Study No. ACH-19-030			
Species: New Zealand White (NZW) Rabbit and Dutch Belted (DB) Rabbit			
Sex (M/F)/number of animals: Male N=14 animals/group			
Feeding condition: Fed			
Vehicle/formulation: 0.5% HPMC with 0.1% Tween 80			
Method of administration: Oral gavage			
Analyte: Danicopan			
Assay: LC/MS/MS			
Dose (mg/kg):	15 NZW	15 DB	15 BID × 14 days DB
Plasma[a]			
T_{max} (h)[a]	1	1	1
C_{max} (ng/mL)[b]	310	318	845
AUC_{0-t} (h×ng/g)[b]	1430	1570	3990
MRT_{last} (h) [b]	4.01	5.58	6.51
Choroid-RPE[b]			
T_{max} (h)[a]	1	1	1
C_{max} (ng/mL) [b]	172	917	4870
AUC_{0-t} (h×ng/g) [b]	1010	37400	250000
MRT_{last} (h) [b]	5.87	49.7	68.5
Iris-Ciliary Body			
T_{max} (h)[a]	1	1	1
C_{max} (ng/mL) [b]	117	1010	4920
AUC_{0-t} (h×ng/g) [b]	58.5	29900	261000
MRT_{last} (h) [b]	1.00	46.2	76.2
Retina			
T_{max} (h)[a]	1	1	1
C_{max} (ng/mL) [b]	200	145	576
AUC_{0-t} (h×ng/g) [b]	665	998	13400
MRT_{last} (h) [b]	1.49	7.83	71.0
Aqueous Humor			
T_{max} (h)[a]	NC[c]	NC[c]	NC[c]
C_{max} (ng/mL) [b]	NC[c]	NC[c]	NC[c]
AUC_{0-t} (h×ng/g) [b]	NC[c]	NC[c]	NC[c]
MRT_{last} (h) [b]	NC[c]	NC[c]	NC[c]
Vitreous Humor			
T_{max} (h)[a]	1	1	1
C_{max} (ng/mL) [b]	7.61	7.26	49.2
AUC_{0-t} (h×ng/g) [b]	30.3	30.9	419
MRT_{last} (h) [b]	2.24	2.48	7.27

Note: [a]n=2 plasma samples per time point
[b]n=4 tissue samples per time point
[c]NC=not calculable due to insufficient concentrations
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; MRT_{last} = mean residence time from zero to the time of the last measurable concentration; PO = oral; RPE = retinal pigment epithelium; T_{max} = time taken to reach maximum concentration

5.6 組織分布（有色ウサギ及び非有色ウサギ、経口投与）

Test Article: Danicpan (ALXN2040)																
Study No. ACH-20-044																
Species: New Zealand White (NZW) Rabbit and Dutch Belted (DB) Rabbit																
Sex (M/F)/number of animals: Male N=14 animals/group																
Feeding condition: Fed																
Vehicle/formulation: 0.5%HPMC with 0.1%Tween80																
Method of administration: Oral gavage																
Analyte: Danicopan																
Assay: LC/MS/MS																
	Tissue concentration (ng/mL)															
Timepoint	0				1				6				12			
Dose (mg/kg): Organ/ Tissue	7.5 DB	15 DB	30 DB	30 NZW	7.5 DB	15 DB	30 DB	30 NZW	7.5 DB	15 DB	30 DB	30 NZW	7.5 DB	15 DB	30 DB	30 NZW
Plasma[a]	NR	22.0	36.4	53.8	423	440	910	558	25.1	90.1	130	179	14.8	29.6	54.3	82.2
Choroid-RPE[b, c]	NR	695	1540	40.3	726	2000	3970	296	472	1530	1880	68.6	260	NR	NR	NR
Iris-Ciliary Body[b,c]	NR	NR	NR	NR	435	943	2050	64.9	163	634	939	21.2	NR	NR	NR	NR
Retina[b,c]	NR	20.7	45.0	36.3	188	306	1120	248	27.5	97.9	115	86.1	16.5	NR	NR	NR
Timepoint	24				96				168				240			
Dose (mg/kg): Organ/ Tissue	7.5 DB	15 DB	30 DB	30 NZW	7.5 DB	15 DB	30 DB	30 NZW	7.5 DB	15 DB	30 DB	30 NZW	7.5 DB	15 DB	30 DB	30 NZW
Plasma[a]	3.26	6.64	10.5	11.7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Choroid-RPE[b,c]	78.0	685	1470	14.9	28.4	238	441	0.00	19.4	183	195	0.00	5.23	111	119	0.00
Iris-Ciliary Body[b,c]	31.4	184	460	1.60	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Retina[b]	0.00	44.3	139	9.18	0.00	13.9	31.4	0.00	0.00	10.7	22.5	0.00	0.00	7.18	19.7	0.00

Note: LLOQ for plasma is 1.00 ng/mL. LLOQ for retina, choroid-RPE, and iris-ciliary body tissues is 10 ng/g. An additional study was run to determine ocular tissue distribution: ACH-19-004.
[a] n=2 plasma samples per time point
[b] n=4 tissue samples per time point
[c] OU mean
Abbreviations: F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; M = male; NR = not reported; OU = ; RPE = retinal pigment epithelium

5.7 組織中薬物動態（有色ウサギ及び非有色ウサギ、経口投与）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)				
Study No. ACH-20-044				
Species: New Zealand White (NZW) Rabbit and Dutch Belted (DB) Rabbit				
Sex (M/F)/number of animals: Male N=14/15 animals/group				
Feeding condition: Fed				
Vehicle/formulation: 0.5% HPMC with 0.1% Tween 80				
Method of administration: Oral gavage				
Analyte: Danicopan				
Assay: LC/MS/MS				
Dose (mg/kg):	7.5 DB	15 DB	30 DB	30 NZW
Plasma				
T_{max} (h)	1.00	1.00	1.00	1.00
C_{max} (ng/mL)	423	440	910	558
AUC_{0-t} (h×ng/g)	1560	2130	4010	3490
MRT_{last} (h)	2.67	NR	NR	NR
Choroid-RPE				
T_{max} (h)	1.00	1.00	1.00	1.00
C_{max} (ng/mL)	726	2000	3970	296
AUC_{0-t} (h×ng/g)	14000	89100	151000	1830
MRT_{last} (h)	42.8	NC	NC	NC
Iris-Ciliary Body				
T_{max} (h)	1.00	1.00	1.00	1.00
C_{max} (ng/mL)	435	943	2050	64.9
AUC_{0-t} (h×ng/g)	3460	11900	21300	453
MRT_{last} (h)	5.59	NR	NR	NR
Retina				
T_{max} (h)	1.00	1.00	1.00	1.00
C_{max} (ng/mL)	188	306	1120	248
AUC_{0-t} (h×ng/g)	765	6070	15600	1830
MRT_{last} (h)	2.70	NR	NR	NR

Note: An additional study was run to determine systemic pharmacokinetics: ACH-19-004.
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; MRT_{last} = mean residence time from zero to the time of the last measurable concentration; NR = not reported; RPE = retinal pigment epithelium; T_{max} = time taken to reach maximum concentration; w:v = weight:volume

6　薬物動態試験：血漿タンパク結合（%非結合率）

Test Article:　Danicopan (ALXN2040)								
Study No. ACH-15-114								
Nominal Conc. (μM)	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Monkey	Human	AAG	HSA
0.1	6.4 ± 0.2	11.5 ± 0.5	8.6 ± 0.2	10.6 ± 0.2	3.5 ± 0.1	5.7 ± 0.3	23.3 ± 1.7	9.8 ± 0.2
1	6.9 ± 0.2	12.2 ± 0.3	10.0 ± 0.2	17.8 ± 0.2	4.7 ± 0.1	8.7 ± 0.2	26.2 ± 6.7	10.9 ± 0.1
2.5	NA	NA	NA	NA	NA	8.4 ± 0.3	25.9 ± 1.9	10.5 ± 0.1
5	NA	NA	NA	NA	NA	8.5 ± 0.2	37.1 ± 10.8	10.7 ± 0.2
10	7.1 ± 0.2	12.3 ± 0.2	10.7 ± 0.2	19.7 ± 0.3	5.2 ± 0.1	NA	NA	NA
40	7.4 ± 0.1	13.0 ± 0.3	11.6 ± 0.1	21.1 ± 0.4	5.7 ± 0.1	NA	NA	NA

Note: Mean and SD represent N=5.
Abbreviations: AAG = alpha 1-acid glycoprotein; Conc = concentration; HSA = human serum albumin; NA = not applicable; SD = standard deviation

7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験（ウサギ）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)					
Study No. ACH-19-013					
Species: New Zealand White rabbit					
Feeding Condition: Fed					
Gestation day/Number of animals: 25/4 animals/group					
Vehicle/Formulation: 0.5% (w/v) Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC), 0.1% Tween 80 (v/v)					
Method of Administration: Oral gavage					
Analyte: Danicopan					
Assay: LC/MS/MS					
Placental Phase					
		Mean Ratios			
		Group Mean Concentrations		Dose Proportionality	
Dose (mg/kg/day):		50	250	50	250
Maternal Milk/Maternal Plasma		40.2	43.2	NA	NA
Lactational Phase					
Dose (mg/kg):		50	250	50	250
Matrix	Day				
Maternal plasma/kit plasma	LD 9/Day 9 pp	NC	672[a]	NA	NA
Maternal Milk/kit plasma	LD 10/Day 9pp	NA	NA	NC	1508[a]
Maternal milk/Maternal plasma	LD10/LD9	NA	NA	5.47[a]	3.52[b]

Note: [a]Mean ratios were reported from N=2 animals/pooled litters
[b]Mean ratios were reported from N=4 animals/pooled litters
Abbreviations: HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LD = lactation day; NC = not calculable; NA = not applicable; pp = post-partum; v/v = volume by volume; w:w = weight:weight

8 薬物動態試験：その他の分布試験

8.1 血球移行

Test Article: Danicopan (ALXN2040)					
Study No. ACH-15-118					
Nominal Conc. (μM)	Incubation Time (min)	Calculated Blood Cell/Plasma Ratio (Mean ± SD, n=3)			
		Rat	Dog	Monkey	Human
0.05	10	0.52 ± 0.05	0.39 ± 0.02	0.16 ± 0.01	0.13 ± 0.05
	30	0.58 ± 0.03	0.29 ± 0.13	0.17 ± 0.11	0.12 ± 0.03
1	10	0.57[a]	0.74[a]	0.29 ± 0.03	0.33 ± 0.03
	30	0.56[a]	0.61[a]	0.29 ± 0.21	0.26[a]
10	10	0.62 ± 0.02	0.87 ± 0.07	0.34 ± 0.01	0.44 ± 0.05
	30	0.62 ± 0.01	0.84 ± 0.01	0.44 ± 0.00	0.42 ± 0.03

Note: [a] The SD was not calculated due to n = 2
Abbreviations: conc = concentration; SD = standard deviation

8.2 メラニン結合

Test Article: Danicopan (ALXN2040)				
Study No. ACH-20-027				
Compound	Melanin Source	K_d (μM)	B_{max} (nmol/mg melanin)	Mean Stability (%)
Danicopan	Synthetic	5.15	127	94.3
	Sepia officinalis	12.0	137	
Chloroquine	Synthetic	0.842	308	87.3
	Sepia officinalis	0.967	280	

Abbreviations: B_{max} = binding capacity; K_d = binding affinity

9 薬物動態試験：In vivo 代謝

9.1 ラット

Test Article: Danicopan (ALXN2040)																				
Study No. ACH-16-051																				
Species: Wistar Han Rat																				
Sex (M/F)/number of animals: Male and Female; N = 4 animals/group/sex																				
Feeding condition: Fed																				
Vehicle/formulation: IV vehicle: Kolliphor HS15: PEG400: saline (10:50:40, w:w:w); Oral vehicle: PEG 400: Kolliphor HS15 (90:10, w:w)																				
Method of administration: Intravenous and Oral																				
Radionucleotide: [^{14}C]-danicopan																				
Specific Activity: 100 µCi/kg																				
Dose (mg/kg): 5 mg (IV) and 20 mg (PO)																				
Plasma																				
Radioactivity peak	PO (%HPLC Run)										IV (%HPLC Run)									
	Male					Female					Male					Female				
	0.25 h	1 h	2 h	4 h	8 h	0.25 h	1 h	2 h	4 h	8 h	0.083 h	0.25 h	1 h	4 h	8 h	0.083 h	0.25 h	1 h	4 h	8 h
M428	ND	ND	0.10	ND	ND	0.07	0.15	0.08	ND	0.17	ND	ND	0.18	ND	20.00	ND	ND	ND	ND	ND
M426	6.43	11.22	17.81	9.54	1.20	9.19	12.79	11.53	13.42	12.75	8.71	13.73	15.86	8.21	ND	1.59	12.69	13.65	12.89	3.67
M772	ND	ND	0.21	0.97	ND	0.07	0.15	0.56	0.21	ND	ND	ND	0.36	ND	ND	ND	ND	ND	0.29	ND
M596a	ND	ND	0.10	ND	ND	ND	0.05	ND	0.14	ND	ND	ND	0.12	0.51	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M612	ND	ND	0.10	ND	ND	ND	0.10	ND	ND	ND	ND	ND	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M596b	ND	ND	0.21	0.28	ND	3.63	0.49	0.40	0.07	3.19	ND	ND	0.18	12.31	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M596b1	ND	ND	0.31	0.14	ND	ND	0.15	0.08	0.21	ND	ND	ND	0.30	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M596c	ND	ND	0.10	0.28	ND	ND	0.05	ND	0.14	0.17	ND	ND	ND	19.49	10.00	ND	ND	ND	ND	ND
M582	ND	ND	0.21	0.28	ND	ND	0.84	1.53	0.43	0.17	ND	ND	1.40	0.51	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M596d	ND	ND	1.56	1.11	ND	0.30	0.10	0.32	1.43	0.50	ND	2.08	0.12	0.51	ND	ND	ND	ND	0.57	0.61
M596e	0.59	ND	3.79	3.87	2.41	1.56	2.42	3.23	3.93	3.69	ND	ND	2.79	ND	ND	ND	ND	1.46	2.58	1.53
[^{14}C]-danicopan	92.98	88.78	70.61	81.19	96.39	84.22	78.20	80.24	75.66	76.17	91.29	84.19	75.03	58.46	70.00	98.41	87.31	84.65	81.95	93.00
Bile, Urine, and Feces																				
Metabolite	Type of Metabolism		Bile (%Dose)			Urine (%Dose)					Feces (%Dose)					Feces and Urine (%Dose)				
			PO	IV		PO		IV			PO		IV			PO		IV		

		Male	Male	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
M428 and M442[a]	Amide hydrolysis/ ketone reduction (M428) Amide hydrolysis/mono-oxidation (M442)	0.33	0.18	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M426	Amide hydrolysis	13.56	16.84	9.37	14.30	10.50	16.19	10.59	24.62	18.04	28.91	19.96	38.92	28.54	45.10
M772	Glucuronide of mono-oxidation	15.88	15.78	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M596a	Mono-oxidation	4.85	3.53	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.34	ND	ND	ND	1.34	ND
M612	Di-oxidation	2.42	2.44	ND	ND	ND	ND	0.45	ND	1.46	ND	0.45	ND	1.46	ND
M596b	Mono-oxidation	10.74	9.74	ND	0.18	ND	ND	7.19	5.45	4.10	5.88	7.19	5.63	4.10	5.88
M596b1	Mono-oxidation	0.27	0.22	ND	ND	ND	ND	0.89	0.27	0.13	1.28	0.89	0.27	0.13	1.28
M596c	Mono-oxidation	1.52	1.21	1.53	ND	0.48	ND	20.43	2.54	31.10	3.54	21.96	2.54	31.58	3.54
M582	Ketone reduction	0.72	0.96	ND	ND	ND	ND	0.97	1.37	1.43	2.41	0.97	1.37	1.43	2.41
M596d	Mono-oxidation	0.38	0.24	ND	0.21	0.11	ND	2.64	5.86	3.36	5.85	2.64	6.07	3.47	5.85
M596e	Mono-oxidation	ND	0.11	ND	ND	ND	ND	1.26	ND	ND	ND	1.26	ND	ND	ND
[^{14}C]-danicopan	Parent Compound	0.42	1.18	0.41	0.72	0.13	0.28	11.91	19.33	9.79	18.30	12.32	20.05	9.92	18.58
Sum	NA	51.09	52.43	11.31	15.41	11.22	16.47	56.33	59.44	70.75	66.17	67.64	74.85	81.97	82.64
% dose in excreta		58.59	59.54	11.96	17.48	11.95	17.82	59.42	60.40	73.73	67.61	71.38	77.88	85.68	85.43

Note: [a] M428 and M442 were not separated.
Abbreviations: F = female; IV = intravenous; HPLC = high performance liquid chromatography; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; M = male; NA = not applicable; ND = not detected; PEG = polyethylene glycol; PO = oral; w:w = weight:weight

9.2 イヌ

Test Article: Danicopan (ALXN2040)										
Study No. ACH-16-052										
Species: Beagle dog										
Feeding condition: Fed										
Vehicle/formulation: IV vehicle: PEG 400: Saline (70:30, w:w); Oral vehicle: PEG 400: Kolliphor HS15 (90:10, w:w)										
Method of administration: Intravenous and Oral										
Radionucleotide: [^{14}C]-danicopan										
Specific activity: 15 µCi										
Dose (mg/kg): 5 mg (IV) and 10 mg (PO)										
Plasma										
Radioactivity peak	PO (%HPLC Run)					IV (%HPLC Run)				
	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	0.167 h	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h
M442	4.47	11.92	15.53	24.06	26.42	0.35	1.12	6.31	16.16	25.12
M426	27.24	29.63	35.46	32.14	34.45	27.97	28.68	41.54	43.09	35.69
M596b	ND	ND	0.58	0.68	0.33	0.39	0.21	0.26	0.43	0.20
M596b1	ND	0.46	0.17	0.85	0.33	0.04	0.12	0.17	0.39	0.60
M596d	4.47	6.13	8.29	7.14	5.35	3.11	4.24	4.77	5.82	6.18
[^{14}C]-danicopan	63.82	51.62	38.47	32.23	31.77	66.29	63.40	44.79	31.34	28.91

Urine and Feces							
Metabolite	Type of Metabolism	Urine(%Dose)		Feces(%Dose)		Feces and Urine(%Dose)	
		PO	IV	PO	IV	PO	IV
M442	Amide hydrolysis/mono- oxidation (M442)	5.13	4.00	10.59	2.31	15.72	6.31
M426	Amide hydrolysis	7.12	11.22	45.84	57.60	53.02	68.82
M596b	Mono-oxidative	ND	ND	9.66	3.15	9.66	3.15
M596b1	Mono-oxidative	ND	ND	2.69	1.16	2.69	1.16
M596d	Mono-oxidative	ND	ND	0.18	ND	0.18	ND
[^{14}C]-danicopan	Parent Compound	ND	ND	1.81	0.24	1.81	0.24
Sum	NA	12.25	15.22	70.82	64.46	83.08	79.68
% dose in excreta		12.28	15.25	73.60	65.40	85.88	80.65

Abbreviations: IV = intravenous; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; NA = not applicable; ND = not determined; PEG = polyethylene glycol; PO = oral; w:w = weight:weight

9.3　ラット及びイヌ

Test Article: Danicopan (ALXN2040)						
Study No. ACH-15-157						
Species: Wistar Han Rat and Beagle Dog						
Feeding condition: Fed						
Vehicle/formulation: Rat: Labrasol: Kolliphor HS15: Propylene Glycol: EtOH (40:40:10:10, w:w:w:w); Dog: 100% PEG 400						
Method of administration: Oral						
Analyte: Danicopan						
Dose (mg/kg): 375 mg/kg/dose BID For 14 days (rat) or 5 days (dog)						
Species	Day	Danicopan	ACH-0144960 (M428)		ACH-0144967 (M582)	
		AUC_{0-24} (h×ng/mL)	AUC_{0-24} (h×ng/mL)	Percent Parent	AUC_{0-24} (h×ng/mL)	Percent Parent
Rat	1	372000	2260	0.608	4210	1.13
	14	186000	427	0.230	1110	0.597
Dog	1	137000	389	0.284	70.3	0.051
	5	169000	393	0.233	82.9	0.049

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; PEG = polyethylene glycol; w:w = weight:weight

10 薬物動態試験：In vitro 代謝

10.1 ヒトアルデヒドオキシダーゼ

Test Article: Danicopan (ALXN2040)		
Study No. ACH-19-009		
Study System: HEK293 cells ± human AOX1		
Concentration: 1 µM		
Time	Danicopan [µM] in AOX1 Expressing Cytosol	Danicopan [µM] in Non-AOX1 Control Cytosol
0	BLQ[a]	BLQ[a]
20	0.044	0.043
30	0.060	0.062
45	0.087	0.088
60	0.107	0.126
120	0.216	0.223

Note: [a]LLOQ = 0.002 µM
Abbreviations: AOX1 = Alcohol oxidase I; BLQ = below limit of quantitation; HEK = human embryonic kidney; LLOQ = lower limit of quantitation

10.2 代謝物の相対的存在量（ラット、イヌ、サル及びヒト）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)														
Study No. ACH-15-136														
Study System: Microsomes, hepatocytes, cytosol (rat, dog, monkey, and human), and Aroclor induced rat liver S9; assessed by HPLC UV														
Abundance Including Danicopan														
Metabolite Code	Biotransformation	Rat					Dog			Monkey			Human		
		Mic.	Hep.	Cyt.	Aroclor Induced Liver S9		Mic.	Hep.	Cyt.	Mic.	Hep.	Cyt.	Mic.	Hep.	Cyt.
		20µM	20 µM	20 µM	20 µM	200 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20µM	20 µM
Danicopan		91.8	42.2	96.8	79.3	89.5	86.1	29.7	89.8	78.8	2.87	15.8	88.6	36.2	19.6
M173 (ACH-0144240)[a]	Amide Hydrolysis	ND	15.3	0.67	5.98	2.62	ND	14.3	1.55	ND	24.7	2.20	ND	15.3	16.7
M428 (ACH-0145071)[a, c]	Amide Hydrolysis and CarbonylReduction	ND	ND	TR[b]	ND	ND	ND	ND	TR[b]	ND	51.4	5.24	ND	3.94	1.15
M426 (ACH-0144709)[a]	Amide Hydrolysis	ND	32.3	0.41	4.26	3.88	ND	51.9	7.45	ND	14.7	2.77	ND	43.3	60.2
M772	+O+glucuronidation	0.94	ND	ND	ND	ND	0.46	ND	ND	0.32	ND	ND	1.09	ND	ND
M596a	+O	ND	4.91	1.67	0.43	0.13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M582 (ACH-0145069)[a,c]	Carbonyl Reduction	ND	ND	0.48	ND	ND	ND	ND	0.21	0.96	5.56	73.9	ND	1.02	2.34
M596b	+O	5.34	3.41	ND	6.69	3.06	1.02	0.39	ND	5.15	ND	ND	2.93	ND	ND
M612	+2O	ND	ND	ND	ND	ND	0.82	ND	ND	1.03	ND	ND	ND	ND	ND
M596c	+O	0.79	1.23	ND	0.73	0.31	7.40	2.18	1.02	8.57	0.75	ND	4.83	0.19	ND
M596d	+O	0.06	ND	ND	0.54	0.10	0.56	0.31	ND	0.61	ND	ND	0.35	ND	ND
M596e	+O	1.05	0.67	ND	2.08	0.43	3.67	1.28	ND	4.55	ND	ND	2.17	ND	ND
Abundance Excluding Danicopan															
Species		Rat					Dog			Monkey			Human		
System		Mic.	Hep.	Cyt.	Aroclor Induced Liver		Mic.	Hep.	Cyt.	Mic.	Hep.	Cyt.	Mic.	Hep.	Cyt.

					S9									
Concentration		20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM	20 µM
Incubation Time (h)		1	4	2	0.5	0.5	1	4	2	1	4	2	1	4	2
Metabolite code[d]	Biotransformation														
M428 (ACH-0145071)[e]	Amide Hydrolysis and Carbonyl Reduction	ND	ND	TR[f]	ND	ND	ND	ND	TR[f]	ND	71.6	6.40	ND	11.0	1.81
M426 (ACH-0144709)[e]	Amide Hydrolysis	ND	58.6	15.9	29.0	49.1	ND	84.8	85.8	ND	14.2	3.38	ND	83.7	94.5
M772	+O+glucuronidation	11.4	ND	ND	ND	ND	3.30	ND	ND	1.53	ND	ND	9.63	ND	ND
M596a	+O	ND	19.9	65.4	2.92	1.66	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M582 (ACH-0145069)[e]	Carbonyl Reduction	ND	ND	18.7	ND	ND	ND	ND	2.42	4.71	12.5	90.2	ND	4.55	3.67
M596b	+O	65.3	13.8	ND	45.4	38.8	7.34	1.42	ND	24.3	ND	ND	25.8	ND	ND
M612	+2O	ND	ND	ND	ND	ND	5.86	ND	ND	4.84	ND	ND	ND	ND	ND
M596c	+O	9.65	4.97	ND	4.93	3.88	53.2	7.94	11.8	40.4	1.61	ND	42.5	0.83	ND
M596d	+O	0.77	ND	ND	3.65	1.27	3.99	1.14	ND	2.89	ND	ND	3.06	ND	ND
M596e	+O	12.8	2.73	ND	14.1	5.38	26.3	4.67	ND	21.4	ND	ND	19.1	ND	ND

Note: [a] Relative abundance normalized to the reference standards based on measured difference in absorptivity.
[b] Trace amounts observed in MRM spectrum, not quantifiable in UV spectrum.
[c] Metabolite standard code only listed for the S-isomer , which is formed with ≥ 93% stereoselectivity.
[d] M173 was not included as the large portion of the molecules after hydrolysis, M426 or M428, was already included.
[e] Relative abundance normalized to the reference standards based on measured difference in absorptivity.
[f] Trace amounts observed in MRM spectrum, not quantifiable in UV spectrum
Abbreviations: Cyt = cytosol; Hep = hepatocytes; HPLC = high performance liquid chromatography; Mic = microsomes; ND = not detected; MRM = multiple-reaction monitoring; UV = ultraviolet

10.3 代謝物の同定及び相対的存在量（ラット、イヌ及びヒト）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)					
Study No. ACH-17-143					
Study System: Human plasma and human metabolites in rat and dog plasma using LC/MS/MS					
Danicopan and Metabolites in Human Plasma					
Compound Code	*m/z* $[M+H]^-$	Elemental Composition	Theoretical Mass[a]	Measured Mass	Mass Difference (ppm)[b]
Danicopan	580	$C_{26}H_{24}O_3N_7BrF$	580.1103	580.1084	-3.1546
M173 (ACH-0144240)	173	$C_5H_6N_2Br$	172.9709	172.9707	-1.0829
M288	288	$C_{10}H_{12}ON_3BrF$	288.0142	288.0136	-2.1140
M311	311	$C_{16}H_{15}O_3N_4r$	311.1139	311.1133	-1.9369
M426 (ACH-0144709)	426	$C_{21}H_{21}O_4N_5F$	426.1572	426.1566	-1.3947
M428 (ACH-0145071/ACH-0145072)	428	$C_{21}H_{23}O_4N_5F$	428.1729	428.1723	-1.2287
M442	442	$C_{21}H_{21}O_5N_5F$	442.1521	442.1515	-1.3785
M582 (ACH-0145069/ACH-0145070)	582	$C_{26}H_{26}O_3N_7BrF$	582.1259	582.1253	-1.0001
M596f	596	$C_{26}H_{24}O_4N_7BrF$	596.1052	596.1045	-1.1080
M596g	596	$C_{26}H_{24}O_4N_7BrF$	596.1052	596.1046	-0.9343
M596h	596	$C_{26}H_{24}O_4N_7BrF$	596.1052	596.1040	-1.9436
M612a	612	$C_{26}H_{24}O_5N_7BrF$	612.1001	612.1015	2.3116
M612b	612	$C_{26}H_{24}O_5N_7BrF$	612.1001	612.0998	-0.4974

Relative Exposure of Danicopan and its metabolites in human, rat, and dog plasma samples				
Metabolite Code	$Ratio_{male\ rat/human}$	$Ratio_{female\ rat/human}$	$Ratio_{male\ dog/human}$	$Ratio_{female\ dog/human}$
Danicopan	36.6	62.7	8.6	10.9
M173 (ACH-0144240)	7.8	11.8	10.8	9.9
M288	196.9	143.4	2.6	0.8
M311	372.5	167.1	14.6	17.2

M426 (ACH-0144709)	13.7	20.1	16.3	14.2
M428 (ACH-0145071/ACH-0145072)	0.4	1.2	<0.1	<0.1
M442	35.4	16.7	18.2	19.4
M582 (ACH-0145069/ACH-0145070)	3.1	8.1	<0.1	<0.1
M596f	9.6	20.5	7.9	11.8
M596g	24.8	31.6	9.1	12.2
M596h	32.2	36.9	11.0	16.0
M612a	112.5	66.0	5.4	6.0
M612b	27.2	14.7	19.1	39.1

Note: The relative exposure was determined based on the peak area ratio of individual related component between animal and human species.
[a] Theoretical values with inclusion of contribution of an electron.
[b] ppm = (Measured Mass – Theoretical Mass) /Theoretical Mass×106
Abbreviation: LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry

10.4 代謝物プロファイリング及び同定（マウス及びウサギ）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)			
Study No. ACH-17-194			
Study System: RasH2 mouse and New Zealand White rabbit hepatocytes			
Assay: LC/UV/MS			
Metabolite Code	Biotransformation	Mouse Hepatocytes	Rabbit Hepatocytes
Danicopan		64.9	38.8
[a] M173 (ACH-0144240)	Amide Hydrolysis	15.8	9.53
M442a	Amide Hydrolysis +O	4.30	ND
M442b	Amide Hydrolysis +O	ND	0.87
[a] M426 (ACH-0144709)	Amide Hydrolysis	1.47	44.5
M596a	+O	13.5	ND
M596b	+O	ND	2.38
M596c	+O	ND	2.08
M612b	+2O	ND	1.34
M596e	+O	ND	0.48

Note: Relative abundance normalized to the reference standards based on measured difference in absorptivity
Abbreviations: LC/UV/MS = liquid chromatography/ultraviolet/mass spectrometry; ND = not detected

10.5 ラット、イヌ及びヒト凍結肝細胞に ^{14}C-ダニコパンを反応させたときのタンパク結合放射能成分

Test Article: Danicopan (ALXN2040)								
Study No. ACH-16-076								
Study System: Wistar Han rat, beagle dog, and human hepatocytes analyzed using HPLC								
Radionucleotide: [^{14}C]-danicopan and [pyridine-^{14}C]-danicopan								
Dose/Concentration: 20 µM								
Labeling Position	Incubation Time (hr)	Trapping Agent	Protein-associated Radioactivity in Protein Pellets (pmol Eq/mg protein) using ^{14}C-labeled Danicopan and Effect of Trapping Agents					
			Rat Hepatocytes		Dog Hepatocytes		Human Hepatocytes	
			Protein-associated Radioactivity (pmol Eq/mg protein)	Relative Percent Protein-associated Radioactivity[a]	Protein-associated Radioactivity (pmol Eq/mg protein)	Relative Percent Protein-associated Radioactivity[a]	Protein-associated Radioactivity (pmol Eq/mg protein)	Relative Percent Protein-associated Radioactivity[a]
[^{14}C]-danicopan	0	ND	20.63 ± 0.46	ND	15.47 ± 0.87	ND	15.02 ± 1.83	ND
	2	ND	38.35 ± 1.52	ND	26.83 ± 0.66	ND	23.34 ± 0.54	ND
	4	ND	82.30 ± 1.93	100.00 ± 3.31	35.18 ± 0.37	100.00 ± 1.49	35.25 ± 1.11	100.00 ± 4.47
	4	GSH	42.86 ± 2.69	52.07 ± 3.49	15.27 ± 0.09	43.42 ± 0.53	13.62 ± 0.87	38.64 ± 2.76
	4	NaCN	77.29 ± 1.82	93.91 ± 3.12	33.90 ± 0.08	96.38 ± 1.04	29.25 ± 1.35	82.98 ± 4.64
[Pyridine-^{14}C]-danicopan	0	ND	2.40 ± 0.25	ND	2.87 ± 0.16	ND	1.99 ± 0.02	ND
	2	ND	22.21 ± 1.30	ND	17.73 ± 0.01	ND	29.31 ± 1.41	ND
	4	ND	39.05 ± 5.22	100.00 ± 18.92	21.37 ± 2.24	100.00 ± 14.84	50.37 ± 3.84	100.00 ± 10.79
	4	GSH	26.89 ± 4.00	68.86 ± 13.78	22.15 ± 4.69	103.64 ± 24.48	37.90 ± 1.83	75.23 ± 6.79
	4	NaCN	43.68 ± 2.53	111.87 ± 16.31	36.24 ± 3.94	169.59 ± 25.63	57.26 ± 7.42	113.68 ± 17.09

Note: [a] Relative percent protein-associated radioactivity was calculated as described in ACH-16-076 Section 4.5.3.
Data are mean ± standard error of the mean from duplicate measurements.
Abbreviations: GSH = glutathione; HPLC = high performance liquid chromatography; ND = not determined

10.6 加水分解酵素

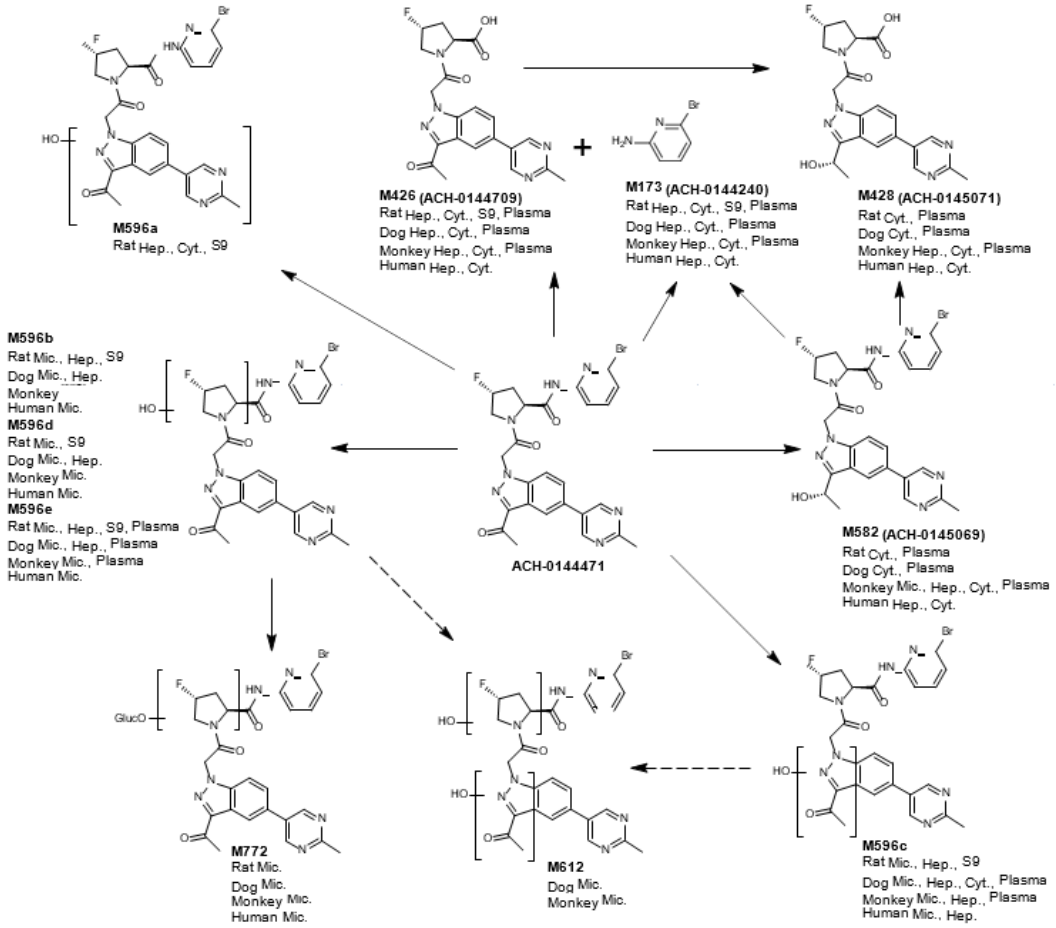
Test Article: Danicopan (ALXN2040)					
Study No. ACH-18-030					
Study System: cDNA-expressed enzymes AOX1, CMBL, and BPHL					
Assay: LC/MS/MS					
cDNA-Expressed Recombinant AOX1					
Compound	Incubation time (min)	Avg. Danicopan (μM)	Avg. % Remaining	Avg. ACH-0144709 formation (μM)	Avg. ACH-0144240 formation (μM)
Danicopan	0	0.94	94	ND	ND
Danicopan	20	0.98	98	0.032	0.037
Danicopan	30	0.97	97	0.052	0.058
Danicopan	45	0.96	96	0.083	0.087
Danicopan	60	0.91	91	0.10	0.11
Danicopan	120	0.86	86	0.20	0.20
Danicopan (minus AOX1)	120	0.92	92	ND	ND
cDNA-Expressed Recombinant CMBL					
Compound	Incubation time (min)	Avg. Danicopan (μM)	Avg. % Remaining	Avg. ACH-0144709 formation (μM)	Avg. ACH-0144240 formation (μM)
Danicopan	0	0.81	81	BLQ	BLQ
Danicopan	20	1.1	111	BLQ	ND
Danicopan	30	1.2	115	BLQ	BLQ
Danicopan	45	1.1	106	BLQ	BLQ
Danicopan	60	0.93	93	BLQ	ND
Danicopan	120	0.81	81	BLQ	ND
Danicopan (minus CMBL)	120	0.92	92	ND	ND
cDNA-Expressed Recombinant BPHL					
Compound	Incubation time (min)	Avg. Danicopan (μM)	Avg. % Remaining	Avg. ACH-0144709 formation (μM)	Avg. ACH-0144240 formation (μM)
Danicopan	0	0.80	80	ND	ND
Danicopan	20	0.89	89	ND	ND

Danicopan	30	0.93	93	ND	ND
Danicopan	45	0.93	93	ND	ND
Danicopan	60	0.93	93	ND	ND
Danicopan	120	0.94	94	ND	ND
Danicopan (minus BPHL)	120	0.92	92	ND	ND

Note: Lower limit of quantitation = 0.00195 µM
Abbreviations: Avg = average; AOX1 = Alcohol oxidase I; BLQ = Below the limit of quantitation;BPHL = biphenyl hydrolase-like protein; cDNA = complementary deoxyribonucleic acid; CMBL = carboxymethylenebutelonidase; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; ND = Not detected

11 薬物動態試験：推定代謝経路

Test Article: Danicopan (ALXN2040; ACH-0144471)
Study No. ACH-15-136



Abbreviations: Cyt = cytosol; Hep = hepatocytes; Mic =microsomes ; S9 = Aroclor rat S9

12 薬物動態試験：薬物代謝酵素

12.1 薬物代謝酵素の阻害

Test Article: Danicopan (ALXN2040)			
Study No. ACH-15-106			
Type of study: Drug metabolism enzyme inhibition			
Method: LC/MS/MS			
Drug Metabolism Enzymes	Probe Substrate	Direct Inhibition IC_{50} Value (μM)	Time-Dependent Inhibition IC_{50} value (μM) [a]
CYP1A2	Phenacetin	>30 (90% remaining at 30 μM)	>3
CYP2B6	Bupropion	13	>3
CYP2C8	Amodiaquine	25	>3
CYP2C9	Diclofenac	20	>3
CYP2C19	(S)-Mephenytoin	11	>6
CYP2D6	Dextromethorphan	22	>3
CYP3A	Midazolam	14	>3
CYP3A	Testosterone	16	>3
UGT1A1	β-Estradiol	0.81	NA
UGT2B7	Zidovudine	0.82	NA

Note: [a] – IC_{50} value after a 30 min pre-incubation calculated based on inhibitor concentrations in the secondary incubation. The concentration of test article in the pre- incubation step was 10-fold higher (5-fold higher for CYP2C19) than the concentrations in the secondary incubation, which were used to calculate the IC50 value. Therefore, the test article was evaluated as a time-dependent inhibitor at concentrations up to 3 μM.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; IC_{50} = half maximal inhibitory concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; UGT = Uuridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase

12.2 In vitro 代謝安定性

Test Article: Danicopan (ALXN2040)		
Study No. ACH-15-108		
Type of study: Metabolic stability in liver microsomes and hepatocytes		
Method: LC/MS/MS		
Species	Metabolic Clearance (mL/min/kg)	
	Liver Microsomes	Hepatocytes
Rat	29.3	48.3
Dog	7.80	17.5
Monkey	11.0	37.5
Human	4.75	8.79[a]

Note: [a] Average of 2 different pooled batches of human hepatocytes (7.84 and 9.74 mL/min/kg)
Abbreviation: LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry

13 薬物動態試験：排泄

Test Article: Danicopan (ALXN2040)		
Study No. ACH-15-145		
Species: Beagle Dog		
Sex (M/F)/number of Animals: Male N=4		
Feeding condition: Fasting		
Vehicle/formulation: IV: PEG 400: Saline (70:30, w:w); PO: PEG 400: Kolliphor HS15 (90:10, w:w)		
Specific activity: 57.9 mCi/mmol		
Analyte: [^{14}C]-danicopan		
Assay: LC/MS/MS		
	Radioactivity Recovered (%)	
Dose Route	Oral	IV
Dose (mg/kg)	10	5
Organ/Location		
Urine	12.28±2.65	15.25±3.27
Feces	81.86±3.29	73.18±7.74
Cage Rinse/Wash	3.17±1.98	3.65±2.39
Total	97.31±1.33	92.08±2.62

Abbreviations: F = female; IV = intravenous; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PEG = polyethylene glycol; w:w = weight:weight.

14 薬物動態試験：胆汁中排泄

Test Article: Danicopan (ALXN2040)						
Study No. ACH-15-144, ACH-15-144 Amendment 1						
Species: Wistar Han rat						
Feeding condition: Fasting						
Vehicle/formulation: IV: Kolliphor HS15: PEG400: saline (10:50:40, w:w:w); PO: PEG 400: Kolliphor HS15 (90:10, w:w)						
Specific activity: 57.9 mCi/mmol						
Analyte: [^{14}C]-danicopan						
Assay: LC/MS/MS						
	Radioactivity Recovered (%)					
Dose Route	Oral		IV		Oral	IV
Dose (mg/kg)	20		5		20	5
Animal Sex	Male	Female	Male	Female	Male[a]	Male[a]
Number of animals	4	4	4	4	4	4
Organ/Location						
Bile	NA	NA	NA	NA	58.59±6.52	59.53±6.32
Urine	11.96±1.61	17.48±3.93	11.95±1.38	17.82±3.92	17.39±5.91	23.25±8.40
Feces	68.00±7.80	60.40±4.89	73.73±3.00	67.61±7.36	20.22±2.05	12.04±3.90
Cage Rinse/Wash	11.02±3.79	9.55±2.61	1.64±0.61	3.51±3.32	1.60±0.62	1.23±0.47
Total	90.97±4.83	87.44±2.28	87.32±3.42	88.93±8.06	97.80±0.58	96.05±7.50

Note: [a] Bile duct cannulated rats.
Abbreviations: IV = intravenous; Kolliphor HS 15 = hydroxystearate polyoxyl 15; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NA = not applicable; PO = per oral; PEG = polyethylene glycol; w:w = weight:weight

15 薬物動態試験：薬物相互作用

15.1 トランスポーター阻害

Test Article: Danicopan (ALXN2040)		
Study No. ACH-15-116, ACH-16-016; ACH-16-082, ACH-16-025		
Type of Study: In Vitro Inhibition Assay		
Method: Radiometric		
Study #	Transporter	IC_{50}(μM)
ACH-15-116	P-gp	3.96
ACH-15-116	BCRP	5.72
ACH-15-116	OAT1	>30
ACH-15-116	OATP1B1	10.8
ACH-15-116	MATE2-K	11.6
ACH-15-116	MATE1	19.9
ACH-16-016	BSEP	23.9
ACH-15-116	OCT2	27.4
ACH-16-016	MRP2	>30
ACH-15-116	OAT3	>30
ACH-15-116	OATP1B3	>30
ACH-16-016	Dog Bsep	12.4
ACH-16-016	Dog MRP2	16.7
ACH-16-082	NTCP	>30
ACH-16-082	MRP3	66.6
ACH-16-082	MRP4	3.46
ACH-16-085	MDR3	10.9
ACH-16-025	Human BSEP	50.4 (ACH-0145069 danicopan metabolite)

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; IC50 = half-maximal inhibitory concentration; MATE =multidrug and toxin extrusion ; MDR3 = multidrug resistance protein 3; MRP = multidrug resistance protein; NTCP = sodium taurocholate cotransporting polypeptide; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter 2; P-gp = P-glycoprotein.

15.2 取り込みトランスポーター

Test Article: Danicopan (ALXN2040)					
Study No. ACH-16-008					
Type of study: In vitro uptake assay					
OATP1B1-Expressing and Control Cells					
Conditions		Accumulation (pmol/mg protein)			
μM	Min	In transporter-expressing Cells	In Control Cells	Active Transport	Fold Accumulation
1	2	59.05 ± 7.00	51.22 ± 7.05	7.83 ± 9.94	1.15
	20	103.86 ± 4.60	92.27 ± 3.59	11.59 ± 5.83	1.13
10	2	602.06 ± 55.12	638.92 ± 124.04	-36.85 ± 135.74	0.94
	20	1173.04 ± 72.98	1063.15 ± 78.91	109.89 ± 107.48	1.10
OATP1B3-Expressing and Control Cells					
Conditions		Accumulation (pmol/mg protein)			
μM	Min	In transporter-expressing Cells	In Control Cells	Active Transport	Fold Accumulation
1	2	66.92 ± 5.09	49.28 ± 14.64	17.63 ± 15.50	1.36
	20	80.56 ± 5.26	60.90 ± 4.80	19.66 ± 7.12	1.32
10	2	837.23 ± 78.02	728.09 ± 60.74	109.14 ± 98.88	1.15
	20	1082.54 ± 78.75	806.13 ± 32.67	276.41 ± 85.25	1.34

Abbreviations: Min = minutes; OATP = organic anion transporting polypeptide.

15.3 BSEP 介在トランスポーター阻害薬

Test Article: Danicopan (ALXN2040)		
Study No. ACH-16-025		
Type of study: In vitro ^{3}H-taurocholate substrate transport inhibition assay with danicopan metabolites		
Condition	% inhibition	p value
vehicle (0.5% DMSO)	NA	NA
100 µM ACH-0144709	15.8 ± 1.19	0.0001
100 µM ACH-0144240	2.64 ± 4.60	>0.05
100 µM ACH-0145069	59.2 ± 2.54	<0.0001
100 µM ACH-0145071	11.4 ± 1.74	0.0010
300 µM rifampicin	96.7 ± 0.454	<0.0001

Abbreviations: DMSO = dimethyl sulfoxide; NA = not applicable

15.4 胆汁酸の動態及び FXR 活性化阻害

Test Article: Danicopan (ALXN2040)																			
Study No. ACH-16-021																			
Type of Study: In vitro study evaluating the potential of danicopan to modify endogenous bile acid (BA) hepatobiliary disposition and to inhibit (antagonize) GXR activation in SCHH by LC/MS/MS																			
Treatment	Exposure Conc. (µM)	Co-Treatment		Total Accumulation				BEI				ICC				Total Content		Percent Vehicle	
			Bile Acid	pmol /mg	SD	% of Ctrl	SD	%	SD	% of Ctrl	SD	µM	Std. Dev.	% of Ctrl	SD	pmol/mg	SD	%	SD
Danicopan	0.3	DMSO	Total Bile Content	380	60	66.8	11	60.5	16	99.8	26	19.4	0.90	66.7	3.1	2910	340	93.9	11
	3	DMSO		302	54	53.1	9.5	66.2	19	109	31	13.4	1.7	46.0	5.8	2130	180	68.7	5.8
	30	DMSO		64.5	12	11.3	2.1	44.0	25	72.6	41	4.69	0.44	16.1	1.5	1750	110	56.5	3.5
	0.3	d5-CDCA 30 µM		14.8	2.1	2.60	0.37	29.8	11	49.2	18	0.459	0.026	1.58	0.089	1220	38	39.4	1.2
	3	d5-CDCA 30 µM		13.6	1.2	2.39	0.21	32.6	0.0	53.8	0.0	0.401	0.0	1.38	0.0	1060	48	34.2	1.5
	30	d5-CDCA 30 µM		7.02	1.1	1.23	0.19	ND	NA	NA	NA	ND	NA	NA	NA	1300	48	41.9	1.5
Troglitazone	10	DMSO	Total Bile Content	100	15	17.6	2.6	35.8	15	59.1	25	8.41	0.41	28.9	1.4	1860	130	60.0	4.2
	50	DMSO		30.6	1.9	5.38	0.33	27.7	9.8	45.7	16	2.44	0.32	8.38	1.1	1470	27	47.4	0.87
	100	DMSO		3.75	0.43	0.659	0.076	0.00	0.0	0.00	0.0	0.534	0.094	1.84	0.32	1600	62	51.6	2.0
	10	d5-CDCA 30 µM		7.31	1.1	1.28	0.19	0.319	14	0.526	23	0.461	0.026	1.58	0.089	1190	82	38.4	2.6
	50	d5-CDCA 30 µM		6.47	0.081	1.14	0.014	ND	NA	NA	NA	ND	NA	NA	NA	1170	44	37.7	1.4
	100	d5-CDCA 30 µM		ND	NA	NA	NA	ND	NA	NA	NA	ND	NA	NA	NA	1520	54	49.0	1.7
CsA	1	DMSO	Total	47.2	3.3	8.30	0.58	0.924	2.8	1.52	4.6	6.43	0.28	22.1	0.96	1690	50	54.5	1.6

	10	DMSO	Bile Content	3.88	0.0	0.682	0.0	11.3	0.0	18.6	0.0	0.447	0.0	1.54	0.0	907	48	29.3	1.5
	20	DMSO		7.76	0.77	1.36	0.14	1.80	0.0	2.97	0.0	1.04	0.072	3.57	0.25	957	23	30.9	0.74
	1	d5-CDCA 30 µM		11.0	1.0	1.93	0.18	1.99	0.0	3.28	0.0	1.53	0.064	5.26	0.22	946	82	30.5	2.6
	10	d5-CDCA 30 µM		ND	NA	NA	NA	ND	NA	NA	NA	ND	NA	NA	NA	970	74	31.3	2.4
	20	d5-CDCA 30 µM		ND	NA	NA	NA	ND	NA	NA	NA	ND	NA	NA	NA	1010	50	32.6	1.6
DMSO	NA	DMOS	Total Bile Content	569	90	100	16	60.6	13	100	22	29.1	4.9	100	17	3100	370	100	12
		d5-CDCA 30 µM		20.4	3.2	3.59	0.56	48.1	18	79.4	30	1.37	0.089	4.71	0.31	1130	47	36.5	1.5

Abbreviations: BEI = Biliary Excretion Index; Conc. = Concentration; Ctrl = control; d5- CDCA = ; DMSO = Dimethyl Sulfoxide; FXR = Farnesoid X Receptor; GXR = ; ICC = Intracellular Concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; ND = not determined; NA = not applicable; SCHH = Sandwich-Cultured Human Hepatocytes

15.5 胆汁の動態

Test Article: Danicopan (ALXN2040)						
Study No. ACH-16-093						
Type of Study: In vitro assessment of danicopan and identified metabolites on FXR modulation by luminescence intensity assay						
Antagonist						
Best-fit values	Control	Test Compounds				
	DY 268	Danicopan*	ACH- 0144240	ACH-0144709	ACH-0145069	ACH-0145071
Bottom	0.00	cannot be determined accurately	cannot be determined accurately	cannot be determined accurately	cannot be determined accurately	cannot be determined accurately
Top	102					
HillSlope	1.92		no significant activity	no significant activity	no significant activity	no significant activity
IC_{50} (nM)	2916		no significant activity	no significant activity	no significant activity	no significant activity
Agonist						
Best-fit values	Control	Test Compounds				
	GW4064	Danicopan	ACH-0144240	ACH-0144709	ACH-0145069	ACH-0145071
Bottom	1.00	cannot be determined accurately	1.00	1.00	cannot be determined accurately	1.00
Top	779		1.32	1.315		1.155
HillSlope	1.501	no significant activity	no significant activity	no significant activity	no significant activity	no significant activity
EC_{50} (nM)	117					

Abbreviations: FXR = Farnesoid X receptor, EC_{50} = half-maximal effective concentration ; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration.

15.6 BSEP トランスポーター阻害（ラット、イヌ及びヒト肝細胞）

Test Article: Danicopan (ALXN2040)		
Study No. ACH-16-097		
Type of study: In vitro assessment of inhibitory effects of danicopan on rat, dog, and human Bsep/BSEP transporter activity by LC/MS/MS		
Species	IC50	
	Danicopan	Ketoconazole (positive control)
Rat	3.4	2.6
Dog	18.9	13.4
Human	33.8	3.1

Abbreviations: BSEP = bile salt export pump; IC50 = ; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry

15.7 CYP 誘導

Test Article: Danicopan (ALXN2040)												
Study No. ACH-17-145												
Type of study: Induction potential of Cytochrome P450 isoforms by danicopan in cultured human hepatocytes												
Hepatocyte Viability												
Treatment	Concentration	Cell Viability (% Control Incubations)[a]										
		Hepatocyte			Hepatocyte			Hepatocyte				
	(μM)	Lot [redacted]			Lot [redacted]			Lot [redacted]				
0.1% DMSO	0	100	±	11	100	±	6	100	±	4		
Danicopan	0.1	94	±	2	103	±	11	103	±	11		
Danicopan	0.3	95	±	8	102	±	8	105	±	9		
Danicopan	1	103	±	10	105	±	7	112	±	3		
Danicopan	3	100	±	7	98	±	6	102	±	2		
Danicopan	10	102	±	9	100	±	5	99	±	1		
Danicopan	30	85	±	4	86	±	5	85	±	4		

CYP mRNA Expression										
Concentration (μM)	CYP1A2		CYP2B6		CYP2C8		CYP2C9		CYP3A4	
	Fold Induction[a]	% of Positive Control[b]	Fold Induction[a]	% of Positive Control[b]	Fold Induction[a]	% of Positive Control[b]	Fold Induction[a]	% of Positive Control[b]	Fold Induction[a]	% of Positive Control[b]
0	1.0±0.071	NA	1.0±0.13	NA	1.1±0.40	NA	1.0±0.24	NA	1.0±0.16	NA
0.1	1.0±0.011	<1	1.2±0.20	1	1.1±0.20	1	1.1±0.17	7	1.1±0.16	<1
0.3	1.1±0.050	<1	1.3±0.13	2	1.0±0.039	<1	1.1±0.037	5	1.2±0.11	<1
1	1.1±0.025	<1	1.2±0.069	1	1.0±0.12	<1	1.1±0.059	4	1.2±0.080	<1
3	1.1±0.083	<1	1.2±0.15	2	1.1±0.098	2	1.1±0.16	8	1.4±0.070	<1
10	1.0±0.049	<1	1.3±0.068	2	1.4±0.11	11	1.3±0.082	16	2.8±0.30	3
30	0.97±0.096	<1	1.9±0.24	6	2.1±0.23	29	1.7±0.082	42	16±0.58	22

Note: Data presented are from Lot [redacted].
[a] Fold Induction: the fold change of treated samples as compared to vehicle control samples
[b] % of Positive Control: the percentage of induction relative to the positive control samples
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; DMSO = dimethyl sulfoxide; mRNA = messenger ribonucleic acid; NA = not applicable