TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 5
2.6.6 毒性試験の概要文 7
1 まとめ 7
2 単回投与毒性試験 15
3 反復投与毒性試験 15
3.1 マウスの反復投与毒性試験 15
3.1.1 野生型 RasH2 マウスを用いた 1 ヵ月間反復経口投与による用量設定試験（GLP 適合、ACH-17-107 試験） 15
3.2 ラットの反復投与毒性試験 16
3.2.1 雄ラットを用いた 14 日間反復経口投与による用量設定試験（非 GLP 適合、ACH-15-041 試験） 16
3.2.2 ラットを用いた 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 14 日間回復性試験（GLP 適合、ACH-15-071 試験） 17
3.2.3 ラットを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験 （GLP 適合、ACH-16-002 試験) 19
3.2.4 ラットを用いた 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験 (GLP 適合、ACH-16-020 試験) 20
3.3 イヌの反復投与毒性試験 22
3.3.1 雌イヌを用いた漸増投与による 5 日間反復経口投与毒性試験 （非 GLP 適合、ACH-15-056 試験) 22
3.3.2 イヌを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験及び 14 日間回復性試験（GLP 適合、ACH-15-073 試験） 23
3.3.3 イヌを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験 （GLP 適合、ACH-15-160 試験) 25
3.3.4 イヌを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（第 2 試験）（GLP 適合、ACH-16-038 試験) 27
3.3.5 イヌを用いた 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 3 ヵ月間回復性試験 (GLP 適合、ACH-16-057 試験) 29
4 遺伝毒性試験 31
5 がん原性試験 33
5.1 ラットを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験（GLP 適合、ACH-17-158 試験） 33
5.2 TgRasH2 マウスを用いた 6 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（GLP 適合、ACH-17-164 試験） 34
6 生殖発生毒性（DART）試験 37
6.1 受胎能及び初期胚発生に関する（FEED）試験 37
6.1.1 ウサギを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験（GLP 適合、ACH-16-006 試験） 37
6.2 胚・胎児発生に関する試験（EFD） 38
6.2.1 妊娠 WH ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（GLP 適合、ACH-16-050 試

験）.....38
6.2.2 妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験（非 GLP 適合、ACH-15-162 試験）.....39
6.2.3 妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（GLP 適合、ACH-15-163 試験）.....40
6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する（PPND）試験.....41
6.3.1 ウサギを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（GLP 適合、ACH-16-007 試験）.....41
6.4 幼若動物を用いた毒性試験.....42
6.4.1 幼若イヌを用いた忍容性試験及び 8 週間反復経口投与による用量設定試験 (非 GLP 適合、ACH-17-153 試験).....42
7 局所刺激性試験.....48
8 その他の毒性試験.....48
8.1 抗原性試験.....48
8.2 免疫毒性試験.....48
8.3 毒性発現の機序に関する試験.....48
8.4 依存性試験.....48
8.5 代謝物に関する試験.....48
8.6 不純物に関する試験.....48
8.7 その他の試験.....48
8.7.1 光毒性試験.....48
9 安全域.....49
10 考察及び結論.....49

LIST OF TABLES

Table 1: Summary of Toxicity Studies with Danicopan....8
Table 2: Summary Danicopan Toxicokinetic Parameters in RasH2 Mice Plasma Following Once Daily Oral Administration of Danicopan on Day 28....16
Table 3: Danicopan: Summary of TK Parameters Following bid Oral Administration Rats for 14 Days....16
Table 4: Danicopan: Summary TK Parameters Following bid Oral Administration to Rats for 28 Days....18
Table 5: Danicopan: Summary TK Parameters Following bid Oral Administration to Rats for 13 Weeks....20
Table 6: Danicopan: Summary TK Parameters Following bid Oral Administration to Rats for 6 Months....22
Table 7: Danicopan: Summary (Mean) TK Parameters Following bid Oral Administration to Female Beagle Dogs....23
Table 8: Summary (mean) TK Parameters Following bid Oral Administration to Beagle Dogs on Days 1 and 14....24
Table 9: Danicopan: Summary (Mean) TK Parameters Following bid Oral Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks....26
Table 10: Danicopan: Summary TK Parameters Following bid Oral Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks....28
Table 11: Danicopan: Summary (mean) TK Parameters Following bid Oral Administration to Beagle Dogs for 39 Weeks....31
Table 12: Danicopan: Summary of GLP Nonclinical Genotoxicity Studies....31
Table 13: Danicopan: Summary TK Parameters Following bid Oral Administration to WH Rats for 6 months....34
Table 14: Danicopan: Summary TK Parameters Following Once Daily Oral Administration to Wild Type RasH2 Mouse for 26 Weeks....35
Table 15: Danicopan: Summary TK Parameters after Once Daily Oral Administration to Rabbits....37
Table 16: Danicopan: Summary of TK Parameters Oral Administration in Pregnant WH Rats....39
Table 17: Danicopan: Summary of TK Parameters in Pregnant NZW Rabbits....40
Table 18: Danicopan: Summary TK Parameters after Oral Administration in Pregnant Rabbits....41
Table 19: Danicopan: Summary Pharmacokinetics on the First Day of Dosing in the Tolerability Phase....43
Table 20: Danicopan: Summary Pharmacokinetics on the Last Day of Dosing in the Tolerability Phase....43
Table 21: Danicopan: Summary TK Following a 250/100 mg/kg/day Oral Administration to Beagle Dogs in the DRF Phase....45
Table 22: Danicopan: Summary TK Following a 500 mg/kg/day Oral Administration to Beagle Dogs in the DRF Phase....45

Table 23: Danicopan: Summary TK Following a 1000 mg/kg/day qd Oral Administration to Beagle Dogs in the DRF Phase 46
Table 24: Danicopan: Summary TK Following a 1000 mg/kg/day Dosed as a 500 mg/kg bid Oral Administration to Beagle Dogs in the DRF Phase 47
Table 25: Safety Margins 49

略号一覧表

略語・用語	定義（英語）	定義（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
bid	twice daily	1 日 2 回
CAC	Carcinogenicity Assessment Committee	がん原性評価委員会
C3	complement component 3	補体 C3
C4	complement component 4	補体 C4
C_{max}	maximum plasma concentration of the drug	最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DART	development and reproductive toxicity	生殖発生毒性
DRF	dose range finding	用量設定
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%有効濃度
EFD	embryofetal development	胚・胎児発生
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEED	fertility and early embryonic development	受胎能及び着床までの初期胚発生
GALT	gut associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GGT	gamma glutamyl transferase	γ－グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPBL	human peripheral blood lymphocytes	ヒト末梢血リンパ球
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	-
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
NMU	N-methyl-N-nitrosourea	N-メチル-N-ニトロソ尿素
NOAEL	no-observed-adverse effect level	無毒性量
NRU	neutral red uptak	ニュートラルレッド取り込み
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
PAS	periodic acid–Schiff	過ヨウ素酸シッフ
PD	pharmacodynamic	薬力学
PEG400	polyethylene glycol 400	-
PND	postnatal day	生後
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症

略語・用語	定義（英語）	定義（日本語）
PPND	pre- and post-natal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能
QT	QT Interval (measure between Q wave and T wave in the heart's electrical cycle)	-
RBC	red blood cell(s)	赤血球
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
T3	triiodothyronine	トリヨードチロニン
T4	thyroxine	チロキシン
TBIL	total bilirubin	総ビリルビン
Tg	transgenic	トランスジェニック
TID	three times daily	1 日 3 回
TK	toxicokinetic	トキシコキネティクス
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
-UVR	in the absence of ultraviolet radiation	紫外線非照射下
+UVR	in the presence of ultraviolet radiation	紫外線照射下
WH	Wistar Hannover	-

2.6.6　毒性試験の概要文

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（PNH）などの補体介在性疾患の治療のためにアレクシオンファーマ合同会社が開発している経口低分子補体 D 因子阻害薬である。

ダニコパンの非臨床毒性プロファイルを、ビーグル犬（薬理活性を示す主要な非臨床動物種）を用いた最長 9 ヵ月間及び Wistar Hannover（WH）ラットを用いた最長 6 ヵ月間の経口投与毒性試験、トランスジェニック RasH2（TgRasH2）マウスを用いた 6 ヵ月間及び WH ラットを用いた 2 年間がん原性試験、ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギ（薬理活性を有する主要な非臨床動物種）及び WH ラットを用いた生殖発生毒性（DART）試験、in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験並びに光毒性試験を実施し、評価した。いずれの試験も医薬品規制調和国際会議（ICH） M3（R2）「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施について」及びその他の ICH ガイダンスに従って実施した。主要な毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する省令（GLP）の原則に従い実施した。

全体として、検討したすべての動物種において、ダニコパンは安全であり、忍容性は良好であった。イヌは一般毒性試験で最も感受性が高く、9 ヵ月間反復投与毒性試験における無毒性量（NOAEL）は 75 mg/kg/日であった。その際の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}）をヒトにダニコパンを 150 mg を 1 日 3 回（TID）及び 200 mg を TID 投与した時の AUC_{0-24} と比較すると、それぞれ約 6 倍及び約 5 倍であった。イヌの NOAEL におけるダニコパンの最高血漿中濃度（C_{max}）をヒトと比較した場合は、それぞれ約 13 倍及び約 11 倍であった。NOAEL は、イヌを用いた 13 週間及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験でみられた肝胆道系の胆汁うっ滞に基づいている。

ダニコパンはげっ歯類においても忍容性が良好であった。WH ラット及び TgRasH2 マウスでは、肝細胞肥大を含む毒性ではない変化がみられたが、これらの動物種ではダニコパンの薬理活性がみられなかったことから、補体 D 因子の阻害とは関連しないものと考えられた（モジュール 2.6.2）。ダニコパンは、WH ラット及び TgRasH2 マウスで検討した最高用量（それぞれ、500 mg/kg/日及び 1500 mg/kg/日）までがん原性を示さなかった。受胎能及び着床までの初期胚発生（FEED）、胚・胎児発生（EFD）並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する（PPND）試験において、毒性学的に意義のあるダニコパンの影響はみられなかった。さらに、ダニコパンは遺伝毒性と光毒性に対して陰性であった。

毒性試験において評価した安全性薬理及びトキシコキネティクスの結果については、それぞれモジュール 2.6.2 及びモジュール 2.6.4 を参考されたい。

毒性試験でみられた注目すべき変化の要約を Table 1 に示す。

Table 1: Summary of Toxicity Studies with Danicopan

Study Type / Species / Strain / Study Number / GLP[a] or Non-GLP / Duration	Method of Administration (Vehicle /Formulation)	Dose (mg/kg/day)[b] NOAEL – bold and underline[c]	Sex and N Per Group	Noteworthy Findings
Repeat Dose Toxicity Studies				
Repeat dose / Mouse / Wild Type RasH2 / ACH-17-107 / GLP / 28 days	Once daily oral gavage 0.5% HPMC (4000 mPa) (w:w) with 0.1% Tween 80 (w:v) in Ultra pure water)	0 250 500 750 **1000**	Males and Females N = 10/sex	Danicopan was well tolerated with minor changes in body weight gain in females at ≥ 500 mg/kg/day, increases in cholesterol at ≥ 250 mg/kg/day, higher liver weights at ≥ 500 mg/kg/day, and mild hepatocellular hypertrophy at ≥ 500 mg/kg/day. Liver hypertrophy is a non-adverse adaptive response to increased CYP450 enzyme production. Mean danicopan plasma C_{max} values at the NOAEL were 33000 ng/mL for males and 47000 ng/mL for females with corresponding AUC_{0-24} exposure values of 514000 ng × h/mL for males and 725000 ng × h/mL for females.
Repeat dose / Rat / Wistar Han / ACH-15-041 / Non-GLP / 14 days	bid oral gavage (PEG400: Kolliphor HS15)	0 100 200 **700**	Males N = 4	Well tolerated without any danicopan-related effects up to 700 mg/kg/day. Mean AUC_{0-24} at the NOAEL was 186000 ng × h/mL after 14 days of dosing.
Repeat dose / Rat / Wistar Han / ACH-15-071 / GLP / 28 days	bid oral gavage (90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension)	0 200 500 **1000**	Males and Females N = 10+5[d]/sex	Non-adverse, reversible decreases in total bilirubin in males at 1000 mg/kg/day and in females at all doses. Reversible non-adverse centrilobular hypertrophy in the liver, cortical hypertrophy in the adrenal glands, and follicular cell hypertrophy in the thyroid gland consistent with induction of CYP450 enzymes and stress. Mean AUC_{0-24} at the NOAEL was 183000 and 273000 ng × h/mL (males and females, respectively) after 28 days of dosing.
Repeat dose / Rat / Wistar Han /ACH-16-002 / GLP / 13 weeks	bid oral gavage (90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension)	0 200 500 **1000**	Males and Females N = 10+5[d] / sex	Effects noted included non-adverse clinical signs and non-adverse increases in cholesterol (females only) and TSH (males only) and decreases in T4 (males and females). Non-adverse, reversible target organ effects consistent with induction of CYP450 enzymes and stress were noted in the adrenal gland, liver and thyroid. NOAEL was 1000 mg/kg/day (C_{max}: 14900 and 27800 ng/mL for males and females, respectively; AUC_{0-24}: 147000 and 279000 ng × h/mL for males and females, respectively).

Table 1: Summary of Toxicity Studies with Danicopan

Study Type / Species / Strain / Study Number / GLP[a] or Non-GLP / Duration	Method of Administration (Vehicle /Formulation)	Dose (mg/kg/day)[b] NOAEL – bold and underline[c]	Sex and N Per Group	Noteworthy Findings
Repeat dose / Rat / Wistar Han / ACH-16-020 / GLP / 6 months	bid oral gavage (90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension)	0 200 500 **1000**	Males and Females, N = 15/sex	Target organ effects noted in the liver, thyroid and adrenal glands and included centrilobular hypertrophy at all dose levels, thyroid follicular cell hypertrophy at all dose levels, adrenal cortical hypertrophy at 1000 mg/kg/day. Hypertrophy in the liver and thyroid gland were considered to be an adaptive response to increased CYP450 enzyme production. The adrenal cortical hypertrophy was most likely due to stress and possible metabolic enzyme induction. Minimal clinical chemistry changes consisted of non-adverse increases in cholesterol and triglycerides in females at ≥ 500 mg/kg/day and not associated with any in-life or microscopic correlates. NOAEL was 1000 mg/kg/day (C_{max}:23600 and 33500 ng/mL for males and females, respectively; AUC_{0-24}: 193000 and 346000 ng × h/mL for males and females, respectively).
Repeat dose / Dog / Beagle / ACH-15-056 / Non-GLP / Phase A: 3 days; Phase B: 5 days	bid oral gavage (Phase A: PEG400:Water; Phase B: PEG400)	0 50 250 **750**	Females N = 3	Danicopan-related effects consisted of a slight body weight loss, a minimal increase in triglycerides, a minimal decrease in ALP, and an elevated heart rate; these were all considered of limited toxicologic significance. The mean AUC_{0-24} at the NOAEL of 750 mg/kg/day was 169000 ng × h/mL after 5 days of dosing.
Repeat dose / Dog / Beagle/ ACH-15-073 / GLP / 14 days	bid oral gavage (PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol [84:10.5:5.5; w:w:w])	0 100 500 **1000**	Males and Females N = 4 + 2[d]/sex	Danicopan-related effects consisted of minimal decreases in RBC, Hgb, and Hct, increased TBIL and creatinine, and thymic lymphoid depletion associated with reversible body weight loss. The mean AUC_{0-24} at the NOAEL of 1000 mg/kg/day was 279000 and 270000 ng × h/mL at the end of the study for males and females, respectively.
Repeat dose / Dog / Beagle / ACH-15-160 / GLP / 3 months	bid oral gavage (PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol [84:10.5:5.5;w:w:w])	0 **100** 500 1000 250	Males and Females N = 6 / sex (vehicle and 1000 mg/kg/day) N = 4/ sex (100, 250 and 500 mg/kg/day)	Hepatobiliary cholestasis was observed at 250, 500, and 1000 mg/kg/day. Danicopan was not well tolerated at 1000 mg/kg/day and resulted in the early euthanasia of one male and one female followed by the termination of dosing and euthanasia of the remaining animals of this dose group prior to the end of the dosing period. Target organ effects were noted in the liver and bone marrow and included hypertrophy/hyperplasia of the bile duct at all dose levels, pigment and mixed cell infiltration in portal space at ≥ 250 mg/kg/day and hematopoietic increased cellularity in males at ≥ 250 mg/kg/day. Based on the minimal nature of the histopathology effects at 100 mg/kg/day and the absence of any associated effects on other endpoints, the NOAEL is considered to be 100 mg/kg/day (C_{max}: 7410 and 7170 ng/mL for males and females, respectively; AUC_{0-24}: 64400 and 49400 ng × h/mL for males and females, respectively).

Table 1: Summary of Toxicity Studies with Danicopan

Study Type / Species / Strain / Study Number / GLP[a] or Non-GLP / Duration	Method of Administration (Vehicle /Formulation)	Dose (mg/kg/day)[b] NOAEL – bold and underline[c]	Sex and N Per Group	Noteworthy Findings
Repeat dose / Dog / Beagle / ACH-16-038 / GLP / 3 months	bid oral gavage (PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol [84:10.5:5.5;w:w:w])	0 **<u>150</u>** 250	Males and Females, N = 4/sex	As in the previous study, hepatobiliary cholestasis characterized by icterus, elevated serum bilirubin and liver enzymes, and histological findings consisting of moderate hypertrophy/hyperplasia of the bile ducts, chronic portal mixed cell infiltration, and moderate pigment accumulation in the Kupffer cell were seen at 150 and 250 mg/kg/day. The NOAEL was considered to be 150 mg/kg/day (correlating to an AUC_{0-24} of 81,200 ng × h/mL in females and 70900 ng × h/mL in males).
Repeat dose / Dog / Beagle / ACH-16-057 / GLP / 9-months	bid oral gavage (PEG400: Kolliphor RH40:Propylene Glycol [84:10.5:5.5;w:w:w])	0 35 **<u>75</u>** 150	Males and Females, N = 4 +2[d]/sex	Target organ effects were observed at 150 mg/kg/day in the liver consistent with hepatobiliary cholestasis and included bile duct hypertrophy / hyperplasia and pigment accumulation in Kupffer cell and hepatocyte, consistent with bile pigment. Increases in AST, ALT, ALP, GGT, and TBIL correlated with histological findings in the liver. Findings present in main study animals were no longer observed at the end of the 13-week recovery period indicating full reversibility/recovery. Mean plasma C_{max} values at the NOAEL were 6400 ng/mL for males and 8330 ng/mL for females with corresponding AUC_{0-24} exposure values of 48100 ng × h/mL for males and 51000 ng × h/mL for females.
Genetic Toxicology Studies				
Ames Microbial mutagenesis / *Salmonella typhimurium* / TA98, TA100, TA1535, and TA1537; *Escherichia coli* / WP2*uvr*A: / ACH-15-078 / GLP / 66 h 51 min	In vitro	1.58, 5.0, 15.8, 50, 158, 500, 1581, and 5000 µg/plate, with and without S9	NA	Negative for mutagenesis; No substantial increases in revertant colony numbers
Micronucleus Test in Peripheral Blood Lymphocytes / Mammalian / Human / ACH-15-077 / GLP / 4 h with and without S9; 24 h without S9	In vitro	17.4, 30.5, 53.3, 93.3, 163, 285, 417, and 500 µg/mL	NA	Negative for chromosomal damage; No substantial increases in the incidence of micronuclei

Table 1: Summary of Toxicity Studies with Danicopan

Study Type / Species / Strain / Study Number / GLP[a] or Non-GLP / Duration	Method of Administration (Vehicle /Formulation)	Dose (mg/kg/day)[b] NOAEL – bold and underline[c]	Sex and N Per Group	Noteworthy Findings
In vivo Micronucleus Test / Rat / Wistar Han / ACH-15-071 / GLP / 28-days	bid oral gavage (90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension)	0 200 500 **1000**	Females N = 10 (Only Females evaluated for the presence of micronuclei at the end of main study)	Negative for chromosomal injury; No substantial increases in the incidence of micronuclei
Carcinogenicity Studies				
Carcinogenicity / Mouse / TgrasH2 / ACH-17-164 / GLP / 26 weeks	Once daily oral gavage (0.5% HPMC (4000 mPa) (w:v) with 0.1% Tween 80 (v:v) in Ultra pure water)	0 0 250 750 **1500**	Males and Females N = 25/sex	No danicopan-related effects on survival, palpable masses, clinical observations, body weights, body weight gains, food consumption, hormone analysis, hematology, gross pathology, or neoplastic and non-neoplastic lesions. Minimal to mild, non-adverse increase in cholesterol at doses ≥ 750 mg/kg/day.
Carcinogenicity / Rat / Wistar Han /ACH-17-158 / GLP / 104 weeks	bid oral gavage (PEG400:Kolliphor HS 15, 90:10 [w:w])	0 0 5 50 **500**	Males and Females, N = 50/sex	No danicopan-related clinical observations or effects on clinically observed palpable masses, body weight, food consumption, neoplastic or non-neoplastic changes. Oral administration of PEG400-containing vehicle and formulations were associated with a lower survival rate, likely related to gastric reflux and subsequent respiratory tract lesions occurring generally during the gavage procedure. There were non-neoplastic microscopic findings considered to be related to PEG400 based on the increased incidence and/or severity in animals administered PEG400-containing formulation compared to water control, and on the generally comparable incidence and/or severity among groups receiving PEG400-containing formulation. These findings included nephropathy and papillary edema in the kidneys, hepatocellular vacuolation in liver, inflammatory changes and epithelial degeneration/atrophy in the nasal cavity, larynx, trachea, and lungs.
Development and Reproductive Toxicology Studies				

Table 1: Summary of Toxicity Studies with Danicopan

Study Type / Species / Strain / Study Number / GLP[a] or Non-GLP / Duration	**Method of Administration (Vehicle /Formulation)**	**Dose (mg/kg/day)[b] NOAEL – bold and underline[c]**	**Sex and N Per Group**	**Noteworthy Findings**
FEED / Rabbit / NZW / ACH-16-006 / GLP / Males: 28 days prior to mating through 1 day prior to euthanasia; Females: 14 days prior to mating through Gestation Day 7	Once daily oral gavage (0.5% HPMC (4000 mPa) (w:v) with 0.1% Tween 80 (v:v) in Ultra pure water)	0 125, 250 **500**	Males N = 22-23 and Females N = 22	Danicopan-related toxicity was noted for males at ≥ 250 mg/kg/day and for females at 500 mg/kg/day, based on mortality and moribundity associated with adverse mean body weight losses and lower mean body weight gains, with corresponding lower mean body weights, reduced mean food consumption, and decreased defecation. Poor male and female reproductive performance, likely secondary to poor tolerability was noted at 500 mg/kg/day. There were no danicopan-related effects on intrauterine survival at any dosage level. NOAEL for systemic toxicity – 125 mg/kg/day (males); 250 mg/kg/day (females) NOAEL for male and female reproductive toxicity – 250 mg/kg/day. NOAEL for early embryonic toxicity – 500 mg/kg/day
EFD (DRF) / Rabbit / NZW / ACH-15-162 / Non-GLP / Gestation Days 7-20	Once daily oral gavage (0.5% HPMC (4000 mPa) (w:w) with 0.1% Tween 80 (w:v) in Ultra pure water)	0 200, 500, 1000	Females N = 6	No noteworthy macroscopic findings were observed at any dose level. Intrauterine growth and survival and external fetal morphology were unaffected by danicopan administration.
EFD / Rabbit / NZW / ACH-15-163 / GLP / Gestation Days 7-20	Once daily oral gavage (0.5% HPMC (4000 mPa) (w:w) with 0.1% Tween 80 (w:v) in Ultra pure water)	0 200 , **500** (maternal and EFD), 1000	Females N = 22	Danicopan-related maternal toxicity was apparent at 1000 mg/kg/day, with adverse mean body weight losses and lower mean body weight gains with corresponding reduced mean food consumption and decreased defecation, generally throughout gestation. The severity of these effects resulted in mortality and abortion at this dosage level. Lower fetal weights noted at 1000 mg/kg/day is likely secondary to maternal toxicity. At 500 mg/kg/day, maternal toxicity was evidenced by non-adverse mean body weight losses and lower mean body weight gains with corresponding reduced mean food consumption and decreased defecation. NOAEL for maternal toxicity and embryofetal development – 500 mg/kg/day

Table 1: Summary of Toxicity Studies with Danicopan

Study Type / Species / Strain / Study Number / GLP[a] or Non-GLP / Duration	Method of Administration (Vehicle /Formulation)	Dose (mg/kg/day)[b] NOAEL – bold and underline[c]	Sex and N Per Group	Noteworthy Findings
EFD / Rat / Wistar Han / ACH-16-050 / GLP / Gestation Days 6-17	Twice daily oral gavage (90:10 [w:w] PEG400:Kolliphor HS 15)	0 200 **500** (EFD) **1000** (Maternal)	Females N = 25	No maternal toxicity up to highest dose tested. Marginal (up to 8.3%) decrements in fetal body weights at 1000 mg/kg/day. NOAEL for maternal toxicity – 1000 mg/kg/day, yielding an AUC_{0-24} and C_{max} of 354000 ng × h/mL and 26800 ng/mL, respectively, on Gestation Day 6 and 292000 ng × h/mL and 24600 ng/mL, respectively, on Gestation Day 17. NOAEL for EFD – 500 mg/kg/day, yielding a maternal AUC_{0-24} and C_{max}, of 280000 ng × h/mL and 19500 ng/mL, respectively, on Gestation Day 6 and 259000 ng × h/mL and 23400 ng/mL, respectively, on Gestation Day 17.
PPND / Rabbit / NZW / ACH-16-007 / GLP / Gestation Day 7 through Lactation Day 41	Once daily oral gavage (0.5% HPMC [4000 mPa] (w:v) with 0.1% Tween 80 (v:v) in Ultra pure water)	0 50 125 **250**	Females N = 30	Danicopan-related non-adverse decrements in overall body weight gain and defecation at 250 mg/kg/day during gestation. No danicopan-related effects on gestation lengths or the process of parturition for F_0 females at any dose level. No danicopan-related macroscopic findings for F_0 females in any group. No effects noted in dams during lactation. No danicopan-related effects on post-natal developmental up to highest dose tested (250 mg/kg/day)
Juvenile DRF / Dog / Beagle / ACH-17-153 / Non-GLP / 12-16 days (Tolerability phase) 8 weeks (DRF phase)	Once daily oral gavage 0.5% HPMC (4000 mPa) (w:v), 0.1% Tween® 80 (v:v) in ultra pure water	Tolerability phase: 100, 250, 500, 750, 1000 DRF phase: 0, 100/**250**, 500, 1000	Tolerability phase: Male and/or Female N = 1 or 2 DRF phase: Male and/or Female N = 4-6	Danicopan-related poor tolerability noted at ≥ 500 mg/kg/day; mortality at 500 mg/kg/day. Danicopan-related hypertrophy/ hyperplasia of the bile ducts with portal mixed cell infiltration, and acute degeneration/necrosis of bile ductal epithelium.
Phototoxicity Studies				
Neutral Red Uptake Assay / mouse / 3T3 Fibroblasts / ACH-16-015 / GLP / 90 minutes	In vitro	0.316, 0.562, 1.00, 1.78, 3.17, 5.62, 10.0, 17.8 µg/mL	NA	Based on the increased cytotoxicity of cells treated with danicopan in the presence of UV radiation, danicopan was considered phototoxic.
In vivo Phototoxicity assay / Rat / Long Evans / ACH-16-049 / GLP / 3 days	bid oral gavage (PEG400: Kolliphor HS15 [90:10, w:w])	0 200 500 **1000**	Females N = 5	No skin or ophthalmic reactions indicative of phototoxicity in the pigmented female rats. Danicopan is not considered phototoxic.

[a] Indicates study includes a GLP compliance statement.

[b] Daily doses were divided and administered bid, except for once daily dosing in the rasH2 mouse.

[c] Unless otherwise specified, for repeated-dose toxicity the highest no-observed-adverse effect level (NOAEL) is underlined.

[d] Number of main study animals per sex, plus number of recovery animals per sex for control and high dose.

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; bid = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; CYP = cytochrome P450; DRF = dose range finding; EFD = embryofetal development; GGT = gamma glutamyl transferase; GLP = Good Laboratory Practice; Hct = hematocrit; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; Hgb = hemoglobin; N = number; NA = Not applicable; NOAEL = no-observed-adverse effect level; NZW = New Zealand White; PEG = polyethylene glycol; PPND = pre- and post-natal development; RBC = red blood cell; S-9 = Aroclor 1254-induced rat liver microsomes; TBIL = total serum bilirubin; TSH = thyroid-stimulating hormone; UV = ultraviolet

2　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。反復投与毒性試験における初回投与時の一般状態では、野生型 RasH2 マウス（1000 mg/kg、1 日 1 回投与、ACH-17-107 試験）、WH ラット（1000 mg/kg/日、1 日 2 回投与、ACH-15-071 試験）及びイヌ（1000 mg/kg/日、1 日 2 回投与、ACH-15-073 試験）にダニコパンに関連する変化はみられなかった。これらの動物種における概略の致死量は、1000 mg/kg を上回る量と考えられた。

3　反復投与毒性試験

3.1　マウスの反復投与毒性試験

3.1.1　野生型 RasH2 マウスを用いた 1 ヵ月間反復経口投与による用量設定試験（GLP 適合、ACH-17-107 試験）

TgRasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験の用量設定（DRF）試験として、野生型 RasH2 マウスにダニコパンを 0、250、500、750 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 ヵ月間 1 日 1 回強制経口投与した。溶媒は 0.5%HPMC [4000 mPa] [w:w]、0.1% Tween®80 [w:v]を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。サテライト群を用いてトキシコキネティクスを評価した。検査項目として、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、トキシコキネティクス、剖検、器官重量及び病理組織学的検査を設定した。

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査及び剖検に、ダニコパンに関連した影響はみられなかった。500 mg/kg/日以上を投与した雌では、投与期間中にダニコパンに関連した軽度の体重増加量の増加（1.47～1.52 倍）がみられたが、変化の程度が小さかったことから毒性ではないと考えられた。

血清コレステロールの軽微から軽度の増加が、250 mg/kg/日以上の雄（1.15～1.32 倍）及び 500 mg/kg/日以上の雌（1.18～1.45 倍）でみられた。これらの変化は雌のみで用量依存的であった。関連する肝臓の病理組織学的変化はみられず、この変化は毒性ではないと考えられた。

500 mg/kg/日以上の雌雄で、ダニコパンに関連した肝臓重量の増加及び病理組織学的変化として軽度の肝細胞肥大がみられた。肝臓重量の増加率（群平均値）は、750 mg/kg/日まで用量依存的に増加し、その後は横ばいとなった。同様の傾向は、肝細胞肥大の発現にもみられた。肝細胞は、特に小葉中心帯で肥大した好酸性細胞質を特徴とした。この変化は、肝臓重量の増加と関連していた。これらの変化は、酵素誘導に伴う代謝酵素産生亢進に対する適応反応であり、毒性変化ではないと考えられた。同様の結果は、ダニコパンのラットを用いた 1 ヵ月間反復投与毒性試験（ACH-15-071 試験）でもみられており、雌雄でチトクローム P450（CYP）2B 及び CYP3A 活性が、雌で雄特異的な CYP2C が誘導された。また、当該試験でみられた各 CYP 分子種の誘導は、Day 28 における肝臓重量の増加を伴った小葉中心性肥大及びダニコパンの曝露量の減少と一致した。

ダニコパンのトキシコキネティクスパラメータを Table 2 に示す。最高血中濃度はすべての投与群で投与後 1~8 時間にみられた。終末相の評価時点データが限られていたため、すべての消失半減期（$t_{1/2}$）を推定することはできなかったが、推定した $t_{1/2}$ は 1.29～1.91 時間の範囲であった。ダニコパンの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は雌雄で総じて用量依存的に増加した。曝露量は雌の方が雄より高く、雌/雄比は C_{max} が 1.42～2.41、$AUC_{0\text{-}24}$ が 1.41～3.02 であり、用量増加に伴って減少した。

Table 2: Summary Danicopan Toxicokinetic Parameters in RasH2 Mice Plasma Following Once Daily Oral Administration of Danicopan on Day 28

Day	Sex	Total Daily Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/D (ng/mL/[mg/kg])	AUC_{0-24} (h × ng/mL)	AUC_{0-24}/D (h × ng/mL/ [mg/kg])	$T_{1/2}$ (h)
28	Male	250	1	14600	58.4	78200	313	1.29
		500	4	23100	46.3	181000	362	NC
		750	8	32300	43.1	268000	357	NC
		1000	8	33000	33.0	514000	514	NC
	Female	250	4	35100	141	236000	945	NC
		500	4	38900	77.8	408000	815	1.52
		750	8	59700	79.6	577000	769	NC
		1000	2	47000	47.0	725000	725	1.91

Note: NC = not calculable
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{0-24}/D = AUC_{0-24} divided by the dose administered; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; C_{max}/D = C_{max} divided by the dose administered; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to maximum observed serum concentration
Source: ACH-17-107

以上のとおり、ダニコパンの忍容性は良好であり、500 mg/kg/日以上の雌で体重増加量の軽度な変化、250 mg/kg/日以上の雄及び 500 mg/kg 以上の雌で血清コレステロールの増加、500 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓重量の増加を伴う軽度の肝細胞肥大が認められた。NOAEL は 1000 g/kg/日と考えられた。NOAEL におけるダニコパンの C_{max} の平均値は雄で 33,000 ng/mL、雌で 47,000 ng/mL、AUC_{0-24} は雄で 514,000 ng•h/mL、雌で 725,000 ng•h/mL であった。

3.2 ラットの反復投与毒性試験

3.2.1 雄ラットを用いた 14 日間反復経口投与による用量設定試験（非 GLP 適合、ACH-15-041 試験）

雄 WH ラットにダニコパンを 0、100、200 及び 700 mg/kg/日（0、50、100 及び 350 mg/kg/回、溶媒：PEG400:Kolliphor HS15［90:10、w:w］、投与容量：5 mL/kg/回）の用量で 1 日 2 回 14 日間強制経口投与した。

検討した最高用量である 700 mg/kg/日まで、ダニコパンの忍容性は良好であった。病理組織学的検査では、ダニコパンに関連した変化はみられなかった。Day 1 及び Day 14 におけるダニコパンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は用量の増加に伴って増加した（Table 3）。その際、100～200 mg/kg/日ではほぼ用量比例的であり、200～700 mg/kg/日では用量比例性を下回った。AUC_{0-24} はすべての投与群で Day 1 より Day 14 の方が低かった。

Table 3: Danicopan: Summary of TK Parameters Following bid Oral Administration Rats for 14 Days

TK Parameter	Study Day	Dose: mg/kg/day (mg/kg/bid)[a]		
		100 (50)	200 (100)	700 (350)
C_{max} (ng/mL)	1	4660	9700	16900
	14	5450	9030	17400

Table 3: Danicopan: Summary of TK Parameters Following bid Oral Administration Rats for 14 Days

TK Parameter	Study Day	Dose: mg/kg/day (mg/kg/bid)[a]		
		100 (50)	200 (100)	700 (350)
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	1	82400	212000	371000
	14	64400	134000	186000

[a] The test and control articles were administered twice daily (bid), approximately 12 hours apart. Data presented as mean ± SD (N =3)
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; TK = toxicokinetic
Source: ACH-15-041

以上から、本試験における NOAEL は 700 mg/kg/日と考えられた。本用量における Day 14 の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 17,400 ng/mL 及び 186,000 ng•h/mL であった。

3.2.2 ラットを用いた 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 14 日間回復性試験（GLP 適合、ACH-15-071 試験）

雌雄の WH ラットに、ダニコパンの 0、200、500 及び 1000 mg/kg/日（0、100、250 及び 500 mg/kg、1 日 2 回投与、投与容量：5 mL/kg）を 1 ヵ月間反復経口し、毒性を評価した。溶媒には、PEG400:Kolliphor HS 15（90:10、w:w）を用いた。投与終了後、一部の動物に 14 日間の休薬期間設け、みられた変化の回復性を評価した。検査項目として、一般状態、摂餌量、体重及び体重変化量、眼科学的検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査）、トキシコキネティクス、酵素誘導（CYP）、剖検、器官重量、病理組織学的検査並びに骨髄小核評価を実施した。

ダニコパンは、最高用量である 1000 mg/kg/日まで良好な忍容性を示した。一般状態、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査及び眼科学的検査ではダニコパンに関連した変化はみられなかった。500 及び 1000 mg/kg/日の雄で軽度の体重減少及び体重増加量の減少がみられた。摂餌量においては、投与期間終了時又は休薬期間終了時のいずれにおいても、ダニコパンに関連した変化はみられなかった。血液生化学的検査においてみられた変化は、1000 mg/kg/日の雄及び全用量群の雌における総ビリルビン（TBIL）濃度の減少のみであった。関連する病理組織学的変化及び他の肝胆道系機能パラメータの変化がみられなかったことから、TBIL の変化は毒性ではないと考えられた。TBIL の変動を伴う機能障害は通常 TBIL の増加として現れるため、TBIL の減少による生理学的意義は不明である。休薬期間終了時に TBIL に対する影響はみられなかったことから、この変化は回復性があると考えられた。

肝臓、副腎及び甲状腺において、毒性ではない器官重量の変化及び病理組織学的変化が認められた。肝臓では、500 及び 1000 mg/kg/日の雌雄で、平均肝臓重量の増加を伴う小葉中心性肥大がみられた。肝臓では、小葉中心性肝細胞肥大として、小葉中心性肝細胞の軽微から軽度の大型化及び細胞質の好酸性化がみられ、肝臓の平均重量の増加を伴っていた。小葉中心性肥大は肝酵素誘導と一致すると考えられた（すなわち、肝臓の適応反応であり、毒性ではないと考えられる）。副腎では、1000 mg/kg/日の雌に軽微から軽度の皮質肥大がみられた。この変化は、副腎細胞のサイズの増加に続発する束状帯の幅の増加を特徴とし、しばしば細胞質の空胞の増加を伴った。皮質肥大は平均副腎重量の増加と相関し、軽度のストレスに対する二次的変化と考えられ、ダニコ

パンとの直接的な関連性はなく、毒性ではないと考えられた。甲状腺では、軽微な濾胞細胞肥大が 1000 mg/kg/日の雌雄でみられた。この変化は、しばしば細胞の空胞化を伴う濾胞上皮の高さの増加及び濾胞内腔の直径の減少を特徴とした。濾胞細胞肥大は平均甲状腺重量の軽度な増加を伴っており、肝細胞肥大による二次的変化の可能性が考えられた。すなわち、甲状腺における濾胞細胞肥大は、肝酵素誘導による肝細胞肥大が、肝での甲状腺ホルモンの異化作用の亢進をもたらし、その結果、甲状腺刺激ホルモン（TSH）分泌が亢進したことに起因すると考えられ、げっ歯類特異的な変化であり、毒性ではないと考えられた。

溶媒対照群又は 1000 mg/kg/日の数例で、鼻腔の上皮及び/又は嗅上皮の変性を伴う軽微から軽度の炎症がみられた。この変化は鼻咽頭及び/又は鼻甲介の腹側に認められ、逆流に起因すると考えられた。すなわち、これらの変化の発現頻度及び重症度は溶媒対照群と 1000 mg/kg/日で同程度であったことから、鼻腔の炎症は溶媒の逆流に関連すると考えられた。

その他の病理組織学的変化は、この系統及び週齢のラットで一般的にみられる偶発的なもの、又は、溶媒対照群及びダニコパン投与の動物で同程度の発現頻度及び重症度であったことから、ダニコパンに関連した変化ではないと考えられた。

14 日間の休薬期間後には、肝臓及び甲状腺の変化はみられず、完全な回復性が示された。1000 mg/kg/日の雌 2 例に副腎皮質肥大がみられたが、発現頻度及び重症度が低下したことから、回復性が示唆された。

ダニコパンのトキシコキネティクスパラメータを Table 4 に示す。全般的に、雌の曝露量は雄よりも高くなる傾向がみられたが、唯一の例外として、500 mg/kg/日の Day 1 における $AUC_{0\text{-}24}$ は類似していた。$AUC_{0\text{-}24}$ は、全用量群で Day 1 よりも Day 28 の方が低かった。

Table 4: Danicopan: Summary TK Parameters Following bid Oral Administration to Rats for 28 Days

TK Parameter	**Study Day**	**Sex**	**Dose: mg/kg/day (mg/kg/bid)**		
			200 (100)	**500 (250)**	**1000 (500)**
C_{max} (ng/mL)	1	Male	7910	17900	20200
		Female	14600	20500	26200
	28	Male	10300	16200	16900
		Female	19500	21900	22400
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng × h/mL)	1	Male	116000	268000	312000
		Female	224000	266000	428000
	28	Male	97200	144000	183000
		Female	160000	188000	273000

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; bid = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; TK = toxicokinetic
Source: ACH-15-071

以上のとおり、NOAEL は 1000 mg/kg/日と判断され、Day 28 における平均 C_{max} 及び平均 AUC_{0-24} は雄及び雌でそれぞれ 16,900 及び 22,400 ng/mL、並びに 183,000 及び 273,000 ng•h/mL であった。

3.2.3 ラットを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験（GLP 適合、ACH-16-002 試験)

雌雄の WH ラットに、ダニコパンを 0、200、500 及び 1000 mg/kg/日（0、100、250 及び 500 mg/kg/回、1 日 2 回投与）の用量で 3 ヵ月間反復経口投与し、毒性を評価した。溶媒には PEG400:Kolliphor HS 15（90:10、w:w）を用い、投与容量は 5 mL/kg/回とした。一部の動物に 1 ヵ月間の休薬期間を設け、みられた変化の回復性を評価した。トキシコキネティクス評価のため、サテライト群を設定した。検査項目として、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、甲状腺ホルモン検査及び尿検査)、トキシコキネティクス、剖検、器官重量及び病理組織学的検査を設定した。

体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査では、ダニコパンに関連した変化はみられなかった。ダニコパンに関連した一般状態の変化として、200 mg/kg/日以上で赤色便、被毛の赤色汚れ及び被毛の油性汚れがみられた。500 mg/kg/日以上の用量では流涎が散見された。これらの一般状態の変化は雄よりも雌で顕著であり、休薬期間終了時にはみられなかった。関連した病理組織学的変化との相関がみられなかったことから、これらの変化は毒性ではないと考えられた。

投与期間終了時に、500 mg/kg/日以上の雌で軽度の血清コレステロール増加、500 mg/kg/日以上の雄及び 1000 mg/kg/日の雌でチロキシン（T4）の軽度な減少がみられた。1000 mg/kg/日の雄では、TSH の軽度な増加がみられた。休薬期間終了時には、これらの変化はみられなかった。これらの変化はその程度が小さいため、毒性変化ではないと考えられた。

投与期間終了時に副腎の肥大が雌のみにみられ、関連する病理組織学的変化として皮質肥大がみられた。200 mg/kg/日以上の雌では、副腎重量の増加がみられたが、関連する病理組織学的変化はみられなかった。副腎重量及び病理組織学的変化はストレス反応に関連すると考えられた。200 mg/kg/日以上で、ダニコパンに関連した肝臓重量の増加もみられ、これは小葉中心性又はびまん性の肝細胞肥大と相関していた。肥大は肝酵素誘導に対する適応反応と考えられた。この適応性変化は、甲状腺ホルモン異化の増加によって誘発される TSH の二次的な産生増加と増殖を伴う甲状腺の刺激反応に関連し、最終的に甲状腺の腺腫及び後の癌につながることが報告されている。その他の病理組織学的検査では、すべての用量のダニコパン群の雌雄で甲状腺濾胞細胞肥大、1000 mg/kg/日の雌 1 例のみに甲状腺濾胞細胞腺腫、200 mg/kg/日及び 500 mg/kg/日の雌で肝臓の好塩基性変異巣が認められた。甲状腺の変化は肝酵素誘導に起因し、発現頻度が試験実施施設の背景データ範囲内である好塩基性変異巣は自然発生変化であり、いずれも毒性変化ではないと考えられた。休薬期間終了時には、ダニコパンに関連した剖検及び器官重量に変化はみられなかった。甲状腺濾胞細胞肥大は 1000 mg/kg/日の雄 1 例を除く全例及び雌全例で回復した。投与期間終了時の屠殺時に認められた肝臓の肝細胞肥大、肝臓の好塩基性変異巣及び副腎の皮質肥大は、休薬期間終了時には認められず、完全な回復が示唆された。

ダニコパンのトキシコキネティクスパラメータを Table 5 に示す。最高血中濃度は 1 回目投与後の 3 時間又は 2 回目投与後の 1 又は 3 時間に認められた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、検討した用量範囲で曝露量がプラトーに達した Day 91 を除き、おおむね用量に伴って増加した。Day 1 及び 30 の曝露量の増加は概して用量比を下回った。反復投与後の曝露量は Day 30 では比較的変化がなく、Day 91 ではおおむね減少した。$AUC_{0\text{-}24}$ の蓄積比は 0.523～0.980 の範囲であった。曝露量は概して雌の方が雄より高く、雌/雄比は C_{max} で 0.657～2.07、$AUC_{0\text{-}24}$ で 1.33～1.89 であったが、例外として 1000 mg/kg/日の Day 30 における C_{max} は雄の方が雌より高かった。

Table 5: Danicopan: Summary TK Parameters Following bid Oral Administration to Rats for 13 Weeks

TK Parameter	Study Day	Sex	Dose: mg/kg/day (mg/kg/ bid)		
			200 (100)	500 (250)	1000 (500)
C_{max} (ng/mL)	1	Male	12100	20700	25000
		Female	21600	30800	31500
	30	Male	12000	22900	46600
		Female	24900	32100	30600
	91	Male	14100	15700	14900
		Female	24600	26000	27800
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	1	Male	165000	272000	282000
		Female	302000	361000	412000
	30	Male	143000	221000	276000
		Female	238000	352000	392000
	91	Male	144000	164000	147000
		Female	226000	262000	279000

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; bid = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; TK = toxicokinetic
Source: ACH-16-002

以上のとおり、WH ラットにダニコパンを 200、500 及び 1000 mg/kg/日の用量で 3 ヵ月間反復経口投与したところ、忍容性は良好であった。みられた変化は、毒性ではない一般状態の変化、血清コレステロール増加（雌のみ）及び TSH 増加（雄のみ）並びに T4 減少（雌雄）であった。副腎、肝臓及び甲状腺に毒性ではない変化がみられ、肝代謝酵素誘導に対する適応反応と考えられた。いずれの用量でも毒性変化がみられなかったことから、NOAEL は 1000 mg/kg/日（C_{max}：雄 14,900 ng/mL、雌 27,800 ng/mL ; AUC_{0-24}：雄 147,000 ng•h/mL、雌 279,000 ng•h/mL）と考えられた。

3.2.4 ラットを用いた 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験 (GLP 適合、ACH-16-020 試験)

雌雄の WH ラットに、ダニコパンを 0、200、500 及び 1000 mg/kg/日（0、100、250 及び 500 mg/kg/回、1 日 2 回投与）の用量で、6 ヵ月間反復経口投与し、毒性を評価した。溶媒には PEG400:Kolliphor HS 15（90:10、w:w）を用い、投与容量は 5 mL/kg/回とした。トキシコキネティクス評価のため、サテライト群を設定した。検査項目として、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査）、トキシコキネティクス、剖検、器官重量及び病理組織学的検査を設定した。

いずれの用量においても、死亡率、体重（雄のみ）、摂餌量、眼科学的検査、血液凝固検査及び尿検査にダニコパンに関連した影響はみられなかった。剖検では 200 mg/kg/日、器官重量では 500 mg/kg/日までダニコパンの関連した影響はみられなかった。

一般状態では、200 mg/kg/日以上の雌雄で被毛の赤色汚れ、被毛の湿潤、赤色便及び流涎がみられた。赤色便及び流涎は投与期間終了前に回復した。関連した病理組織学的変化がみられなかっ

たことから、これらの一般状態は毒性ではないと考えられた。200 mg/kg/日以上の雌で体重及び体重増加量の増加がみられた。

血液学的検査では、リンパ球数及び好中球数の増加、それらを反映した総白血球数の増加が500 mg/kg/日以上の雌でみられた。これらの変化は関連する病理組織学的変化はみられず、毒性ではないと考えられた。血液生化学的検査における軽微な変化として、500 mg/kg/日以上の雌で毒性ではない血清コレステロール及びトリグリセリドの増加がみられたが、病理組織学的検査を含むその他の検査で関連した変化はみられなかった。

病理組織学的検査では、肝臓、甲状腺及び副腎にダニコパンに関連する変化がみられた。肝臓では、すべての用量の雌雄で用量依存的な軽微から軽度の小葉中心性肥大がみられ、これに関連して 1000 mg/kg/日の雄及びすべての用量の雌で肝臓重量の増加がみられた。雌では、溶媒対照群と比較して、すべての用量で肝細胞の軽微から軽度の細胞質内顆粒（過ヨウ素酸シッフ［PAS］染色陽性）及びクッパー細胞の軽微な細胞質内顆粒の発現頻度の増加がみられ、これは 500 mg/kg/日以上で雌の剖検で認められた暗色化と関連していた。500 mg/kg/日の雌 2 例で肝細胞の軽微な単細胞壊死がみられた。甲状腺では、軽微な濾胞細胞肥大がすべての用量の雌雄にみられ、これに関連して 1000 mg/kg/日の雌雄で甲状腺重量の増加が認められた。また、500 mg/kg/日の雌 1 例で甲状腺の濾胞細胞腺腫がみられた。これらの変化は、T4 の代謝の増加とそれに続く TSH 産生増加、そして甲状腺刺激による肝細胞肥大に続発したものと考えられた。

肝臓及び甲状腺の肥大は、代謝酵素産生亢進に対する適応反応と考えられる。これらはげっ歯類特異的であり、ヒトへの外挿性がないと考えられる。この適応変化は、肥大した肝細胞における甲状腺ホルモン異化の増加と関連し、これが TSH の二次的産生を誘発し、増殖を伴う甲状腺の刺激反応が最終的に甲状腺の腺腫と後の癌につながることが報告されている。ラットを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験では、病理組織学的検査において、甲状腺の濾胞細胞肥大、1000 mg/kg/日の雌 1 例のみで甲状腺の濾胞細胞腺腫などのダニコパンに関連した変化がみられた。3 ヵ月間試験の 1 ヵ月間の休薬期間終了時には、ダニコパンに関連した剖検及び器官重量の変化はみられなかった (ACH-16-002 試験)。なお、甲状腺の濾胞細胞肥大は 1000 mg/kg/日の雄 1 例を除く全例及び雌全例で回復した。

6 ヵ月間反復投与毒性試験の副腎では、軽微な皮質肥大が 1000 mg/kg/日の雌雄の数例及び200 mg/kg/日の雌 1 例にみられた。雄では 1000 mg/kg/日で軽微から軽度の副腎皮質の空胞化が高頻度にみられ、これはダニコパンに関連するものであった。これらの変化は軽微から軽度であったことから、いずれも毒性ではないと考えられた。

ダニコパンのトキシコキネティクスパラメータを Table 6 に示す。最高血中濃度は 1 回目投与後の 3 時間又は 2 回目投与後の 1～3 時間（1 日目投与後それぞれ 13 又は 15 時間）にみられた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、500～1000 mg/kg/日の間で曝露量がプラトーに達した Day 91 及び 182 を除き、おおむね用量の増加に伴って増加した。200 mg/kg/日と 500 mg/kg/日の間では、曝露量の増加は概して用量比例性を下回った。反復投与による曝露量の変化は、Day 91 及び 182 の曝露量が Day 1 と比較しておおむね減少した 1000 mg/kg/日の雄を除き、比較的変化はなかった。曝露量は概して雄よりも雌の方がわずかに高かった。

Table 6: Danicopan: Summary TK Parameters Following bid Oral Administration to Rats for 6 Months

TK Parameter	Study Day	Sex	Dose: mg/kg/day (mg/kg/ bid)		
			200 (100)	500 (250)	1000 (500)
C_{max} (ng/mL)	1	Male	12800	15200	26500
		Female	23300	22200	27200
	91	Male	16300	19500	23400
		Female	20800	26600	31100
	182	Male	13800	26800	23600
		Female	21500	30300	33500
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	1	Male	139000	217000	334000
		Female	269000	324000	376000
	91	Male	161000	197000	207000
		Female	225000	298000	311000
	182	Male	149000	212000	193000
		Female	224000	321000	346000

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; bid = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; TK = toxicokinetic
Source: ACH-16-020

以上のとおり、ダニコパンを 1000 mg/kg/日までの用量で WH ラットに 6 ヵ月間反復経口投与したところ、忍容性は良好であった。肝臓、甲状腺及び副腎にダニコパンに関連した変化がみられたが、げっ歯類特異的な代謝酵素産生亢進に対する適応反応又は軽微から軽度な変化であったことから、毒性ではないと考えられ、NOAEL は 1000 mg/kg/日（C_{max}：雄 23,600 ng/mL、雌 33,500 ng/mL；AUC_{0-24}：雄 193,000 ng•h/mL、雌 346,000 ng•h/mL）と考えられた。

3.3 イヌの反復投与毒性試験

3.3.1 雌イヌを用いた漸増投与による 5 日間反復経口投与毒性試験 （非 GLP 適合、ACH-15-056 試験)

雌ビーグル犬 3 例に、ダニコパンを 50、250 及び 750 mg/kg/日（25、125 及び 325 mg/kg/回、1 日 2 回投与）の用量で漸増投与した。各用量を 3 日間経口投与し、各用量間に 3 日間の休薬期間を設けた（フェーズ A)。また、フェーズ B として、雌ビーグル犬 3 例にダニコパンの 750 mg/kg/日を 5 日間反復経口投与した。溶媒はフェーズ A では PEG400:Water (80:20、w:w)、フェーズ B では PEG400 を用いた。投与容量は 2.5 mL/kg とした。検査項目として、一般状態、体重、摂餌量、生体機能検査、心電図（フェーズ B)、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、トキシコキネティクス、剖検及び病理組織学的検査（フェーズ B）を設定した。

フェーズ A では、ダニコパンの忍容性は 250 mg/kg/日まで良好であった。750 mg/kg/日では、150 mg/mL 投与溶液に沈殿が生じたため、適切に評価できなかった。一般状態の変化は 750 mg/kg における軽度な嘔吐のみであった。体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査及び剖検にダニコパンに関連した変化はみられなかった。フェーズ B では、 750 mg/kg/日を

5 日間投与したときの忍容性は良好であった。フェーズ A からフェーズ B への溶媒変更により、ダニコパンの曝露量は改善された。

一般状態の変化は、750 mg/kg/日でみられた白色/淡色便及び軽度の流涎又は嘔吐のみであった。750 mg/kg/日では、毒性ではない軽度の摂餌量減少及びそれに伴う 5 日間にわたる 0.2～0.4 kg の体重減少がみられた。ダニコパンに関連した心血管系機能への影響は、750 mg/kg/日で投与後 5 時間までみられた心拍数増加のみであった。ダニコパンに関連した血液生化学的変化は、750 mg/kg/日においてみられた毒性ではない血清トリグリセリドの軽微な増加及びアルカリホスファターゼ（ALP）活性の軽微な減少のみであった。750 mg/kg/日を 5 日間投与したところ、ダニコパンに関連した剖検及び病理組織学的変化はみられなかった。

フェーズ A では、C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれも 50～250 mg/kg/日への用量増加に伴って増加した。750 mg/kg/日に増量すると AUC_{0-24} が減少したが、これはフェーズ A で使用した製剤では 750 mg/kg/日で沈殿がみられたためと考えられる。フェーズ B では別の溶媒を使用したため、750 mg/kg/日でのダニコパンの曝露量はフェーズ A の同用量と比較して十分に高く、フェーズ B でも Day 5 の平均曝露量は Day 1 と比較してわずかに増加した。トキシコキネティクスパラメータを Table 7 に示す。

Table 7: Danicopan: Summary (Mean) TK Parameters Following bid Oral Administration to Female Beagle Dogs

TK Parameter	Study Day [b]	Dose: mg/kg/day (mg/kg bid)[a]			
		Phase A[c]			Phase B[d]
		50 (25)	250 (125)	750 (375)	750 (375)
C_{max} (ng/mL)	1	ND	ND	ND	14400
	3/5	2650	7020	2850	18600
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	1	ND	ND	ND	137000
	3/5	29000	72600	24600	169000

[a] The test and control articles administered twice daily (bid), approximately 12 hours apart. Values reported as mean (N = 3)
[b] Only Day 3 samples collected for Phase A, and Days 1 and 5 samples collected for Phase B
[c] Administered in a vehicle of PEG400: Water (80:20, w:w); exposure at 750 mg/kg/day likely impacted by solubility-limited absorption, with precipitation seen at time of formulation analysis
[d] Administered in a vehicle of 100% PEG400
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; bid = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; ND = not determined; PEG = polyethylene glycol; TK = toxicokinetic
Source: ACH-15-056

以上のとおり、雌ビーグル犬に 750 mg/kg/日までの用量のダニコパンを 5 日間経口投与したときの忍容性は良好であり、NOAEL は 750 mg/kg/日と考えられた。この用量における 5 日間投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 18,600 ng/mL 及び 169,000 ng•h/mL であった。

3.3.2 イヌを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験及び 14 日間回復性試験（GLP 適合、ACH-15-073 試験）

雌雄ビーグル犬（各群雌雄各 4 例、回復性試験は対照群及び高用量群：各雌雄 2 例）に、ダニコパンを 0、100、500 及び 1000 mg/kg/日の用量（0、50、250 及び 500 mg/kg、1 日 2 回投与）で

14 日間反復経口投与し、毒性を評価した。その後 14 日間の休薬期間を設け、回復性を評価した。溶媒は PEG400:Kolliphor RH40:プロピレングリコール（84:10.5:5.5、w:w:w）を使用し、投与容量は 2.5 mL/kg とした。検査項目として、一般状態、体重及び体重変化、摂餌量、心電図検査、眼科学的検査、呼吸機能検査、神経行動学的評価、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、トキシコキネティクス、血清補体因子分析（非 GLP として実施）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査を設定した。

最高用量である 1000 mg/kg/日まで忍容性は良好であった。摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、神経行動学的評価及び呼吸機能検査において、ダニコパンに関連した変化はみられなかった。500 mg/kg/日以上の群でダニコパンに関連した可逆的な嘔吐及び淡色便がみられた。500 mg/kg/日以上で可逆的な体重減少が認められた。血液学的検査及び血液凝固検査では、1000 mg/kg/日で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽微な減少、500 mg/kg/日以上で活性化部分トロンボプラスチンの軽微な延長及び/又はフィブリノゲンの増加がみられた。500 mg/kg/日以上の雌雄で、ダニコパン投与に伴って軽度から重度の TBIL 及び血清クレアチニンの増加、並びに血清ナトリウムの軽微な減少が認められた。1000 mg/kg/日の雌 1 例（動物番号 4501）にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、ALP、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、TBIL、直接ビリルビン及び間接ビリルビンの中等度から重度の増加、並びに尿中ビリルビンの中等度の増加がみられ、二次的な胆汁うっ滞を伴う胆嚢粘液瘤が認められた。これらの変化は、同用量を投与した他のイヌで同様の変化がみられなかったことから、偶発的なものと考えられた。しかし、投与期間中に肝酵素及びビリルビンの増加がみられたこと（同様の変化は試験前には認められていなかった）、並びに 500 及び 1000 mg/kg/日の他の動物でも軽度ではあるがビリルビンの増加がみられたことを考慮すると、1000 mg/kg/日の雌 4501 で胆嚢/肝臓変化の増悪がみられた可能性は否定できない。病理組織学的検査では、500 mg/kg/日以上の雌雄で胸腺のリンパ球の減少がみられ、これに関連して胸腺の小型化が肉眼的にみられたほか、胸腺の絶対重量及び相対重量の平均値の減少がみられた。胸腺のリンパ球減少は、これらの用量でみられた体重減少による二次的変化であると考えられたことから、ダニコパンの直接作用ではないと考えられた。

ダニコパンの C_{max} 及び AUC_{0-24} について、C_{max} が 500～1000 mg/kg/日の間でプラトーに達したことを除いて、おおむね用量増加比を下回る増加を示した。反復投与による曝露量は比較的変化しなかった。全身曝露量に性差はみられなかった。トキシコキネティクスパラメータを Table 8 に示す。

Table 8: Summary (mean) TK Parameters Following bid Oral Administration to Beagle Dogs on Days 1 and 14

TK Parameter	**Study Day**	**Sex**	**Dose: mg/kg/day (mg/kg bid)[a]**		
			100 [50]	**500 [250]**	**1000 [500]**
C_{max} (ng/mL)	1	Male	7510	18500	19400
		Female	7860	17100	19000
	14	Male	7910	24400	22100
		Female	8040	21000	24100
	1	Male	53400	189000	226000

Table 8: Summary (mean) TK Parameters Following bid Oral Administration to Beagle Dogs on Days 1 and 14

TK Parameter	Study Day	Sex	Dose: mg/kg/day (mg/kg bid)[a]		
			100 [50]	500 [250]	1000 [500]
AUC_{0-24} (ng × h/mL)		Female	57100	199000	260000
	14	Male	62100	196000	279000
		Female	55000	206000	270000

[a] The test and control articles were administered twice daily (bid), approximately 12 hours apart. Data presented as mean (N = 4 for 100 and 500 mg/kg/day, N = 6 for 1000 mg/kg/day)
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; bid = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; TK = toxicokinetic
Source: ACH 15-073

ダニコパンに関連した変化として、すべての用量で補体第二経路活性が急速かつ完全に阻害され、その持続性は用量に伴って増加した。一方、補体古典経路活性は有意な用量依存性変化を示さなかった。補体 3（C3）濃度は試験を通して用量依存的な増加を示したが、補体 4（C4）及び補体 D 因子にはこのような変化はみられなかった。さらに、血漿中ダニコパン濃度と血清中補体第二経路溶血活性との薬物動態（PK）-薬力学（PD）関係を解析した結果、50%有効濃度（EC_{50}）値は 488 ng/mL であった。

以上より、雌雄ビーグル犬に最高 1000 mg/kg/日まで 1 日 2 回投与により 14 日間経口投与したところ、ダニコパンの忍容性は良好であり、1000 mg/kg/日における C_{max} 及び AUC_{0-24}（雌雄合算の平均値）はそれぞれ 23,100 ng/mL 及び 274,500 ng•h/mL であった。

3.3.3 イヌを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験（GLP 適合、ACH-15-160 試験)

雌雄ビーグル犬（各群雌雄各 4 例、回復性試験、対照群及び高用量群：各雌雄 2 例）に、ダニコパンを 0、100、250、500 及び 1000 mg/kg/日の用量（0、50、125、250 及び 500 mg/kg、1 日 2 回投与）で 3 ヵ月間反復経口投与し、毒性を評価した。その後 1 ヵ月間の休薬期間を設けたが、1000 mg/kg/日では忍容性が不良であったため、本試験では回復性は評価しなかった。溶媒は PEG400:Kolliphor RH40:プロピレングリコール（84:10.5:5.5、w:w:w）を使用し、投与容量は 2.5 mL/kg とした。検査項目として、一般状態、体重及び体重変化、摂餌量、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、トキシコキネティクス、血清補体因子分析（非 GLP として実施）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査を設定した。

250 mg/kg/日以上では忍容性はみられなかった。体重減少、重度の摂餌量減少及び皮膚の黄色変色（黄疸）などの忍容性不良の徴候がみられたため、1000 mg/kg/日の 2 例を Week 3 に安楽死させ、同用量の残りのイヌは Day 26（雌）/27（雄）の早期投与終了まで休薬した。500 mg/kg/日でも同様の黄疸、体重減少、脱水及び摂餌量減少がみられたが、重症度は低かった。500 mg/kg/日の雄 1 例及び雌 1 例では、それぞれ Day 16 及び 15 に投与を中止した。100 mg/kg/日では、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査値、血液生化学的検査値及び剖検に、ダニコパンに関連した影響はみられなかった。いずれの用量においても、眼科学的検査、心電図検査、血液凝固検査、尿検査及び器官重量に変化はみられなかった。さらに、500 mg/kg/日では剖検において毒性変化はみられなかった。

ALT、AST、ALP、GGT 及び TBIL の増加が 250 mg/kg/日以上でみられた。投与を中止したイヌでは、投与中止により臨床検査値の変化が経時的に回復する傾向がみられた。250 mg/kg/日以上で、ダニコパンに関連した血清クレアチニン及びグロブリンの増加並びにアルブミン/グロブリン比の減少がみられた。250 mg/kg/日以上では血小板数の増加が認められ、500 mg/kg/日以上では赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）の減少がみられた。1000 mg/kg/日の雌では、ダニコパンに関連した病理組織学的変化を伴わない網状赤血球の絶対数の増加がみられた。1000 mg/kg/日の雌における網状赤血球の絶対数の増加及び 250 mg/kg/日以上の雌における血小板数の増加は、それぞれ、赤血球量パラメータの減少に伴う赤血球の再生を反映した変化並びに炎症及び/又はストレス対する二次的変化と考えられた。これらの変化と同時に、250 mg/kg/日以上で骨髄の造血細胞過形成の軽微な増加がみられた。

1000 mg/kg/日の早期に安楽死させた 2 例の病理組織学的検査では、1）肝細胞及び毛細胆管内胆管（主に小葉中心性）の両方に胆汁色素に一致する顕著な色素沈着がみられ、肝胆道系の胆汁うっ滞が示唆され、2）門脈域における軽微から軽度の混合性細胞浸潤を伴う中等度の胆管過形成/肥大、3）類洞における多核細胞の形成を伴うクッパー細胞の軽度の肥大（1 例のみ）がみられた。これらの肝臓の変化は死体における黄色化と関連しており、瀕死状態の原因である可能性が高いと考えられた。その他の病理組織学的変化として、腎臓の皮髄境界部における軽微な多巣性混合細胞浸潤及び胸腺における中等度のリンパ球の減少が認められた。

投与期間終了時の病理組織学的検査において、ダニコパンに関連した変化は肝臓及び骨髄にみられた。肝臓では、100 mg/kg/日以上の雌雄で、軽微から中等度の胆管肥大/過形成（門脈混合細胞浸潤の有無にかかわらず）がみられた。軽微から軽度の胆汁色素沈着が、250 mg/kg/日の雌雄の毛細胆管又は肝細胞にみられた。250 mg/kg/日以上の雄の骨髄に軽微な造血細胞密度の増加がみられた。

最高血中濃度は 1 回目投与後の 1 又は 6 時間、又は 2 回目投与後の 1 又は 4 時間（1 回目投与後の 13 又は 16 時間）にみられた。C_{max} 及び AUC_{0-24} はおおむね用量の増加に伴って増加した。曝露量の増加は概して用量比例性に近かったが、Day 1 の 100 mg/kg/日と 1000 mg/kg/日との間及び 250 mg/kg/日と 1000 mg/kg/日との間で曝露量の増加は用量比例性を下回った。反復投与による曝露量はおおむね変化しなかった。曝露量は概してすべての時点で雌雄で同程度であった。Day 1～Day 91 のトキシコキネティクスパラメータを Table 9 に示す。

Table 9: Danicopan: Summary (Mean) TK Parameters Following bid Oral Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks

TK Parameter	**Study Day**	**Sex**	**Dose: mg/kg/day (mg/kg/ bid)**			
			100 (50)	**250 (125)**	**500 (250)**	**1000 (500)**
C_{max} (ng/mL)	1	Male	5370	14200	15200	18300
		Female	5660	10500	15600	20700
	14	Female	ND	ND	17500	23300
	15	Male	ND	ND	15700	22700
	20	Male	ND	14200	ND	ND
		Female	ND	13200	ND	ND

Table 9: Danicopan: Summary (Mean) TK Parameters Following bid Oral Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks

TK Parameter	Study Day	Sex	Dose: mg/kg/day (mg/kg/ bid)			
			100 (50)	250 (125)	500 (250)	1000 (500)
	30	Male	7220	17500	17900	ND
		Female	6580	17600	22700	ND
	91	Male	7410	14700	17600	ND
		Female	7170	12700	15500	ND
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	1	Male	47400	122000	168000	236000
		Female	37900	88000	151000	208000
	14	Female	ND	ND	183000	259000
	15	Male	ND	ND	154000	252000
	20	Male	ND	119000	ND	ND
		Female	ND	117000	ND	ND
	30	Male	65600	140000	200000	ND
		Female	44400	145000	219000	ND
	91	Male	64400	146000	199000	ND
		Female	49400	130000	182000	ND

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; bid = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; ND = not determined; TK = toxicokinetic
Source: ACH 15-160

ダニコパン投与により、血中ダニコパン濃度に比例して血清補体第二経路活性が急速に阻害されたことから（EC_{50} = 555 ng/mL）、ダニコパンはイヌにおいて薬理活性を示すことが確認された。血清補体古典経路活性はダニコパン投与に直ちに反応しなかったが、用量依存的かつ緩やかな増加を示し、高用量 2 群では投与前値と比較し最大で約 50%増加した。同様に、血漿中 C3 濃度も緩やかに増加し、高用量 2 群では投与前値の約 2 倍に達した。血清中補体 D 因子濃度は、ダニコパン投与後に有意に変化しなかった。

100 mg/kg/日では病理組織学的変化が軽微であったこと、忍容性不良を示す一般状態がみられなかったこと、及び臨床検査でダニコパンに関連する毒性変化がみられなかったことから、NOAEL は 100 mg/kg/日と考えられた。この投与量における Week 13 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は、それぞれ 7,290 ng/mL 及び 56,900 ng•h/mL であった。

3.3.4 イヌを用いた 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（第 2 試験）（GLP 適合、ACH-16-038 試験）

ダニコパンの肝臓に対する影響及び NOAEL を評価するために、雌雄ビーグル犬（各群雌雄各 4 例）に、ダニコパンを 0、150 及び 250 mg/kg/日の用量（0、75 及び 125 mg/kg、1 日 2 回投与）で 3 ヵ月間反復経口投与し、毒性を評価した。溶媒は PEG400:Kolliphor RH40:プロピレングリコール（84:10.5:5.5、w:w:w）を使用し、投与容量は 2.5 mL/kg とした。検査項目として、一般状態、体重及び体重変化、摂餌量、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、トキシコキネティクス、肝臓中ダニコパン濃度、剖検、器官重量及び病理

組織学的検査を設定した。なお、血液サンプルを Day 3、6、8、10、12、14、28 及び 91 に採取し、ダニコパンの肝機能への影響を評価した。

ダニコパンは 250 mg/kg/日では忍容性がみられなかった。250 mg/kg/日の雌 1 例（動物番号 6733）を、体重及び摂餌量の減少、黄疸、TBIL の増加（Day 58）並びに ALT、AST、GGT 及び ALP の Day 12 からの持続的増加などを含む一般状態の悪化により Day 61 に安楽死させた。この動物の肝臓におけるダニコパンに関連した病理組織学的変化（門脈の慢性混合細胞浸潤を伴う胆管の中等度の肥大/過形成及びクッパー細胞における中等度の胆汁色素沈着）は、剖検でみられた複数の組織/器官でみられた微黄色化と関連しており、肝臓の所見に続発した黄疸と診断された。この動物でみられた胸腺の中等度のリンパ球枯渇及び腸管関連リンパ組織の軽微なリンパ球枯渇は、肝臓の慢性炎症（慢性疾患のストレス）に続発したものと考えられた。

ダニコパン投与において、用量依存的な体重増加量の軽度な減少とそれに伴う摂餌量の軽微な減少がみられた。液状便と嘔吐もダニコパン投与でみられた。ダニコパン投与では肝酵素及び他の肝機能検査値の増加もみられた。これらの変化は大部分が一過性であり、250 mg/kg/日で早期に安楽死させたイヌを除き、投与終了時（Day 91）までに試験前のレベル近くまで回復した。

計画屠殺時まで生存した動物では、ダニコパンに関連した変化は剖検及び器官重量においてみられなかった。これらのイヌでは、肝臓及び骨髄に病理組織学的変化がみられた。肝臓では、150 mg/kg/日以上の雌雄で門脈の混合細胞浸潤を伴う場合がある軽微から中等度の胆管肥大/過形成、250 mg/kg/日の雄及び 150 mg/kg/日以上の雌でクッパー細胞に軽微な胆汁色素沈着がみられた。250 mg/kg/日の雌雄では、骨髄の造血細胞密度の軽微な増加がみられた。これらの動物のいずれにおいても、肝細胞障害を示す明らかなエビデンスはみられなかった。

本試験期間中、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査、眼科学的検査及び心電図検査において、ダニコパンに関連した明らかな変化はみられなかった。

ダニコパンの最高血漿中濃度は、初回投与の 1 回目投与後の 1 時間及び 2 回目投与後の 1 又は 4 時間（1 回目投与後の 13 又は 16 時間）にみられた。C_{max} 及び AUC_{0-24} はおおむね用量の増加に伴って増加した。曝露量の増加は、150 mg/kg/日と 250 mg/kg/日の間でおおむね用量比例性に近かった。AUC_{0-24} の平均蓄積比は 0.813 から 1.23 の範囲であった。投与初日に定常状態に達した。曝露量は雌雄でおおむね類似しており、雌/雄の C_{max} 比は 0.926～1.34、AUC_{0-24} 比は 0.982～1.24 であった。Day 1 及び Day 90 のトキシコキネティクスパラメータを Table 10 に示す。

Table 10: Danicopan: Summary TK Parameters Following bid Oral Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks

TK Parameter	**Study Day**	**Sex**	**Dose: mg/kg/day (mg/kg bid)**	
			150 (75)	**250 (125)**
C_{max} (ng/mL)	1	Male	9700	11000
		Female	11800	14600
	14	Male	8410	13400
		Female	7780	15200
	30	Male	10800	14700
		Female	12100	13900
	90	Male	12600	14300

Table 10: Danicopan: Summary TK Parameters Following bid Oral Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks

TK Parameter	**Study Day**	**Sex**	**Dose: mg/kg/day (mg/kg bid)**	
			150 (75)	**250 (125)**
		Female	12700	13700
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	1	Male	58800	98400
		Female	73200	97500
	14	Male	53100	94440
		Female	59400	103000
	30	Male	72700	114000
		Female	81800	112000
	90	Male	70900	102000
		Female	81200	100000

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; bid = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; TK = toxicokinetic
Source: ACH-16-038

以上のとおり、イヌに 150 mg/kg/日の用量でダニコパンを 3 ヵ月間反復経口投与したところ、忍容性は不良ではなかった。NOAEL は、肝臓の病理組織学的変化が軽度であったこと、肝酵素の増加が一過性であったこと、これらの変化によるイヌの一般状態への有害な影響がみられなかったことから 150 mg/kg/日と考えられた。その際の C_{max}/AUC_{0-24} は雌で 12,700 ng/mL/81,200 ng•h/mL、雄で 12,600 ng/mL/70,900 ng•h/mL であった。

3.3.5 イヌを用いた 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 3 ヵ月間回復性試験 (GLP 適合、ACH-16-057 試験)

雌雄ビーグル犬（各群雌雄各 4 例、回復性試験は対照群及び高用量群：各雌雄 2 例）に、ダニコパンを 0、35、75 及び 150 mg/kg/日の用量（0、17.5、37.5 及び 75 mg/kg、1 日 2 回投与）で 9 ヵ月間反復経口投与し、毒性を評価した。その後 3 ヵ月間の休薬期間を設け、みられた変化の回復性を評価した。溶媒は PEG400:Kolliphor RH40:プロピレングリコール（84:10.5:5.5、w:w:w）を使用し、投与容量は 2.5 mL/kg とした。検査項目として、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、網膜電図検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、トキシコキネティクス、血清補体因子分析、剖検、器官重量及び病理組織学的検査（精子のステージングを含む）を設定した。

150 mg/kg/日では忍容性が認められなかった。150 mg/kg/日の雄 3 例及び雌 1 例を一般状態悪化のため安楽死させた。これらのイヌでは、肝胆道系障害を示唆する AST、ALT、ALP、GGT、TBIL、直接及び間接ビリルビン濃度の増加がみられた。これらの動物でみられた好中球数及び単球数の増加、並びにフィブリノゲン、グロブリンの増加及びアルブミンの減少などの臨床検査における変化から、炎症が示唆された。リンパ球数の減少はストレスを示唆したが、赤血球系パラメータ、尿素及びクレアチニンの増加から脱水が示唆された。これらの臨床検査でみられた変化はいずれも動物の一般状態悪化に関連するものと考えられた。これらの動物の肝臓でみられたダニコパンに関連した病理組織学的変化は、胆管の肥大/過形成並びにクッパー細胞及び肝細胞の色素沈着で

あった。これらの肝臓における変化は胆汁うっ滞と一致し、臨床検査結果と相関しており、瀕死状態の原因と考えられた。これらのイヌの一部で認められた胸腺のリンパ球枯渇及び/又は副腎の皮質肥大は、瀕死状態によるストレスに続発したものと考えられた。

Day 58 に一般状態悪化のため早期に安楽死させた 75 mg/kg/日の雄 1 例では、肝臓を含むいずれの器官にも病理組織学的変化はみられず、死因は特定されなかった。病理組織学的検査及び臨床検査では、ダニコパンに関連する変化はみられなかったことから、本例の死因はダニコパンに関連するものではないと考えられた。

計画剖検時まで生存した動物では、一般状態、体重又は摂餌量にダニコパンに関連した変化はみられなかった。150 mg/kg/日の雌で、投与期間終了時にみられた体重増加量の減少は、休薬期間終了時にもみられた。いずれの用量においても、眼科学的検査、心電図検査、網膜電図検査、血液凝固検査、尿検査及び器官重量に影響はみられなかった。35 mg/kg/日では血液学的又は血液生化学的検査において変化はみられず、75 mg/kg/日では剖検において変化はみられなかった。

投与期間終了時において、リンパ球数の減少（雄のみで回復性）が 75 mg/kg/日以上でみられ、ストレスを示唆する総白血球数の減少が散見された。赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）の軽微かつ可逆的な減少が、75 mg/kg/日の雌 1 例及び 150 mg/kg/日の雌雄各 1 例でみられた。血液生化学的変化には回復性がみられ、75 mg/kg/日以上でクレアチニン増加がみられたが、これに関連する腎臓の病理組織学的変化はみられず、クレアチニン合成の増加との関連性が示唆された。また、血液生化学的変化はこれらの動物の生存に影響を及ぼさなかった。

標的器官への影響は 150 mg/kg/日で認められ、病理組織学的変化として、安楽死させた動物の肝臓には胆管の肥大/過形成並びに胆汁色素と一致するクッパー細胞及び肝細胞の色素沈着がみられた。他の一部の動物の肝臓にも、ダニコパンに関連した同様の病理組織学的変化が認められたが、軽度であった。75 mg/kg/日以上の雄及び 150 mg/kg/日の雌で胆管の肥大/過形成、150 mg/kg/日の雌 1 例でクッパー細胞及び肝細胞に胆汁色素沈着がみられた。主試験の動物でみられた肝臓の病理組織学的変化及び関連する血液生化学的変化は、3 ヵ月間の休薬期間終了時にはみられなかったことから、完全に回復したと考えられた。

ダニコパン投与により ex vivo において血清補体第二経路活性が急速かつ完全に阻害され（EC_{50} = 385 ng/mL）、この阻害作用はすべての用量で Day 1、91 及び 273 の各投与後少なくとも 3～4 時間持続した。補体第二経路活性の部分的又は完全な回復が各投与後 6～12 時間にみられ、回復速度の差には明らかな用量依存性がみられた。一方、血漿中 C3 濃度は Day 1 では比較的変化がなかったが、Day 91 及び 273 までに約 50%増加した。血漿中 C3 濃度は、休薬期間の最初の採取時点（最終投与後 5.5 日）までに投与前の濃度に回復した。

ダニコパンの最高血中濃度は、1 回目投与後の 1 時間及び 2 回目投与後の 1 時間（1 回目投与後の 13 時間）にみられた。ダニコパンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は、雌雄とも用量にほぼ比例して増加した。反復投与による曝露量は、Day 1 とおおむね同程度であった。AUC_{0-24} の平均蓄積比は 1.14～1.54 の範囲であった。曝露量は雌雄でおおむね同様であり、C_{max} 及び AUC_{0-24} の雌/雄比は、それぞれ 0.900～1.34 及び 0.781～1.06 であった。Day 1、Day 91 及び Day 273（雄/雌）におけるトキシコキネティクスパラメータを Table 11 に示す。

Table 11: Danicopan: Summary (mean) TK Parameters Following bid Oral Administration to Beagle Dogs for 39 Weeks

TK Parameter	Study Day	Sex	Dose: mg/kg/day (mg/kg bid)		
			35 (17.5)	75 (37.5)	150 (75)
C_{max} (ng/mL)	1	M	1960	4440	9930
		F	1770	4660	9990
	91	M	2180	5450	12000
		F	2930	5710	13500
	273	M	2740	6400	10100
		F	3210	8330	12300
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	1	M	14300	34900	78500
		F	11200	33000	69300
	91	M	17800	43300	98300
		F	15800	40200	78400
	273	M	18400	48100	88600
		F	17100	51000	81600

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; bid = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; TK = toxicokinetic; M = male; F = female
Source: ACH 16-057

以上のことより、NOAEL は 75 mg/kg/日と考えられた。NOAEL におけるダニコパンの C_{max} は雄で 6,400 ng/mL、雌で 8,330 ng/mL であり、AUC_{0-24} は雄で 48,100 ng•h/mL、雌で 51,000 ng•h/mL であった。

4 遺伝毒性試験

In vitro 遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異（Ames）試験（ACH-15-078 試験）及びヒト末梢血リンパ球（HPBL）を用いたほ乳類細胞小核試験（ACH-15-077 試験）を実施した。また、in vivo 遺伝毒性試験として、ラットを用いた 28 日間反復投与試験（ACH-15-071 試験）の投与期間終了時にラット骨髄小核試験を実施した。結果の要約を Table 12 に示す。

Table 12: Danicopan: Summary of GLP Nonclinical Genotoxicity Studies

Type of Study/ Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose[a]	GLP[b]	Noteworthy Findings	Study Number
Salmonella typhimurium/ TA98, TA100, TA1535, and TA1537, *Escherichia coli*/ WP2*uvr*A: (Ames)	In vitro	66 h 51 min	1.58, 5.0, 15.8, 50, 158, 500, 1581 and 5000 µg / plate, with and without S9	Yes	No substantial increases in revertant colony numbers	ACH-15-078

Table 12: Danicopan: Summary of GLP Nonclinical Genotoxicity Studies

Type of Study/ Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose[a]	GLP[b]	Noteworthy Findings	Study Number
Mammalian Cell Micronucleus Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	In vitro	4 h with and without S-9; 24 h without S-9	17.4, 30.5, 53.3, 93.3, 163, 285, 417, and 500 µg/mL	Yes	No substantial increases in the incidence of micronuclei	ACH-15-077
Rat Micronucleus Test/Rat/Wistar Han (Female)	Oral gavage	28 days	200, 500, and <u>1000 mg/kg/day</u> (100, 250, and 500 mg/kg bid)	Yes	No substantial increases in the incidence of micronuclei	ACH-15-071

[a] Unless otherwise specified, for repeated-dose toxicity the highest no-observed-adverse effect level (NOAEL) is underlined.
[b] Indicates study includes a GLP Compliance statement.
Abbreviations: bid = twice daily; GLP = Good Laboratory Practice; S-9 = Aroclor 1254-induced rat liver microsomes

In vivo 小核試験で検討した用量は、反復投与毒性試験の限界用量である 1000 mg/kg/日であった。また、1 ヵ月間の投与後の剖検時に骨髄を採取することにより、細胞発生を評価することができた。ダニコパンの曝露量は用量依存的に増加した。雌ラットの曝露量は雄より 31%～65%高いことから、雌ラット（各群 10 例）を小核の評価に用いた。小核誘発の NOAEL は 1000 mg/kg/日であり、Day 28 の雌における C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は、それぞれ 22,400 ng/mL 及び 273,000 ng•h/mL であった。

以上、in vitro 遺伝毒性試験では、代謝活性化の有無にかかわらず、ダニコパンは変異原性も染色体異常誘発性も示さなかった。in vivo 遺伝毒性試験では、ダニコパンは小核誘発性を示さなかった。したがって、ダニコパンの曝露による遺伝毒性の可能性はないと考えられる。また、

*不純物A 、ダニコパンの原薬中に潜在的に含まれる可能性のある不純物であり、潜在的な代謝物）は、復帰突然変異試験（Ames 試験）（ACH-19-020 試験）において陰性であった。なお、in slilico 構造活性相関予測モデル（DEREK 及び Leadscope）及びエクスパートジャッジの結果、ダニコパン（ACH-16-029 試験）及び 3 つの代謝物（ACH-0144709、ACH-0145069 及び ACH-0145071、ACH-16-028 試験）は変異原性を示さないと考えられ、ICH M7 におけるクラス 5 と分類された。

5　がん原性試験

5.1　ラットを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験（GLP 適合、ACH-17-158 試験）

雌雄の WH ラット（各 50 例/性/群）にダニコパンを 5、50 及び 500 mg/kg/日（2.5、25 及び 250 mg/kg、1 日 2 回投与）の用量で、104 週間反復経口投与し、ダニコパンのがん原性とトキシコキネティクスを評価した。対照群としてラット（各 50 例/性/群）に水又は溶媒（PEG400：Kolliphor HS15、90:10［w:w］）を投与した。投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目として、生死の有無、一般状態、触診による腫瘤観察、体重、摂餌量、トキシコキネティクス、剖検及び病理組織学的検査を設定した。

投与量は、WH ラットを用いた 1 ヵ月間（ACH-15-071 試験）、3 ヵ月間（ACH-16-002 試験）及び 6 ヵ月間（ACH-16-020 試験）反復投与毒性試験（いずれも高用量として 1000 mg/kg/日［500 mg/kg の 1 日 2 回投与］）の結果、並びにこれらの試験におけるトキシコキネティクスの結果に基づき設定した。これらの試験の結果について、がん原性評価委員会（CAC）の投与量設定レビュープロセスで米国食品医薬品局（FDA）と協議した。1000 mg/kg/日まで用量制限毒性が認められず、500 mg/kg/日以上で曝露量が飽和することに基づいて、雌雄とも高用量として 500 mg/kg/日（250 mg/kg の 1 日 2 回投与）を設定した。なお、予定している高用量での曝露量比は、予想される最大臨床曝露量と比較して約 35 倍である。AUC の間隔が十分である中用量及び低用量が FDA により推奨された。

ダニコパンに関連した一般状態、触診による腫瘤観察、体重、摂餌量、腫瘍性及び非腫瘍性病変に対する影響はみられなかった。

PEG400 含有溶媒及びダニコパンの経口投与は低い生存率と関連しており、これは胃逆流及びその後の強制経口投与中に一般的に発生する気道病変に関連している可能性が高いと考えられた。非腫瘍性病変の病理組織学的変化は、水対照群と比較して PEG400 含有群で発現頻度及び/又は重症度が増加し、PEG400 含有群の発現頻度及び/又は重症度は概して同程度であったことから、PEG400 に関連すると考えられた。これらの病理組織学的変化は、腎臓、肝臓、鼻腔、喉頭、気管及び肺にみられた。腎臓では、病理組織学的変化として雌雄で軽微から高度な腎症、雄で軽微から中等度の乳頭浮腫がみられた。肝臓では、軽微から中等度の肝細胞空胞化（主に小葉中心性）が PEG400 に関連すると考えられた。気道では、PEG400 に関連した病理組織学的変化がみられ、喉頭気管及び/又は肺への誤嚥を伴う鼻腔への胃逆流と一致していた。鼻腔の病理組織学的変化として、中咽頭、呼吸器、嗅覚及び鼻涙管上皮の軽微から中等度の変性及び内腔の軽微から中等度の滲出液が雌雄でみられた。喉頭及び気管では、PEG400 に関連した軽微から高度な上皮変性/壊死又は萎縮がみられた。肺では、PEG400 に関連した病理組織学的変化として、気管支上皮の軽微から高度な上皮変性/壊死、肺気道内腔又は肺胞の軽微から中等度の滲出液及び軽微から中等度のマクロファージ集簇が認められた。剖検でみられた PEG400 に関連するその他の変化のうち、病理組織学的変化との関連がみられなかったものは、肺（虚脱不全及び異常硬度［概して硬い］）並びに小腸及び大腸（異常な内容物［水様］及び/又は拡張）であった。

WH ラットを用いた 2 年間がん原性試験におけるダニコパンのトキシコキネティクスパラメータを Table 13 に示す。ダニコパンの曝露量は用量の増加に伴って増加し、Day 1 では 5～500 mg/kg/日で、Day 181 では雌の 5～50 mg/kg/日の間で、ほぼ用量に比例して増加した。Day 181 の曝露量の増加は、5～50 mg/kg/日の雄では用量比例性を上回り、50 mg/kg/日以上 500 mg/kg/日以下の雌雄では用量比例性を下回った。概して、曝露量は雌の方が雄より高かった。

Table 13: Danicopan: Summary TK Parameters Following bid Oral Administration to WH Rats for 6 months

Day	**Sex**	**Dose (mg/kg/day)**	**t_{max}[a] (h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-24} (h × ng/mL)**	**AUC_{0-24}/Dose (h × ng/mL/ [mg/kg/day])**	**R_{AUC}**
1	Male	5	1	192	1270[b]	253	NA
		50	11	2690	18100	361	NA
		500	11	17500	224000	449	NA
	Female	5	1	367	3410[b]	682	NA
		50	13	4030	36100	722	NA
		500	11	22300	264000	528	NA
181	Male	5	1	256	1760	352	1.39
		50	11	3530	32600	651	1.80
		500	3	16700	158000	316	0.705
	Female	5	11	645	4640	927	1.36
		50	11	6760	54800	1100	1.52
		500	13	22400	239000	478	0.907

[a] Post First Daily Dose
[b] The last quantifiable concentration was observed at 18 hours post first daily dose.
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; NA = Not Applicable; R_{AUC} = Day 181 AUC_{0-24} / Day 1 AUC_{0-24}: t_{max} = time to maximum observed serum concentration
Source: ACH-17-158

以上、雌雄 WH ラットに 5、50 及び 500 mg/kg/日の用量でダニコパンを 104 週間反復経口投与したところ、がん原性はみられなかった。500 mg/kg/日における Day 181 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雄でそれぞれ 16,700 ng/mL 及び 158,000 ng•h/mL、雌でそれぞれ 22,400 ng/mL 及び 239,000 ng•h/mL であった。

5.2 TgRasH2 マウスを用いた 6 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（GLP 適合、ACH-17-164 試験）

雌雄のヘミ接合型 Tg RasH2 マウス（各 25 例/性/群）にダニコパンを 250、750 及び 1500 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 6 ヵ月間反復経口投与し、ダニコパンのがん原性を評価した。トキシコキネティクス評価には野生型 RasH2 マウスを用いた。陰性対照群として水又は溶媒（溶媒は 0.5%HPMC [4000 mPa] [w:v], 0.1% Tween®80 [v:v]）、陽性対照群には N-メチル-N-ニトロソ尿素（NMU）を陽性対照物質として使用した。投与容量は 10 mL/kg とした。

投与量は、野生型 RasH2 マウスを用いた 1 ヵ月間の DRF 試験（ACH-17-107 試験）の結果及び CAC の勧告に基づき選択した。DRF 試験では、野生型 RasH2 マウスにダニコパンを 250、500、750 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 1 ヵ月間反復経口投与した。ダニコパンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は用量の増加に伴って増加し、雌の曝露量は雄と比較して高く、NOAEL である 1000 mg/kg/日までダニコパンの忍容性はおおむね良好であった。FDA は、マウス DRF 試験では用量制限毒性はみられないことから、本試験の高用量として 1500 mg/kg/日を推奨した。この用量

は、投与容量 10 mL/kg で投与した HPMC/Tween®80 媒体（150 mg/mL）で達成可能な最高濃度である。AUC の間隔が十分であることから、250 及び 750 mg/kg/日を低用量及び中間用量として推奨された。さらに、陽性対照である NMU に加えて、溶媒及び水の両方の対照群を含めることが助言された。

検査項目として、生存率、一般状態（触診による腫瘤観察）、体重及び体重増加量、摂餌量、臨床検査（トリヨードチロニン［T3］及び T4、血液学的検査及び血液生化学的検査）、トキシコキネティクス、剖検、ex vivo 肝酵素誘導解析並びに病理組織学的検査を設定した。

NMU 群の RasH2 マウスでは、水及び溶媒対照群と比較して、予想どおり毒性反応である生存率の低下並びにリンパ腫及びその他の腫瘍の発現率の増加がみられた。

生存率、触診による腫瘤観察、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、ホルモン分析、血液学的検査、剖検、腫瘍性病変及び非腫瘍性病変に対するダニコパンに関連した影響はみられなかった。750 mg/kg/日以上で、毒性ではない軽微から軽度の血清コレステロール増加がみられた。

溶媒対照群及び水対照群と比較して、ダニコパン群では肝臓中の総 P450 含量の増加がみられた。しかし、この作用は用量依存的ではなく、生物学的意義のある増加ではなかった。生物学的に意義のある CYP3A 活性の増加が、すべての用量のダニコパン群の雌雄でみられた。また、すべての用量のダニコパン投与の雌雄で、ダニコパンに関連した CYP2B/CYP2C 活性の増加がみられた。

本試験におけるダニコパンのトキシコキネティクスパラメータを Table 14 に示す。検討したすべての用量で、最高血漿中濃度（C_{max}）は Day 182 の投与後 1 又は 8 時間にみられた。Day 182 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は 250～1500 mg/kg/日で用量の増加に伴って増加した。全体として、Day 182 における曝露量の増加は 250 mg/kg/日～1500 mg/kg/日で用量比例性を下回った。250、750 及び 1500 mg/kg/日では、雌の曝露量は概して雄より高かった。雌/雄比は、C_{max} が 1.89～2.08、AUC_{0-24} が 2.02～3.55 であった。

Table 14: Danicopan: Summary TK Parameters Following Once Daily Oral Administration to Wild Type RasH2 Mouse for 26 Weeks

Day	Sex	Dose (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h × ng/mL)	AUC_{0-24}/D (h × ng/mL/ [mg/kg/day])
182	Male	250	1	15700	101000[a]	403
		750	1	22100	275000	366
		1500	8	26800	402000	268
	Female	250	1	30400	357000	1430
		750	8	41800	608000	811
		1500	8	55700	810000	540

[a] The last quantifiable mean concentration was observed at 8 hours postdose.
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{0-24}/D = AUC_{0-24} divided by the dose administered; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; T_{max} = time to maximum observed serum concentration
Source: ACH-17-164

以上、RasH2 マウスにダニコパンを 250、750 及び 1500 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 6 ヵ月間

反復経口投与したところ、がん原性はみられなかった。Day 182 における 1500 mg/kg/日の C_{max} は雄で 26,800 ng/mL、雌で 55,700 ng/mL であり、AUC_{0-24} は雄で 402,000 ng•h/mL、雌で 810,000 ng•h/mL であった。

6 生殖発生毒性（DART）試験

NZW ウサギ及び WH ラットを用いたダニコパンの DART 試験を実施した。ラットにおいてダニコパンは薬理活性を示さない（ラットの補体 D 因子を阻害しない）ため、この動物種における所見はオフターゲットによる変化を反映している。ウサギは、ダニコパンの DART 評価における主要動物種と考えられる。ウサギを用いた試験として、胚・胎児発生に関する（EFD）試験の DRF 試験（ACH-15-162 試験）、EFD 試験（ACH-15-163 試験）、受胎能及び初期胚発生に関する（FEED）試験（ACH-16-006 試験）、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する（PPND）試験（ACH-16-007 試験）を実施した。また、WH ラットを用いた EFD 試験を実施した（ACH-16-050 試験）。

6.1 受胎能及び初期胚発生に関する（FEED）試験

6.1.1 ウサギを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験（GLP 適合、ACH-16-006 試験）

ウサギ FEED 試験を実施し、交配前から受胎まで及び受胎から着床までの雌雄ウサギへのダニコパン投与による生殖過程（雌における卵管輸送、着床及び着床前段階の胚発生の障害、並びに雄における生殖機能への影響［性行動及び精巣上体内の精子成熟の変化］）に及ぼす影響を評価した。雄は各群 22~23 例、雌は各群 22 例の 4 群の NZW ウサギに、ダニコパンを 0、125、250 及び 500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とし、溶媒は 0.5% HPMC/0.1% Tween®80 を用いた。雄には交配前 28 日から剖検前日まで合計 56～58 回投与した雄には交配前に 28 回（1 日 1 回）投与した。雌には交配前 14 日から妊娠 7 日まで合計 21～26 回投与した。トキシコキネティクス評価には、雌では FEED 評価動物とは別の 1 群 4 例のウサギを用いて、雄では FEED 評価動物の中から 1 群 4 例を用いて行った。検査項目として、生死の有無、一般状態、体重、摂餌量、血液生化学的検査、子宮摘出検査、精子検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査を設定した。

250 及び 500 mg/kg/日の雄及び 500 mg/kg/日の雌では、ダニコパンに関連した毒性として、平均体重減少及び平均体重増加量の減少、並びにそれに伴う平均摂餌量減少及び排便減少がみられた。これらの変化が重度の場合、これらの用量で死亡及び/又は瀕死状態がみられた。これらの結果に基づき、全身毒性に対する NOAEL は雄で 125 mg/kg/日、雌で 250 mg/kg/日と考えられた。500 mg/kg/日における雌雄の生殖能の低下（忍容性の低下による二次的変化と考えられる）に基づき、雌雄の受胎能に関する NOAEL は 250 mg/kg/日と考えられた。いずれの用量でも子宮内生存率に対するダニコパンに関連した変化はみられなかった。したがって、初期胚発生に対する NOAEL は検討した最高用量である 500 mg/kg/日と考えられた。

本試験におけるダニコパンのトキシコキネティクスパラメータを Table 15 に示す。

Table 15: Danicopan: Summary TK Parameters after Once Daily Oral Administration to Rabbits

Danicopan Dose Level	**125 mg/kg/day**		**250 mg/kg/day**		**500 mg/kg/day**	
Parameter (Units)	**Mean**	**± SD**	**Mean**	**± SD**	**Mean**	**±SD**
	Males					
	Study Day 0					
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng × h/mL)	31100	10200	73500	14900	149000	28100
C_{max} (ng/mL)	6710	3650	10300	2590	13300	2310

Table 15: Danicopan: Summary TK Parameters after Once Daily Oral Administration to Rabbits

Danicopan Dose Level	**125 mg/kg/day**		**250 mg/kg/day**		**500 mg/kg/day**	
T_{max} (h)[b]	1	(1-2)	1.5	(1-2)	4	(4)
	Study Day 27					
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	38000	7400	75600	17200	120000	54100
C_{max} (ng/mL)	8880	959	10000	1760	15300	3170
T_{max} (h)[b]	1	(1-2)	1.5	(1-2)	2	(1-2)
Accumulation Ratio[a]	1.4†[3]	0.32	1.0	0.17	0.88†[3]	0.29
	Females					
	Study Day 0					
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	32800	12900	63700	8390	120000	7540
C_{max} (ng/mL)	6690	2180	10500	735	12400	5050
T_{max} (h)[b]	1.5	(1-2)	1	(1-4)	4	(4)
	Gestation Day 7					
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	52000†[2]	NA	92800	5460	144000	46700
C_{max} (ng/mL)	8870†[2]	NA	11600	1720	12000	4790
T_{max} (h)[b]	2 †[2]	(2)	2	(1-4)	4	(4-8)
Accumulation Ratio[a]	1.2†[2]	NA	1.5	0.19	1.2	0.36

[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 and range (in parentheses) are shown instead of mean and SD
Notes: N = 4, except where designated with †[N]
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; GD = Gestation Day; T_{max} = time to maximum observed serum concentration
Source: ACH-16-006

6.2 胚・胎児発生に関する試験（EFD）

6.2.1 妊娠 WH ラットを用いた胚･胎児発生に関する試験（GLP 適合､ACH-16-050 試験）

交配雌 WH ラット（25 例/群）にダニコパンを 0、200、500 及び 1000 mg/kg/日（0、100、250 及び 500 mg/kg、1 日 2 回投与）の用量で、妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与した。投与量はラットを用いた 1 ヵ月間（ACH-15-071 試験）及び 13 週間反復投与毒性試験（ACH-16-002 試験）の結果に基づき設定した。溶媒には PEG400:Kolliphor HS15（90:10［w:w］）を用いて、投与容量は 5 mL/kg とした。トキシコキネティクスでは、サテライト群（各群 8 例）を設定した。母動物の検査項目として、生死の有無、一般状態、体重及び摂餌量を設定した。また、妊娠 20 日に子宮摘出を行い、子宮、胎盤、卵巣、胎児数、胚吸収、着床数、黄体数、子宮重量、正味体重及び正味体重変化量を評価した。胎児の検査項目として、胎児体重、性別、外表検査、内臓検査及び骨格検査を設定した。

母動物に毒性変化はみられなかったことから、母動物に対する NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。この用量における妊娠 6 日の AUC_{0-24} 及び C_{max} はそれぞれ 354,000 ng•h/mL 及び 26,800 ng/mL、妊娠 17 日の AUC_{0-24} 及び C_{max} はそれぞれ 292,000 ng•h/mL 及び 24,600 ng/mL であった。1000 mg/kg/日で胎児体重のわずかな（最大 8.3%）減少に基づき､EFD の NOAEL は 500 mg/kg/

日と考えられた。いずれの用量においても、ダニコパンに関連した外表、内臓及び骨格の胎児奇形又は発生変異はみられなかった。500 mg/kg/日における母動物の妊娠 6 日及び妊娠 17 日における AUC_{0-24} 及び C_{max} は、それぞれ、280,000 ng•h/mL 及び 19,500 ng/mL、259,000 ng•h/mL 及び 23,400 ng/mL であった。

本試験におけるダニコパンのトキシコキネティクスパラメータを Table 16 に示す。

Table 16: Danicopan: Summary of TK Parameters Oral Administration in Pregnant WH Rats

Danicopan Dose Level[a]	**200 mg/kg/day**	**500 mg/kg/day**	**1000 mg/kg/day**
Parameter (Units)	**Gestation Day 6**		
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	234000	280000	354000
C_{max} (ng/mL)	16200	19500	26800
T_{max} (h)	6	6	13
	Gestation Day 17		
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	204000	259000	292000
C_{max} (ng/mL)	16400	23400	24600
T_{max} (h)	13	3	15
Accumulation Ratio[b]	0.87	0.93	0.82

[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 plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; bid = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed serum concentration
Source: ACH-16-050

6.2.2 妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験（非 GLP 適合、ACH-15-162 試験）

交配雌 NZW ウサギ［Hra:（NZW）SPF、各群 6 例］にダニコパンを 0、200、500 及び 1000 mg/kg/日の用量（最大容量 10 mL/kg）で、妊娠 7 日から 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与した。溶媒には 0.5% HPMC/0.1% Tween®80 を用いた。

いずれの用量でも特記すべき肉眼所見は認められなかった。子宮内の成長、生存率及び胎児の外表形態にダニコパンに関連した変化はみられなかった。500～1000 mg/kg で C_{max} が同程度であったことを除き、200～1000 mg/kg で曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）が用量依存的に増加したが、増加は用量比例性を下回った。妊娠 7 日（Day 1）と比較して、妊娠 20 日（Day 14）の C_{max} の平均値は 200 mg/kg で増加したが、500 及び 1000 mg/kg では同程度であった。妊娠 20 日にはすべての用量で妊娠 7 日と比較して AUC_{0-24} の増加が認められた。

本試験におけるダニコパンのトキシコキネティクスパラメータを Table 17 に示す。

以上の結果に基づき、ウサギを用いたダニコパンの EFD 試験には 200、500 及び 1000 mg/kg/日の用量を選択した。

Table 17: Danicopan: Summary of TK Parameters in Pregnant NZW Rabbits

TK Parameter	Gestation Day	Statistics (n = 6)	Dose (mg/kg)		
			200	500	1000
C_{max} (ng/mL)	7	Mean	8820	14300	13800
		SD	1600	1700	1760
	20	Mean	11500	13900	11800
		SD	3510	2110	2840
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	7	Mean	59600	110000	175000
		SD	8110	12300	46200
	20	Mean	86500	148000	191000
		SD	19300	18400	26100
T_{max} (h)	7	Median	2	2	3
		Range	1-4	2-2	1-4
	20	Median	2	4	4
		Range	2-4	1-4	2-4

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; NZW = New Zealand White; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed serum concentration
Source: ACH-15-162

6.2.3 妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（GLP 適合、ACH-15-163 試験）

交配雌 NZW ウサギ［Hra:（NZW）SPF、各群 22 例］にダニコパンを 0（溶媒対照）、200、500 及び 1000 mg/kg/日の用量（投与容量 10 mL/kg）で、妊娠 7 日から 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与した。溶媒には 0.5%HPMC/0.1% Tween®80 を用いた。トキシコキネティクス及び補体の評価のためサテライト群（各群 4 例）を設定した。投与量は、妊娠ウサギを用いた EFD の DRF 試験（ACH-15-162 試験）に基づいて設定した。母動物の検査項目として、生死の有無、一般状態、体重及び摂餌量を設定した。また、妊娠 29 日に子宮摘出を行い、子宮、胎盤、卵巣、胎児数、胚吸収、着床数、黄体数、子宮重量、正味体重及び正味体重変化量を評価した。胎児の検査項目として、胎児体重、性別、外表検査、内臓検査及び骨格検査を設定した。

1000 mg/kg/日では、妊娠期間を通して、平均体重減少及び平均体重増加量の減少、それに伴う平均摂餌量の減少及び排便減少がみられ、ダニコパンに関連した母動物毒性がみられた。これらの変化により、この用量では死亡と流産がみられた。500 mg/kg/日では、母動物において平均体重及び平均体重増加量の減少、それに伴う平均摂餌量の減少及び排便減少がみられたが、平均体重に顕著な影響を及ぼす程度ではなかったため、毒性ではないと考えられた。200 mg/kg/日では、ダニコパンに関連した母動物毒性はみられなかった。これらの結果に基づき、母動物毒性の NOAEL は 500 mg/kg/日と考えられた。1000 mg/kg/日では、ダニコパンに関連した雌及び胎児の平均体重の減少がみられた。200、500 及び 1000 mg/kg/日の子宮内生存率、並びに 200 及び 500 mg/kg/日の子宮内発育には、ダニコパンに関連した変化はみられなかった。いずれの投与群においても、ダニコパンに関連した胎児の奇形及び発生変異はみられなかった。これらの結果に基づき、EFD 毒性の NOAEL は 500 mg/kg/日と考えられた。

ダニコパン投与により、妊娠 7 日及び 20 日の補体第二経路溶血活性の急速かつ用量依存的な

阻害がすべての用量（200、500 及び 1000 mg/kg/日）でみられ、阻害持続時間は高用量でより長く、EC_{50} は 1,285 ng/mL（2.21 μM)）であった。

本試験におけるダニコパンのトキシコキネティクスパラメータを Table 18 に示す。

Table 18: Danicopan: Summary TK Parameters after Oral Administration in Pregnant Rabbits

Danicopan Dose Level	**200 mg/kg/day**		**500 mg/kg/day**		**1000 mg/kg/day**	
Parameter (Units)	**Gestation Day 7**					
	Mean	±SD	Mean	±SD	Mean	±SD
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	54800	22000	147000	37300	172000	61400
C_{max} (ng/mL)	9770	3150	14700	1250	14800	2980
T_{max} (h)	1.5	0.58	3.5	1.0	3.5	1.0
	Gestation Day 20					
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	94500	23400	184000	12000	233000	21300
C_{max} (ng/mL)	12800	1940	12500	3790	15800	3960
T_{max} (h)	1.5	0.58	6.0	2.3	4.0	0.0
Accumulation Ratio*	1.9	0.51	1.3	0.29	1.5	0.61

Notes: N = 4; * = Accumulation Ratio was calculated using AUC_{0-24} GD 20/AUC_{0-24} GD 7;
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed serum concentration
Source: ACH-15-163

6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する（PPND）試験

6.3.1 ウサギを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（GLP 適合、ACH-16-007 試験）

交配雌 NZW ウサギ［Hra:（NZW）SPF、各群 30 例］にダニコパンを 0、50、125 及び 250 mg/kg/日の用量（投与容量 10 mL/kg）で、妊娠 7 日から授乳 41 日まで 1 日 1 回反復経口投与し、着床から離乳までの母体のダニコパンの曝露が、母体動物の妊娠、分娩、及び授乳、並びに出生児の成長、生存、発達及び生殖能に及ぼす影響を評価した。溶媒には 0.5%HPMC/0.1%Tween®80 を使用した。検査項目として、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、生殖能、分娩、同腹児の生存率、発達指標、神経行動学的評価、子宮内生存率、剖検、精子形成及び器官重量を設定した。

いずれの用量でも生存率に対するダニコパンに関連した影響はみられなかった。125 mg/kg/日の雌 1 例が妊娠 31 日に死亡した。この動物は死亡当日に泌尿生殖器及びケージ床面に赤色物がみられたが、体重及び摂餌量に特記すべき影響は認められなかった。250 mg/kg/日では死亡はみられず、125 mg/kg/日の死亡はダニコパンに起因するものではないと考えられた。対照群の雌 1 例が授乳 0 日に死亡発見された。この動物では、剖検時に食道に胎盤が認められた。その他の雌はすべて計画剖検時まで生存した。

ダニコパンに関連した排便減少の発現頻度の増加が、250 mg/kg/日で対照群と比較して、主として妊娠中期から後期（妊娠 15～29 日）でみられた。この群では体重及び摂餌量に変化がみられなかったことから、この変化は毒性ではないと考えられた。妊娠 7～17 日において 250 mg/kg/日の平均体重増加量は対照群よりも低かった。この群の妊娠 17～24 日の平均体重増加量は対照群と

同程度であり、妊娠後期（妊娠 24～29 日）には再び減少した。その結果、妊娠期間全体（妊娠 7～29 日）を評価したとき、250 mg/kg/日で平均体重増加量の減少（49.7%）がみられた。しかし、これらの減少は、絶対体重の平均値には反映されていないことから、ダニコパンに関連した変化であるが、毒性変化ではないと考えられた。250 mg/kg/日の平均摂餌量には、妊娠期間中のダニコパンに関連した変化はみられなかった。妊娠期間中の 50 及び 125 mg/kg/日並びに授乳期間中の 50、125 及び 250 mg/kg/日の母動物では、ダニコパンに関連した平均体重、体重増加量及び摂餌量への影響はみられなかった。いずれの用量においても、母動物の剖検、妊娠期間及び分娩過程にダニコパンに関連した変化はみられなかった。

出生児の発達指標（陰茎亀頭包皮分離及び膣開存性）に対して、ダニコパンに関連した変化はいずれの用量においてもみられなかった。また、瞬目反応条件づけ試験又は機能観察総合評価の評価項目にもダニコパンに関連した変化はみられなかった。離乳後の出生児の生存率に、ダニコパンに関連した変化はみられなかった。生後 105 日から 185 日に、125 mg/kg/日の雄 1 例、対照群及び 125 mg/kg/日群の雌各 1 例を瀕死状態のため安楽殺し、対照群及び 125 mg/kg/日の雌各 1 例の死亡が確認された。125 mg/kg/日の雌 1 例でみられた瀕死状態は、瞬目反応条件づけ試験における拘束馴化中の機械的損傷に起因すると考えられた。用量反応性がみられなかったことから、125 mg/kg/日群でみられた瀕死状態及び死亡は母動物へのダニコパン投与に起因するものではないと考えられた。

いずれの用量においても、雌雄の出生児の一般状態、平均体重及び平均体重増加量（交配前、全世代［雄］又は妊娠［雌］）にダニコパンに関連した変化はみられなかった。出生児の生殖指標（交配間隔及び交配、受胎能、交尾率/受胎率並びに F2 胚の子宮内生存率）には、ダニコパンに関連した変化はみられなかった。50、125 及び 250 mg/kg/日の雌雄の出生児では、剖検又は器官重量にダニコパンに関連した変化はみられなかった。

すべての投与量でいずれのパラメータにもダニコパンに関連する毒性変化がみられなかったことから、交配雌 NZW ウサギにダニコパンを投与した際の母動物、出生児及び出生児の生殖能並びに初期胚発生に関する NOAEL は 250 mg/kg/日と考えられた。

6.4 幼若動物を用いた毒性試験

6.4.1 幼若イヌを用いた忍容性試験及び 8 週間反復経口投与による用量設定試験 (非 GLP 適合、ACH-17-153 試験)

幼若イヌ（試験開始時 4 週齢）を用いてダニコパンの忍容性試験及びそれに続き 8 週間反復投与による DRF 試験を実施した。忍容性試験では、幼若イヌ（各群 1～2 例）にダニコパンを 100、250、500、750 及び 1000 mg/kg/日の用量（投与容量 10 mL/kg）で生後 26/30 日～41 日に 1 日 1 回反復経口投与した。DRF 試験では、幼若イヌ（各群 4～6 例）にダニコパンを 0、250/100、500 及び 1000 mg/kg/日の用量で生後 28 日～83 日に 1 日 1 回（1000 mg/kg/日は、1 日 1 回投与とは別に 1 日 2 回投与の群を設定）反復経口投与した。溶媒には 0.5%HPMC [4000 mPa] [w:v], 0.1% Tween®80 [v:v]を用いた。

検査項目は、一般状態、体重、摂餌量（生後 57 日以降）、血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及びトキシコキネティクスを設定した。忍容性試験では剖検を実施しなかったが、DRF 試験では、剖検、病理組織学的評価（脳、腎臓、肝臓、回腸、脾臓）及び右大腿脛骨関節からの滑液採取を実施した。

忍容性試験ではいずれの用量でも死亡例はみられなかった。ダニコパンに関連した糞便性状の

変化が、各用量群のすべての動物にみられた。これには、粒子状の異常な硬さの便、白色の乾燥便又は白色の粘液状物質が含まれ、生後 31/32 日（100 及び 250 mg/kg/日では投与開始後 5 又は 6 日、500、750 及び 1000 mg/kg/日では投与開始後 2 又は 3 日）から投与期間終了時までみられた。1000 mg/kg/日の雄（動物番号 5001）では、初回投与後（生後 28 日）に自発運動の減少がみられ、250 mg/kg/日の雌（動物番号 2501）では、生後 38 日に嘔吐（澄明な泡沫状物質）が 1 回みられた。ダニコパンに関連した体重及び体重増加量への影響はみられなかった。生後 40 日の血液学的検査、投与 7 日後（生後 33～37 日）又は生後 40 日の血液生化学的検査において、ダニコパンに関連した変化はみられなかった。

Day 1 における 100 mg/kg から 500 mg/kg の曝露量（AUC_{0-24}）は比較的線形であった。忍容性試験の Day 1 に 500 mg/kg から 1000 mg/kg で曝露量がプラトーに達した（Table 19）。忍容性試験の最終投与日の曝露量は 750 mg/kg でプラトーに達し、一部のイヌでは曝露量の 2 倍を超える蓄積が認められた（Table 20）。

Table 19: Danicopan: Summary Pharmacokinetics on the First Day of Dosing in the Tolerability Phase

Dose (mg/kg)	**Day pp**	**Animal ID**	**C_{max} (ng/mL)**	**T_{max} (h)**	**AUC_{0-24} (ng × h/mL)**	**Mean AUC_{0-24} (ng × h/mL)**
100	26	1001 Male	3950	1	8690	12400
	27	1002 Male	5140	1	16100	
250	27	2001 Male	10700	1	46400	29650
	28	2501 Female	5730	1	12900	
500	28	3001 Male	7680	1	51800	54350
	30	3002 Male	8350	1	56900	
750	29	4001 Male	5830	1	30500	30500
1000	28	5001 Male	7150	4	61900	61900

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; T_{max} = time to maximum observed serum concentration
Source: ACH-17-153

Table 20: Danicopan: Summary Pharmacokinetics on the Last Day of Dosing in the Tolerability Phase

Dose (mg/kg)	**Animal ID**	**C_{max} (ng/mL)**	**T_{max} (h)**	**AUC_{0-24} (h × ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24} (h × ng/mL)**
100	1001 Male	8160	1	31100	29000
	1002 Male	5430	1	26900	
250	2001 Male	7750	1	42200	36800
	2501 Female	7210	2	31400	
500	3001 Male	10600	1	70600	53050
	3002 Male	10700	1	35500	
750	4001 Male	11600	1	98500	98500
1000	5001 Male	13100	4	108000	108000

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; T_{max} = time to maximum observed serum concentration
Source: ACH-17-153

DRF 試験では、500 mg/kg/日の 1 例（動物番号 8101）を一般状態悪化のため生後 59 日に安楽殺した。この動物の一般状態の変化として自発運動の減少、削痩、脱水及び皮膚蒼白に加え、顕著な体重減少が生後 51 日からみられた。血液生化学的検査では生後 42 及び 53 日に次のパラメータの軽度から高度の増加がみられた；生後 42 日に AST（投与前値の 7 倍）及び ALT（投与前値の 36 倍）、総タンパク（投与前値の 1.3 倍）、生後 53 日に ALP（投与前値の 4.6 倍）、GGT（投与前値の 27 倍）、TBIL（1.15 倍）、クレアチニン（投与前値の 7 倍）、グロブリン（投与前値の 1.5 倍）。また、この動物の剖検では、肝臓で異常な硬さ、蒼白化及び肥大などがみられ、病理組織学的検査では中等度のびまん性肝細胞空胞化（グリコーゲンを示す可能性が高い）がみられた。さらに、病理組織学的検査において、胆管の肥大/過形成及び肝臓の門脈域の混合性細胞浸潤が認められ、これらはダニコパンに関連した変化と考えられた。これらの肝臓の変化は成熟イヌでみられたものと同様であり、この動物の死亡の原因と考えられた。

一般状態の変化として、異常な色調の便（白色又は赤色）、便の硬さの異常、液状便又は粒子状物質を含む便の性状変化、及び偶発的な嘔吐（すなわち、白色泡沫状又は粒子を伴う、白色/黄色泡沫状物質）が、すべての用量で離乳前の生後 34～48 日からみられ、離乳後の投与期間を通して持続した。これらの所見は 500 mg/kg/日以上でより高頻度にみられた。この月齢のイヌでは一般的であるが、初期体重及び離乳前の投与期間中の体重のバラツキが雌雄ともにみられたが、生後 2～56 日までに体重及び体重増加量に特記すべき影響はみられなかった。しかし、離乳後において 1000 mg/kg/日及び 500 mg/kg/回の 1 日 2 回投与（bid）の雌雄で体重減少が散見され、結果として、生後 56～84 日の累積体重増加量は 1000 mg/kg/日及び 500 mg/kg/回 bid の雄で低く、雌では用量依存的に減少した。その結果、体重の減少がみられた雄を含む 1000 mg/kg/日及び 500 mg/kg/回 bid と他の群とで群間差がみられた。離乳後の投与期間中、対照群と比較して、すべてのダニコパン投与の雌で体重減少が認められ、500 mg/kg/回 bid ではより顕著な差がみられた。摂餌量のバラツキは、離乳後の投与期間中にすべてのダニコパン群の雄でみられたが、500 mg/kg/回 bid の雄では他の投与群と比較して生後 79 日から投与期間終了時の摂餌量がより減少した。雌では、1000 mg/kg/日及び 500 mg/kg/回 bid で摂餌量が対照群よりも減少（投与期間終了時に最大で 70%）した。

血液学的検査では、軽度から中等度の網状赤血球数の減少が 1000 mg/kg/日の雌で生後 82 日（0.37 倍）並びに 500 mg/kg/回 bid の雌で生後 68 日（0.43 倍）及び生後 82 日（0.29 倍）にみられた。血液生化学的検査では前述の安楽死した動物番号 8101 以外に、1000 mg/kg/日及び 500 mg/kg/回 bid の雌で AST、ALT、ALP、GGT 及び TBIL の顕著な増加、1000 mg/kg/日の雄 1 例（動物番号 9001）で ALT の軽度な増加が生後 82 日にみられた。

血液凝固検査では生後 42、68 及び 82 日に、ダニコパンに関連した変化はみられなかった。生後 68 日には、少数の動物でフィブリノゲンの軽微な増加がみられたが、生後 82 日には対照群と同様な範囲内であった。これらの差は生物学的変動によるものと考えられた。生後 68 日又は 82 日の尿検査には、ダニコパンに関連した変化はみられなかった。

溶媒群では、血漿中ダニコパンは検出されなかった。250/100 mg/kg/日の曝露量は、雌雄とも生後 28 日（投与 1 日）から 83 日まで比較的一定しており、曝露量は雌の方がわずかに高かった（Table 21）。500 mg/kg/日の曝露量は、100 mg/kg/日の曝露量とほぼ用量比例的に増加し（生後 83

日の雄の AUC_{0-24} は、100 mg/kg/日の 29,100 ng•h/mL［生後 56 日に 250 mg/kg/日から減量］から 500 mg/kg/日の 91,400 ng•h/mL に増加）、雌雄の曝露量は比較的類似していた（Table 22）。1000 mg/kg/日の曝露量にも性差は認められず、500 mg/kg/日の曝露量と同程度であった。雄では生後 83 日に約 2 倍の曝露量の増加が認められた（Table 23）。500 mg/kg/回 bid の曝露量は、500 mg/kg/日及び 1000 mg/kg/日の曝露量と同程度であったため、プラトーに達していると考えられた（Table 24）。

Table 21: Danicopan: Summary TK Following a 250/100 mg/kg/day Oral Administration to Beagle Dogs in the DRF Phase

Sex	Day pp/ Dose (mg/kg)	Parameter	T_{max} (h)[a]	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h × ng/mL)
Female	28/250	Mean (n = 2)	3	7160	60800
	43/250	Mean (n = 2)	2.5	8010	55400
	69/100	Mean (n = 2)	1	14200	37200
	83/100	Mean (n = 2)	2	8980	46200
Male	28/250	Mean (n = 4)	2	7260	37400
		SD	2-2	1030	5810
	43/250	Mean (n = 4)	1	4050	16700
		SD	1-2	2680	10700
	69/100	Mean (n = 4)	1	7740	22800
		SD	1-1	1910	4660
	83/100	Mean (n = 4)	1	8390	29100
		SD	1-2	1510	10300

[a] T_{max} displayed as median and range
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; DRF = dose range finding; pp = post-partum; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed serum concentration
Source: ACH-17-153

Table 22: Danicopan: Summary TK Following a 500 mg/kg/day Oral Administration to Beagle Dogs in the DRF Phase

Sex	Day pp	Parameter	T_{max} (h)[a]	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h × ng/mL)
Female	28	Mean (n = 1)	1	11100	91300
	43	Mean (n = 1)	1	17100	93600
	69	Mean (n = 1)	1	15400	113000
	83	Mean (n = 1)	2	25500	137000
Male	28	Mean (n = 3)	1	9150	65500
		SD	1-2	1630	39700
	43	Mean (n = 3)	2	14600	101000
		SD	1-4	1040	13800

Table 22: Danicopan: Summary TK Following a 500 mg/kg/day Oral Administration to Beagle Dogs in the DRF Phase

Sex	Day pp	Parameter	T_{max} (h)[a]	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h × ng/mL)
	69	Mean (n = 2)	1	12600	108000
	83	Mean (n = 2)	2	16500	91400

[a]T_{max} displayed as median and range
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; DRF = dose range finding; pp = post-partum; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed serum concentration
Source: ACH-17-153

Table 23: Danicopan: Summary TK Following a 1000 mg/kg/day qd Oral Administration to Beagle Dogs in the DRF Phase

Sex	Day pp	Parameter	T_{max} (h)[a]	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h × ng/mL)
Female	28	Mean (n=3)	2	8430	94400
		SD	2-2	2420	66200
	43	Mean (n = 3)	2	11700	84300
		SD	2-2	1270	30200
	69	Mean (n = 3)	1	11800	40000
		SD	1-1	3410	5300
	83	Mean (n = 3)	2	15800	142000
		SD	1-2	10700	94700
Male	28	Mean (n = 3)	4	10600	83500
		SD	2-4	1940	20300
	43	Mean (n = 3)	1	12200	60500
		SD	1-1	985	379
	69	Mean (n = 3)	2	16300	87500
		SD	2-4	3220	1570
	83	Mean (n = 3)	2	20200	237000
		SD	2-8	3890	91000

[a] T_{max} displayed as median and range
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; DRF = dose range finding; pp = post-partum; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed serum concentration
Source: ACH-17-153

Table 24: Danicopan: Summary TK Following a 1000 mg/kg/day Dosed as a 500 mg/kg bid Oral Administration to Beagle Dogs in the DRF Phase

Sex	Day pp	Parameter	T_{max} (h)[a]	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h × ng/mL)
Female	28	Mean (n = 3)	4	8550	69100
		SD	1-4	994	12500
	43	Mean (n = 3)	1	16500	97800
		SD	1-2	2980	11200
	69	Mean (n = 3)	1	16100	79400
		SD	1-2	7830	20600
	83	Mean (n = 3)	2	18500	142000
		SD	1-2	7350	114000
Male	28	Mean (n = 1)	4	13800	93100
	43	Mean (n = 1)	1	13300	73200
	69	Mean (n = 1)	2	14800	86400
	83	Mean (n = 1)	1	10100	103000

[a] T_{max} displayed as median and range
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration of the drug; DRF = dose range finding; pp = post-partum; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to maximum observed serum concentration
Source: ACH-17-153

投与終了時の剖検では、1000 mg/kg/日の雌 1 例（動物番号 9501）に肝臓でダニコパンに関連すると考えられる異常な硬さが確認され、関連した変化として病理組織学的検査で胆管の肥大/過形成がみられた。病理組織学的検査では、ダニコパンに関連した変化として、500 mg/kg/日以上の雌雄の肝臓に、軽微から中等度の胆管の肥大/過形成がみられ、ほとんどは軽微から軽度の門脈域の混合性細胞浸潤を伴い、頻度は低いものの胆管上皮の軽微な急性変性/壊死がみられた。これらの動物では、胆管の上皮はより高く、透明な細胞質と過形成を伴い、時に隣接する小葉に広がっていた。いずれの動物にも肝細胞変性及び/又は壊死はみられなかった。

ダニコパンに関連した器官重量の変化はみられなかった。滑液中のダニコパン濃度を測定したところ、予測されたとおり溶媒群の試料中にダニコパンは検出されず、250/100 mg/kg/日においてもダニコパンは検出されなかった。全体として、500 mg/kg/日、1000 mg/kg/日及び 500 mg/kg/回 bid の試料中のダニコパン濃度は低く、バラツキが大きく、明らかな用量反応性はみられなかった。

以上のとおり、幼若イヌにダニコパンを生後 28 日～83 日に 0、250/100（生後 56 日に 250 mg/kg/日から 100 mg/kg/日に減量）、500 及び 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回（1000 mg/kg/日は、1 日 1 回投与とは別に 1 日 2 回投与の群を設定）反復経口投与した結果、500 mg/kg/日の雄 1 例を早期安楽死し、すべての用量で一般状態（すなわち、便性状の変化）、1000 mg/kg/日及び 500 mg/kg/回 bid において体重、体重増加量、摂餌量、臨床検査、並びに 500 mg/kg/日以上で肝臓の病理組織学的検査で変化がみられた。これらの結果に基づき、その後の幼若イヌを用いた試験の高用量として 250 mg/kg/日が推奨されると考えられた。

7　局所刺激性試験

ラット、イヌ、ウサギ及びマウスを用いて実施した毒性試験において、いずれの動物種においても、ダニコパンに関連した特記すべき局所刺激性はみられなかった。

8　その他の毒性試験

8.1　抗原性試験

反復投与毒性試験及び臨床試験において、ダニコパンが免疫学的作用を及ぼすことを示唆する所見は得られなかったため、抗原性試験は実施しなかった。

8.2　免疫毒性試験

反復投与毒性試験及び臨床試験からダニコパンが免疫学的作用を及ぼすことを示唆する所見は得られなかったため、免疫毒性試験は実施しなかった。

8.3　毒性発現の機序に関する試験

非臨床試験から得られた主要な所見はダニコパンの薬理作用に関連すると考えられたため、作用機序試験は実施しなかった。

8.4　依存性試験

安全性薬理試験、反復投与毒性試験、及び臨床試験のいずれでも、中枢・末梢神経系への有害作用を示す明確な所見は得られなかったため、ダニコパンの依存性試験は実施しなかった。

8.5　代謝物に関する試験

非臨床試験で特徴付ける必要がある代謝物はみられていないため、ダニコパンの代謝物に関する試験は 4 項に記載の試験以外は実施しなかった。

8.6　不純物に関する試験

ダニコパンの原薬の製造工程（出発物質、中間物質、溶媒）に潜在的に含まれる不純物について、in silico 構造活性相関予測モデル（DEREK 及び Leadscope）を用いた変異原性の警告構造の評価、in vitro 遺伝毒性試験及び文献調査を実施した。ダニコパンの原薬及び製剤の規格設定値はモジュール 3 に示す。なお、不純物は ICH Q3A, ICH Q3B, ICH Q3C, ICH Q3D 及び ICH M7 に従って管理する。4 項に記載以外の不純物に関する試験は実施しなかった。

8.7　その他の試験

8.7.1　光毒性試験

ダニコパンの光毒性評価のため、in vitro ニュートラルレッド取り込み（NRU）アッセイ（GLP 適合、ACH-16-015 試験）及びラットを用いた in vivo 光毒性試験（GLP 適合、ACH-16-049 試験）を実施した。

NRU アッセイ（ACH-16-015 試験）は、紫外線非照射下（-UVR）と照射下（+UVR）でダニコパンに曝露した BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞の生存率を比較検討する、可溶性化合物の光毒性スクリーニングに最も適切な in vitro アッセイとして国際的規制機関により一般的に考えられている。培地中の溶解限界（3.17 μg/mL）以上の濃度のダニコパンを用いて NRU アッセイを実施し

た結果、光毒性の可能性が示唆された。

次に、ラットにダニコパンを 3 日間反復経口投与し、光毒性を評価した（ACH-16-049 試験）。有色（Long Evans）ラットに、ダニコパンを 200、500 及び 1000 mg/kg/日（100、250 及び 500 mg/kg、1 日 2 回投与；WH ラットを用いた 3 ヵ月間経口投与毒性試験［ACH-16-002 試験］と同用量）の用量で 3 日間反復経口投与し、その後紫外線 B、紫外線 A、及びキセノンランプからの可視光に曝露した。溶媒には PEG400:Kolliphor HS15（90:10、w:w）を用いた。その結果、ダニコパンを投与したラットの有色部位及び非有色部位に、いずれの用量においても、光毒性を示唆する皮膚反応はみられなかった。また、眼の光毒性を示唆する変化は剖検及び病理組織学的検査においてもみられなかった。

以上より、有色ラットを用いた in vivo 光毒性試験の陰性結果に基づくと、ダニコパンは皮膚及び眼に光毒性の可能性を示さないと考えられた。

9 安全域

150 mg 錠及び 200 mg 錠の 1 日 3 回投与の安全域は、臨床試験（ALXN2040-PNH-301 試験、PMX-0038）の定常状態における曝露量と、GLP 適合の長期反復投与毒性試験の NOAEL における曝露量（イヌでは 9 ヵ月間反復投与毒性試験における 75 mg/kg/日、ラットでは 6 ヵ月間反復投与毒性試験における 1000 mg/kg/日）と比較して算出した。イヌはラットよりも感受性が高く、NOAEL での曝露量が低く、したがって安全域が狭いと考えられた（Table 25）。

Table 25: Safety Margins

Human Dose			**150 mg TID**	**200 mg TID**
Steady-State Human PK [a] **(ALXN2040-PNH-301)**		**C_{max} (ng/mL)**	560	696
		AUC_{0-24} (h*ng/mL)	8420	10500
Safety Margin (Fold)	**Beagle Dogs** [b]	**C_{max}**	13	11
		AUC	6	5
	WH Rats [c]	**C_{max}**	51	41
		AUC	32	26

[a] Mean steady-state PK from Table 9 of Study ALXN2040-PNH-301 (PMX-0038).
[b] Dog NOAEL exposures (mean of males and females): C_{max} = 7,365 ng/mL; AUC_{0-24} = 49,550 h*ng/mL.
[c] Rat NOAEL exposures (mean of males and females): C_{max} = 28,550 ng/mL; AUC_{0-24} = 269,500 h*ng/mL.
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC_{0-24} = AUC from time 0 to 24 hours; TID = three times daily; C_{max} = maximum drug concentration; PK = pharmacokinetic(s); NOAEL = no observed adverse effect level
Source: ALXN2040-PNH-301 (PMX-0038), ACH-16-020, ACH-16-057

10 考察及び結論

複数の in vitro 及び in vivo 試験を複数の動物種を用いて実施し、ダニコパンの非臨床毒性及び安全性薬理プロファイルを評価した。全体として、これらの包括的な試験は、治療上適切な用量でヒトにダニコパンを安全に投与できることを支持している。

- ダニコパンの薬力学的効果がみられたことに基づき、毒性試験及び DART 試験に用いる主な非臨床動物種としてイヌ及びウサギを選択した（モジュール 2.6.2）。イヌは非臨床毒性試験で最も感受性の高い動物種であった。14 日間以上の投与期間を用いた複数の反復投与毒性試験において、イヌの剖検及び病理組織学的検査から、ダニコパンに関連した肝胆道系

の胆汁うっ滞がみられた。イヌの肝胆道系の胆汁うっ滞は、TBIL、ALT、AST、ALP 又は GGT の増加、並びに肝細胞及びクッパー細胞における色素沈着、胆管上皮の肥大/過形成を特徴とした。イヌの 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験における NOAEL は 75 mg/kg/日であり、このときの C_{max} は 7,365 ng/mL、AUC_{0-24} は 49,550 ng•h/mL であった。イヌの NOAEL における AUC_{0-24} は、150 mg 及び 200 mg を 1 日 3 回投与した際のヒト AUC_{0-24} のそれぞれ約 6 倍及び約 5 倍であり、イヌの C_{max} は、それぞれ約 13 倍及び約 11 倍であった（ヒトでの曝露量は ALXN2040-PNH-301 試験、PMX-0038 に基づく）。肝胆道系の胆汁うっ滞は、他の非臨床動物種ではみられなかった。

- げっ歯類では、ダニコパンの忍容性は良好であり、体重増加量の軽微な変化、血清コレステロールの増加、肝臓重量の増加、肝細胞肥大、TSH の増加、甲状腺濾胞細胞肥大を伴う T4 の減少などの毒性ではない変化がみられたのみであり、これらは CYP450 酵素誘導と一致している。ラットにおける 6 ヵ月間反復投与毒性試験の NOAEL は 1000 mg/kg/日であり、このときの C_{max} は 28,550 ng/mL、AUC_{0-24} は 269500 ng•h/mL であった。ラットの NOAEL における AUC_{0-24} は、150 mg 及び 200 mg を 1 日 3 回投与した際のヒト AUC_{0-24} のそれぞれ約 32 倍及び約 26 倍であり、C_{max} は、それぞれ約 51 倍及び約 41 倍であった（ヒトでの曝露量は ALXN2040-PNH-301 試験、PMX-0038 に基づく）。
- ダニコパンは、WH ラット（500 mg/kg/日）及び TgRasH2 マウス（1500 mg/kg/日）で検討した最高用量までがん原性を示さなかった。
- ウサギ及びラットの受胎能、胚・胎児発生及び出生後の発生に関する試験においてダニコパンに関連した毒性学的に意義のある変化はみられなかった。
- ダニコパンは、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、HPBL を用いた in vitro 小核試験及びラットを用いた in vivo 小核試験において、遺伝毒性を示さなかった。.
- ダニコパンはメラニンに結合するが（モジュール 2.6.4）、有色 Long Evans ラットを用いた in vivo 光毒性試験において光毒性は陰性であった。
- ダニコパンは、潜在的な心血管リスクを示さなかった。すなわち、in vitro ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）アッセイにおける QT 延長の評価（安全域は約 117 倍高かった）及び覚醒ビーグル犬を用いたテレメトリー測定において 500 mg/kg まで心血管系機能に対する影響が認められなかった。さらに、ビーグル犬では、1 日投与量で 1000 mg/kg/日まで呼吸系又は中枢神経系機能に対する影響は認められなかった（モジュール 2.6.2）。

TABLE OF CONTENTS

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 10
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 13
2.6.7.4 毒性試験：使用原薬ロット 26
2.6.7.5 単回投与毒性試験 33
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 34
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 35
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 110
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 117
2.6.7.10 がん原性試験 119
2.6.7.10B Carcinogenicity 125
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 Test Article: Danicopan 152
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 153
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 158
2.6.7.13B Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development (Pivotal) 162
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 165
2.6.7.15 新生児を用いた試験 170
2.6.7.16 局所刺激性試験 171
2.6.7.17 その他の毒性試験 172

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

			Overview			Test Article: Danicopan		
Type of Study	**Species & Strain**	**Method of Admin**	**Duration of Dosing**	**Doses[a] (mg/kg/day)**	**GLP**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location (Module 4)**
Single-Dose Toxicity – No standalone single dose toxicity study was performed with danicopan								
Repeat-Dose Toxicity								
Repeat-dose toxicity	Mouse/ WT TgRasH2	qd oral gavage	28 days	0, 250, 500, 750, 1000	GLP	[redacted]; [redacted] ([redacted]); [redacted], [redacted], [redacted] Canada	ACH-17-107	4.2.3.2.1
Repeat-dose toxicity	Rat/ WH	bid oral gavage	14 days	0, 100, 200, 700	Non-GLP	[redacted], [redacted], [redacted] ([redacted]), [redacted], [redacted], [redacted], USA	ACH-15-041	4.2.3.2.2-1 4.2.3.2.2-2
Repeat-dose toxicity	Rat/ WH	bid oral gavage	28 days	0, 200, 500, 1000	GLP	[redacted], [redacted], [redacted] ([redacted]), [redacted], [redacted], [redacted], Canada	ACH-15-071	4.2.3.2.3-1 4.2.3.2.3-2

			Overview			Test Article: Danicopan		
Type of Study	**Species & Strain**	**Method of Admin**	**Duration of Dosing**	**Doses[a] (mg/kg/day)**	**GLP**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location (Module 4)**
Repeat-dose toxicity	Rat/ WH	bid oral gavage	13 weeks	0, 200, 500, 1000	GLP	[redacted], Canada	ACH-16-002	4.2.3.2.4
Repeat-dose toxicity	Rat/ WH	bid oral gavage	26 weeks	0, 200, 500, 1000	GLP	[redacted], Canada	ACH-16-020	4.2.3.2.5
Repeat-dose toxicity	Dog/ Beagle	bid oral gavage	3/5 days	0, 50, 250, 750	Non-GLP	[redacted], USA	ACH-15-056	4.2.3.2.6-1 4.2.3.2.6-2
Repeat-dose toxicity	Dog/ Beagle	bid oral gavage	14 days	0, 100, 500, 1000	GLP	[redacted], Canada	ACH-15-073	4.2.3.2.7

2.6.7 毒性試験概要表
ALXN2040 PNH

			Overview			Test Article: Danicopan		
Type of Study	**Species & Strain**	**Method of Admin**	**Duration of Dosing**	**Doses[a] (mg/kg/day)**	**GLP**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location (Module 4)**
Repeat-dose toxicity	Dog/ Beagle	bid oral gavage	13 weeks	0, 100, 250, 500, 1000	GLP	[redacted], Canada	ACH-15-160	4.2.3.2.8
Repeat-dose toxicity	Dog/ Beagle	bid oral gavage	13 weeks	0, 150, 250	GLP	[redacted], USA	ACH-16-038	4.2.3.2.9
Repeat-dose toxicity	Dog/ Beagle	bid oral gavage	39 weeks	0, 35, 75, 150	GLP	[redacted], Canada	ACH-16-057	4.2.3.2.10

			Overview			Test Article: Danicopan		
Type of Study	**Species & Strain**	**Method of Admin**	**Duration of Dosing**	**Doses[a] (mg/kg/day)**	**GLP**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location (Module 4)**
Genotoxicity Studies								
Ames Microbial mutagenesis	*S typhimurium* / TA98, TA100, TA1535, and TA1537; *E coli* / WP2 *uvr*A	In vitro	66 h 51 min	1.58, 5.0, 15.8, 50, 158, 500, 1581 and 5000 µg/plate, with and without S9	GLP	[redacted], Canada	ACH-15-078	4.2.3.3.1.1
Micronucleus Test in Peripheral Blood Lymphocyte	Human, peripheral blood lymphocytes	In vitro	4 h with and without S9; 24 h without S9	17.4, 30.5, 53.3, 93.3, 163, 285, 417, and 500µg/mL	GLP	[redacted], Canada	ACH-15-077	4.2.3.3.1.2
In vivo Micronucleus Test	Rat/ WH	bid oral gavage	28 days	0, 200, 500, 1000	GLP	[redacted], Canada	ACH-15-071	4.2.3.3.2.1-1 4.2.3.3.2.1-2

			Overview			Test Article: Danicopan		
Type of Study	**Species & Strain**	**Method of Admin**	**Duration of Dosing**	**Doses[a] (mg/kg/day)**	**GLP**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location (Module 4)**
Carcinogenicity								
Carcinogenicity	Mouse / TgrasH2	qd oral gavage	26 weeks	0, 0, 250, 750, 1500	GLP	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], Canada	ACH-17-164	4.2.3.4.2.1
Carcinogenicity	Rat / WH	bid oral gavage	104 weeks	0, 0, 5, 50, 500	GLP	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], Canada	ACH-17-158	4.2.3.4.1.1
Reproductive and Developmental Toxicity								

			Overview			Test Article: Danicopan		
Type of Study	**Species & Strain**	**Method of Admin**	**Duration of Dosing**	**Doses[a] (mg/kg/day)**	**GLP**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location (Module 4)**
FEED	Rabbit / NZW	qd oral gavage	Males: 28 days prior to mating through 1 day prior to euthanasia; Females: 14 days prior to mating through Gestation Day 7	0, 125, 250, 500	GLP	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	ACH-16-006	4.2.3.5.1.1
EFD (DRF)	Rabbit / NZW	qd oral gavage	Gestation Days 7-20	0, 200, 500, 1000	Non-GLP	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	ACH-15-162	4.2.3.5.2.2
EFD	Rabbit / NZW	qd oral gavage	Gestation Days 7-20	0, 200, 500, 1000	GLP	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	ACH-15-163	4.2.3.5.2.3

			Overview			Test Article: Danicopan		
Type of Study	**Species & Strain**	**Method of Admin**	**Duration of Dosing**	**Doses[a] (mg/kg/day)**	**GLP**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location (Module 4)**
EFD	Rat / WH	bid oral gavage	Gestation Days 6-17	0, 200, 500, 1000[b]	GLP	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] USA	ACH-16-050	4.2.3.5.2.1
PPND	Rabbit / NZW	qd oral gavage	Gestation Day 7 through Lactation Day 41	0, 50, 125, 250	GLP	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	ACH-16-007	4.2.3.5.3.1
Juvenile Tolerability/ DRF Study	Dog/ Beagle	qd oral gavage (1 group at 500 mg/kg bid)	Tolerability – up to 16 days DRF – 8 weeks	Tolerability – 100, 250, 500, 750, 1000 DRF – 0, 250/100, 500, 1000	Non-GLP	[redacted], [redacted], [redacted], ([redacted]), [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], Canada	ACH-17-153	4.2.3.5.4.1
Local Tolerance – Standalone local tolerance studies were not performed.								
Other Toxicity Studies								

			Overview			Test Article: Danicopan		
Type of Study	**Species & Strain**	**Method of Admin**	**Duration of Dosing**	**Doses[a] (mg/kg/day)**	**GLP**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location (Module 4)**
Phototoxicity	Mouse / BALB/c 3T3 Fibroblasts	In vitro	90 minutes	0.316, 0.562, 1.00, 1.78, 3.17, 5.62, 10.0, 17.8, µg/mL	GLP	[redacted], USA	ACH-16-015	4.2.3.7.7.1.1
Phototoxicity	Pigmented Rats / LE	bid oral gavage	3 days	0, 200, 500, <u>1000</u>	GLP	[redacted], USA	ACH-16-049	4.2.3.7.7.1.2

Abbreviations: Admin = administration; bid = twice daily; DRF = dose range finding; EFD = embryo-fetal development; FEED = fertility and early embryonic development; GLP = Good Laboratory Practice; LE = Long Evans; NZW = New Zealand White; PPND = pre- and postnatal development; qd = once daily; WH = Wister Han

[a] The NOAEL is underlined.

[b] The NOAEL for maternal toxicity was 1000 mg/kg/day and the NOAEL for fetal toxicity was 500 mg/kg/day.

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

		Overview of Toxicokinetics Studies		Test Article: Danicopan		
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Doses (mg/kg/day)**	**GLP Compliance**	**Study Number**	**Location (Module 4)**
28-day repeat-dose toxicity	Mouse/ WT TgRasH2	qd oral gavage	0, 250, 500, 750, 1000	GLP	ACH-17-107	4.2.3.2.1
14-day repeat-dose toxicity	Rat/ WH	bid oral gavage	0, 100, 200, 700	Non-GLP	ACH-15-041	4.2.3.2.2-1 4.2.3.2.2-2
28-day repeat-dose toxicity	Rat/ WH	bid oral gavage	0, 200, 500, 1000	GLP	ACH-15-071	4.2.3.2.3-1 4.2.3.2.3-2
13-week repeat-dose toxicity	Rat/ WH	bid oral gavage	0, 200, 500, 1000	GLP	ACH-16-002	4.2.3.2.4
26-week repeat-dose toxicity	Rat/ WH	bid oral gavage	0, 200, 500, 1000	GLP	ACH-16-020	4.2.3.2.5
3/5-day repeat-dose toxicity	Dog/ Beagle	bid oral gavage	0, 50, 250, 750	Non-GLP	ACH-15-056	4.2.3.2.6-1 4.2.3.2.6-2
14-day repeat-dose toxicity	Dog/ Beagle	bid oral gavage	0, 100, 500, 1000	GLP	ACH-15-073	4.2.3.2.7
13-week repeat-dose toxicity	Dog/ Beagle	bid oral gavage	0, 100, 250, 500, 1000	GLP	ACH-15-160	4.2.3.2.8

		Overview of Toxicokinetics Studies		Test Article: Danicopan		
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Doses (mg/kg/day)**	**GLP Compliance**	**Study Number**	**Location (Module 4)**
13-week repeat-dose toxicity	Dog/ Beagle	bid oral gavage	0, 150, 250	GLP	ACH-16-038	4.2.3.2.9
39-week repeat-dose toxicity	Dog/ Beagle	bid oral gavage	0, 35, 75, 150	GLP	ACH-16-057	4.2.3.2.10
26-week carcinogenicity	Mouse / TgrasH2	qd oral gavage	0, 0, 250, 750, 1500	GLP	ACH-17-164	4.2.3.4.2.1
104-week carcinogenicity	Rat / WH	bid oral gavage	0, 0, 5, 50, 500	GLP	ACH-17-158	4.2.3.4.1.1
DART - FEED	Rabbit / NZW	qd oral gavage	0, 125, 250, 500	GLP	ACH-16-006	4.2.3.5.1.1
DART - EFD (DRF)	Rabbit / NZW	qd oral gavage	0, 200, 500, 1000	Non-GLP	ACH-15-162	4.2.3.5.2.2
DART - EFD	Rabbit / NZW	qd oral gavage	0, 200, 500, 1000	GLP	ACH-15-163	4.2.3.5.2.3
DART - EFD	Rat / WH	bid oral gavage	0, 200, 500, 1000	GLP	ACH-16-050	4.2.3.5.2.1
Juvenile Toxicity	Dog/ Beagle	qd oral gavage (except 1 dose group at 500 mg/kg bid)	Tolerability – 100, 250, 500, 750, 1000 DRF – 0, 250/100, 500, 1000	Non-GLP	ACH-17-153	4.2.3.5.4.1

Abbreviations: bid = twice daily; DART = developmental and reproductive toxicology; DRF = dose range finding; EFD = embryo-fetal development; FEED = fertility and early embryonic development; GLP = Good Laboratory Practice; NZW = New Zealand White; qd = once daily; WH = Wister Han.

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

2.6.7.3A			**Overview of Toxicokinetics Data - Mouse**						**Test Article: Danicopan**		
Study Type	**Study Day**	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**Male**			**Female**			**Study Duration**	**GLP Compliance**	**Study Number**
			Mean C_{max} (ng/mL)	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**			
Repeat-dose toxicity	28	250	14600	78200	1	35100	236000	4	28 days	GLP	ACH-17-107
		500	23100	181000	4	38900	408000	4			
		750	32300	268000	8	59700	577000	8			
		1000	33000	514000	8	47000	725000	2			
Carcinogenicity	182	250	15700	101000	1	30400	357000	1	26 weeks	GLP	ACH-17-164
		750	22100	275000	1	41800	608000	8			
		1500	26800	402000	8	55700	810000	8			

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; C_{max} = maximum concentration; GLP = Good Laboratory Practice: T_{max} = time to maximum concentration

2.6.7.3B			**Overview of Toxicokinetics Data - Rat**						**Test Article: Danicopan**		
Study Type	**Study Day**	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**Male**			**Female**			**Study Duration**	**GLP Compliance**	**Study Number**
			Mean C_{max} (ng/mL)	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**			
Repeat-dose toxicity	1	100	4660	82400	1	NA	NA	NA	14 days	Non-GLP	ACH-15-041
		200	9700	212000	6	NA	NA	NA			
		700	16900	371000	6	NA	NA	NA			
	14	100	5450	64400	1	NA	NA	NA			
		200	9030	134000	3	NA	NA	NA			
		700	17400	186000	3	NA	NA	NA			
Repeat-dose toxicity	1	200	7910	116000	16	14600	224000	13	28 days	GLP	ACH-15-071
		500	17900	268000	6	20500	266000	13			
		1000	20200	312000	13	26200	428000	13			
	28	200	10300	97200	16	19500	160000	1			
		500	16200	144000	3	21900	188000	1			
		1000	16900	183000	3	22400	273000	13			

2.6.7.3B			**Overview of Toxicokinetics Data - Rat**						**Test Article: Danicopan**		
Study Type	**Study Day**	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**Male**			**Female**			**Study Duration**	**GLP Compliance**	**Study Number**
			Mean C_{max} (ng/mL)	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**			
Repeat-dose toxicity	1	200	12100	165000	13	21600	302000	15	13 weeks	GLP	ACH-16-002
		500	20700	272000	13	30800	361000	13			
		1000	25000	282000	15	31500	412000	13			
	30	200	12000	143000	13	24900	238000	13			
		500	22900	221000	15	32100	352000	15			
		1000	46600	276000	15	30600	392000	3			
	91	200	14100	144000	15	24600	226000	15			
		500	15700	164000	15	26000	262000	15			
		1000	14900	147000	3	27800	279000	3			
Repeat-dose toxicity	1	200	12800	139000	15	23300	269000	13	26 weeks	GLP	ACH-16-020
		500	15200	217000	13	22200	324000	13			
		1000	26500	334000	15	27200	376000	3			
	91	200	16300	161000	15	208000	225000	15			
		500	19500	197000	15	26600	298000	3			

2.6.7.3B			**Overview of Toxicokinetics Data - Rat**						**Test Article: Danicopan**		
Study Type	**Study Day**	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**Male**			**Female**			**Study Duration**	**GLP Compliance**	**Study Number**
			Mean C_{max} (ng/mL)	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**			
Repeat-dose toxicity	91	1000	23400	207000	15	31100	311000	15	26 weeks	GLP	ACH-16-020
	182	200	13800	149000	3	21500	224000	13			
		500	26800	212000	15	30300	321000	15			
		1000	23600	193000	15	33500	346000	3			
Carcinogenicity	1	5	192	1270	1	367	3410	1	104 weeks	GLP	ACH-17-158
		50	2690	18100	11	4030	36100	13			
		500	17500	224000	11	22300	264000	11			
	181	5	256	1760	1	645	4640	11			
		50	3530	32600	11	6760	54800	11			
		500	16700	158000	3	22400	239000	13			
DART – EFD	GD-6	200	NA	NA	NA	16200	234000	6	Gestation Days 6–17	GLP	ACH-16-050
		500	NA	NA	NA	19500	280000	6			
		1000	NA	NA	NA	26800	354000	13			

2.6.7.3B			**Overview of Toxicokinetics Data - Rat**						**Test Article: Danicopan**		
Study Type	**Study Day**	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**Male**			**Female**			**Study Duration**	**GLP Compliance**	**Study Number**
			Mean C_{max} (ng/mL)	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**			
DART – EFD	GD-17	200	NA	NA	NA	16400	204000	13	Gestation Days 6–17	GLP	ACH-16-050
		500	NA	NA	NA	23400	259000	3			
		1000	NA	NA	NA	24600	292000	15			

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; C_{max} = maximum concentration; DART = developmental and reproductive toxicology; EFD = embryo-fetal development; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice: NA = not applicable; Tmax = time to maximum concentration.

2.6.7.3C			**Overview of Toxicokinetics Data - Rabbit**						**Test Article: Danicopan**		
Study Type	**Study Day**	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**Male**			**Female**			**Study Duration**	**GLP Compliance**	**Study Number**
			Mean C_{max} (ng/mL)	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**			
DART - FEED	0	125	6710	31100	1	6690	32800	1.5	Males: 28 days prior to mating through 1 day prior to euthanasia; Females: 14 days prior to mating through Gestation Day 7	GLP	ACH-16-006
		250	10300	73500	1.5	10500	63700	1			
		500	13300	149000	4	12400	120000	4			
	27	125	8880	38000	1	NA	NA	NA			
		250	10000	75600	1.5	NA	NA	NA			
		500	15300	120000	2	NA	NA	NA			
	GD 7	125	NA	NA	NA	8870	52000	2			
		250	NA	NA	NA	11600	92800	2			
		500	NA	NA	NA	12000	144000	4			
DART-EFD-DRF	GD 7	200	NA	NA	NA	8820	59600	2	Gestation Days 7-20	Non-GLP	ACH-15-162
		500	NA	NA	NA	14300	110000	2			
		1000	NA	NA	NA	13800	175000	3			

2.6.7.3C			**Overview of Toxicokinetics Data - Rabbit**						**Test Article: Danicopan**		
Study Type	**Study Day**	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**Male**			**Female**			**Study Duration**	**GLP Compliance**	**Study Number**
			Mean C_{max} (ng/mL)	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**			
DART-EFD-DRF	GD 20	200	NA	NA	NA	11500	86500	2	Gestation Days 7-20	Non-GLP	ACH-15-162
		500	NA	NA	NA	13900	148000	4			
		1000	NA	NA	NA	11800	191000	4			
DART – EFD	GD 7	200	NA	NA	NA	9770	54800	1.5	Gestation Days 7-20	GLP	ACH-15-163
		500	NA	NA	NA	14700	147000	3.5			
		1000	NA	NA	NA	14800	172000	3.5			
	GD 20	200	NA	NA	NA	12800	94500	1.9			
		500	NA	NA	NA	12500	184000	1.3			
		1000	NA	NA	NA	15800	233000	1.5			

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; C_{max} = maximum concentration; DART = developmental and reproductive toxicology; DRF = dose range finding; EFD = embryo-fetal development; FEED = fertility and early embryonic development; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice: NA = not applicable; T_{max} = time to maximum concentration

2.6.7.3D			**Overview of Toxicokinetics Data - Dog**						**Test Article: Danicopan**		
Study Type	**Study Day**	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**Male**			**Female**			**Study Duration**	**GLP Compliance**	**Study Number**
			Mean C_{max} (ng/mL)	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**			
Repeat-dose toxicity	1	100	7510	53400	13	7860	57100	7	14 days	GLP	ACH-15-073
		500	18500	189000	13	17100	199000	7			
		1000	19400	226000	13	19000	260000	13			
	14	100	7910	62100	13	8040	55000	1			
		500	24400	196000	7	21000	206000	7			
		1000	22100	279000	13	24100	270000	7			
Repeat-dose toxicity	1	100	5370	47400	13	5660	37900	7	13 weeks	GLP	ACH-15-160
		250	14200	122000	7	10500	88000	7			
		500	15200	168000	1	15600	151000	7			
		1000	18300	236000	13	20700	208000	13			
	14	500	NA	NA	NA	17500	183000	7			
		1000	NA	NA	NA	23300	259000	13			

2.6.7.3D			**Overview of Toxicokinetics Data - Dog**						**Test Article: Danicopan**		
Study Type	**Study Day**	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**Male**			**Female**			**Study Duration**	**GLP Compliance**	**Study Number**
			Mean C_{max} (ng/mL)	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**			
Repeat-dose toxicity	15	500	15700	154000	13	NA	NA	NA	13 weeks	GLP	ACH-15-160
		1000	22700	252000	13	NA	NA	NA			
	20	250	14200	119000	13	13200	117000	7			
	30	100	7220	65600	13	6580	44400	13			
		250	17500	140000	7	17600	145000	13			
		500	17900	200000	13	22700	219000	1			
	91	100	7410	64400	7	7170	49400	13			
		250	14700	146000	13	12700	130000	13			
		500	17600	199000	13	15500	182000	6			
Repeat-dose toxicity	1	150	9700	58800	13	11800	73200	13	13 weeks	GLP	ACH-16-038
		250	11000	98400	13	14600	97500	13			
	14	150	8410	53100	13	7780	59400	13			
		250	13400	94400	13	15200	103000	13			

2.6.7.3D			**Overview of Toxicokinetics Data - Dog**						**Test Article: Danicopan**		
Study Type	**Study Day**	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**Male**			**Female**			**Study Duration**	**GLP Compliance**	**Study Number**
			Mean C_{max} (ng/mL)	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**			
Repeat-dose toxicity	30	150	10800	72700	7	12100	81800	13	13 weeks	GLP	ACH-16-038
		250	14700	114000	7	13900	112000	7			
	90	150	12600	70900	1	12700	81200	7			
		250	14300	102000	7	13700	100000	13			
Repeat-dose toxicity	1	35	1960	14300	1	1770	11200	7	39 weeks	GLP	ACH-16-057
		75	4440	34900	1	4660	33000	7			
		150	9930	78500	7	9990	69300	13			
	91	35	2180	17800	13	2930	15800	7			
		75	5450	43300	1	5710	40200	1			
		150	12000	98300	7	13500	78400	1			
	273	35	2740	18400	7	3210	17100	1			
		75	6400	48100	1	8330	51000	7			
		150	10100	88600	13	12300	81600	1			

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; C_{max} = maximum concentration; GLP = Good Laboratory Practice: NA = not applicable; T_{max} = time to maximum concentration

2.6.7.3E			**Overview of Toxicokinetics Data – Juvenile Dog**						**Test Article: Danicopan**		
Study Type	**PND**	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**Male**			**Female**			**Study Duration**	**GLP Compliance**	**Study Number**
			Mean C_{max} (ng/mL)	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**			
Juvenile - Tolerability Phase	**First Dose**								Tolerability Phase: PND 26/30 to 41	Non-GLP	ACH-17-153
	26	100	3950	8690	1	NA	NA	NA			
	27		5140	16100	1	NA	NA	NA			
	27	250	10700	46400	1	NA	NA	NA			
	28		NA	NA	NA	5730	12900	1			
	28	500	7680	51800	1	NA	NA	NA			
	30		8350	56900	1	NA	NA	NA			
	29	750	5830	30500	1	NA	NA	NA			
	28	1000	7150	61900	4	NA	NA	NA			

2.6.7.3E			**Overview of Toxicokinetics Data – Juvenile Dog**						**Test Article: Danicopan**		
Study Type	**PND**	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**Male**			**Female**			**Study Duration**	**GLP Compliance**	**Study Number**
			Mean C_{max} (ng/mL)	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**			
Juvenile - Tolerability Phase	**Last Dose**								Tolerability Phase: PND 26/30 to 41	Non-GLP	ACH-17-153
	41	100	8160	31100	1	NA	NA	NA			
			5430	26900	1	NA	NA	NA			
		250	7750	42200	1	NA	NA	NA			
			NA	NA	NA	7210	31400	2			
		500	10600	70600	1	NA	NA	NA			
			10700	35500	1	NA	NA	NA			
		750	11600	98500	1	NA	NA	NA			
		1000	13100	108000	4	NA	NA	NA			

2.6.7.3E			**Overview of Toxicokinetics Data – Juvenile Dog**						**Test Article: Danicopan**		
			Male			**Female**					
Study Type	**PND**	**Daily Dose (mg/kg/day)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**Mean AUC_{0-24h} (ng × h/mL)**	**Median T_{max} (h)**	**Study Duration**	**GLP Compliance**	**Study Number**
Juvenile - DRF Phase	28	250	7260	37400	2	7160	60800	3	DRF Phase: PND 28 to 83	Non-GLP	ACH-17-153
	43		4050	16700	1	8010	55400	2.5			
	69	100	7740	22800	1	14200	37200	1			
	83		8390	29100	1	8980	46200	2			
	28	500	9150	65500	1	11100	91300	1			
	43		14600	101000	2	17100	93600	1			
	69		12600	108000	1	15400	113000	1			
	83		16500	91400	2	25500	13700	2			
	28	1000	10600	83500	4	8430	94400	2			
	43		12200	60500	1	11700	84300	2			
	69		16300	87500	2	11800	40000	1			
	83		20200	237000	2	15800	142000	2			

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; C_{max} = maximum concentration; DRF = dose range finding; GLP = Good Laboratory Practice: NA = not applicable; T_{max} = time to maximum concentration; PND = Postnatal Day

2.6.7.4 毒性試験：使用原薬ロット

Specified Impurities (≥0.05%)				**Test Article: Danicopan**	
Batch No.	**Purity (%)**	**RRT**	**% Area**	**Study Number**	**Type of Study**
[redacted]	96.9	0.26	0.06	ACH-15-071 ACH-15-072	28-day rat toxicity study, In vivo micronucleus Dog CV Telemetry Study
		0.34	0.24		
		0.41	0.07		
		0.52	0.32		
		0.87	0.32		
		1.06	0.13		
		1.07	0.09		
		1.10	0.35		
		1.34	1.1		
		1.43	0.07		
		1.86	0.19		
[redacted]	97.6	0.48	0.07	ACH-16-002	13-week rat toxicity study
		0.87	0.79		
		1.35	0.28		
		1.47	0.08		
		1.77	0.07		

Specified Impurities (≥0.05%)				**Test Article: Danicopan**	
Batch No.	**Purity (%)**	**RRT**	**% Area**	**Study Number**	**Type of Study**
[redacted]		1.78	0.07	ACH-16-002	13-week rat toxicity study
		1.81	0.30		
		1.82	0.17		
		1.91	0.14		

Specified Impurities (≥0.05%)				**Test Article: Danicopan**	
Batch No.	**Purity (%)**	**RRT**	**% Area**	**Study Number**	**Type of Study**
[redacted] (Lot #[redacted])	95.0	0.86	0.29	ACH-16-020 ACH-16-049	26-week rat toxicity study Rat phototoxicity study
		1.06	0.27		
		1.11	0.08		
		1.35	0.12		
		1.97	0.07		
		2.03	0.05		
[redacted] (Lot #[redacted])	97.0	0.86	0.29	ACH-16-049	Rat phototoxicity study
		1.07	0.31		
		1.11	0.08		
		1.36	0.12		
		2.05	0.08		
		2.11	0.05		
[redacted] (Lot #[redacted])	98.1	0.46	0.21	ACH-15-073	14-day toxicity study in dogs
		0.86	0.26		
		1.07	0.26		
		1.10	0.09		
		1.80	0.42		

Specified Impurities (≥0.05%)				**Test Article: Danicopan**	
Batch No.	**Purity (%)**	**RRT**	**% Area**	**Study Number**	**Type of Study**
[redacted] (Lot #[redacted])	98.1	1.87	0.12	ACH-15-073	14-day toxicity study in dogs
		2.09	0.11		

Specified Impurities (≥0.05%)				**Test Article: Danicopan**	
Batch No.	**Purity (%)**	**RRT**	**% Area**	**Study Number**	**Type of Study**
[redacted]	97.0	0.45	0.10	ACH-15-160 ACH-15-162 ACH-15-163 ACH-16-015	3-month toxicity study in dogs Rabbit EFD DRF study Rabbit EFD study In vitro phototoxicity study
		0.86	0.80		
		1.07	0.10		
		1.36	0.05		
		1.41	0.41		
		1.63	0.05		
		1.89	0.08		
		1.91	0.07		
		1.96	0.12		
		1.976	0.18		
		1.98	0.19		
		2.00	0.07		
		2.08	0.17		
[redacted]	97.4	0.46	0.07	ACH-16-038	Repeat 3-month toxicity study in dogs
		0.86	0.78		
		1.06	0.06		
		1.40	0.39		

Specified Impurities (≥0.05%)				**Test Article: Danicopan**	
Batch No.	**Purity (%)**	**RRT**	**% Area**	**Study Number**	**Type of Study**
[redacted]	97.4	1.87	0.07	ACH-16-038	Repeat 3-month toxicity study in dogs
		1.88	0.07		
		1.93	0.11		
		1.946	0.17		
		1.953	0.26		
		2.05	0.09		
[redacted]	98.8	0.34	0.05	ACH-15-077 ACH-15-078	In vitro micronucleus assay Ames microbial mutagenesis assay
		0.52	0.06		
		0.87	0.33		
		1.11	0.11		
		1.34	0.46		
		1.91	0.10		
[redacted]	99.2	0.86	0.19	ACH-17-158	104-week rat carcinogenicity study
		1.06	0.21		
		1.35	0.07		
		1.93	0.07		

Specified Impurities (≥0.05%)				**Test Article: Danicopan**	
Batch No.	**Purity (%)**	**RRT**	**% Area**	**Study Number**	**Type of Study**
[redacted]	98.9	0.86	0.28	ACH-17-164 ACH-16-007	26-week TgRasH2 mouse carcinogenicity study Rabbit PPND study
		1.06	0.29		
		1.36	0.26		
		1.40	0.06		
[redacted]	99.1	0.86	0.31	ACH-16-050 ACH-16-006 ACH-16-057	Rat EFD toxicity study Rabbit FEED study 39-week dog toxicity study
		1.06	0.15		
		1.10	0.07		
		1.35	0.12		
		1.40	0.05		

Abbreviations: CV = cardiovascular; DRF = dose range finding; EFD = embryo-fetal development; FEED = fertility and early embryonic development; PPND = pre- and postnatal development; RRT = relative retention time

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Standalone single dose toxicity study was not performed with danicopan.

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Nonpivotal Studies					Test Article: Danicopan	
Species / Strain/ Study Number	**Method of Administration (Vehicle /Formulation)**	**Duration of Dosing**	**Dose (mg/kg/day)[a]**	**Sex and N Per Group**	**NOAEL (mg/kg)**	**Noteworthy Findings**
Rat/Wistar Han / ACH-15-041	bid oral gavage (PEG400: Kolliphor HS15)	14 days (non-GLP)	0 100 200 <u>700</u>	Male, N = 4	700 mg/kg/day	There were no drug related effects on survival, clinical signs, body weight, food consumption, clinical pathology parameters, or postmortem findings at doses of up to 700 mg/kg/day. The mean $AUC_{0\text{-}24h}$ at the NOEL was 186000 ng×h/mL after 14 days of dosing.
Dog/Beagle/ ACH-15-056	bid oral gavage (Phase A: PEG400:Water; Phase B: PEG400)	3/5 days (non-GLP)	0 50 250 <u>750</u>	Female, N = 3	750 mg/kg/day	Significant drug related effects consisted of a slight body weight loss, a minimal increase in triglycerides, a minimal decrease in ALP, and an elevated heart rate; these were all considered of limited toxicologic significance. The mean $AUC_{0\text{-}24h}$ at the NOAEL of 750 mg/kg/day was 169000 ng×h/mL after 5 days of dosing.

a The NOAEL is underlined.

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; bid = twice daily; GLP = Good Laboratory Practice; NOAEL = no-observed-adverse-effect- level; NOEL = no-observed-effect-level; PEG = polyethylene glycol

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7A	**Repeat-Dose Toxicity**	**Report Title: A 28-Day Study of danicopan by Oral Gavage in Rats with a 14-day Recovery Period**						
	Test Article : Danicopan							
Species/Strain: Rat Wistar Han IGS		**Duration of Dosing:** 28 days		**Study No:** ACH-15-071				
Initial Age: 7 to 8 Weeks at dosing initiation		**Duration of Postdose:** 14 days		**Location in CTD:** 4.2.3.2.3-1				
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]		**Method of Administration:** Oral gavage		**Test Facility Study No.:** 8001159				
GLP Compliance: Yes		**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension						
Special Features: None								
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day								
Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	5	5	-	-	-	-	5	5
Toxicokinetics								
Day 1								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	NQ	NQ	116000	224000	268000	266000	312000	428000
C_{max} (ng/mL)	NQ	NQ	7910	14600	17900	20500	20200	26200
Day 28								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	NQ	NQ	97200	160000	144000	188000	183000	273000

2.6.7.7A	**Repeat-Dose Toxicity**	**Report Title: A 28-Day Study of danicopan by Oral Gavage in Rats with a 14-day Recovery Period**						
	Test Article : Danicopan							
Species/Strain: Rat Wistar Han IGS		**Duration of Dosing:** 28 days		**Study No:** ACH-15-071				
Initial Age: 7 to 8 Weeks at dosing initiation		**Duration of Postdose:** 14 days		**Location in CTD:** 4.2.3.2.3-1				
Date of First Dose: ■■ 20■		**Method of Administration:** Oral gavage		**Test Facility Study No.:** 8001159				
GLP Compliance: Yes		**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension						
Special Features: None								
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day								
Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	5	5	-	-	-	-	5	5
C_{max} (ng/mL)	NQ	NQ	10300	19500	16200	21900	16900	22400
<u>Noteworthy findings</u>								
Died or euthanized moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight gain[b] (%)								
End of dosing period	86	-	-	-	-10	-	-14	-
Recovery	13	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption	-							

2.6.7.7A	**Repeat-Dose Toxicity**	**Report Title: A 28-Day Study of danicopan by Oral Gavage in Rats with a 14-day Recovery Period**							
	Test Article : Danicopan								
Species/Strain: Rat Wistar Han IGS		**Duration of Dosing:** 28 days			**Study No:** ACH-15-071				
Initial Age: 7 to 8 Weeks at dosing initiation		**Duration of Postdose:** 14 days			**Location in CTD:** 4.2.3.2.3-1				
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]		**Method of Administration:** Oral gavage			**Test Facility Study No.:** 8001159				
GLP Compliance: Yes		**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension							
Special Features: None									
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day									
Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**		
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F	
Main	10	10	10	10	10	10	10	10	
Recovery	5	5	-	-	-	-	5	5	
Clinical observations	-								
Ophthalmoscopy	-								
Hematology and coagulation	-								
Clinical chemistry[c]									
Total bilirubin[d] (mg/dL)									
Day 29	0.04	0.02	0.01*	0.00	0.01*	0.01	0.00***	0.00	
End of recovery	0.04	0.03	-	-	-	-	-	-	

2.6.7.7A	**Repeat-Dose Toxicity**	**Report Title: A 28-Day Study of danicopan by Oral Gavage in Rats with a 14-day Recovery Period**						
	Test Article : Danicopan							
Species/Strain: Rat Wistar Han IGS		**Duration of Dosing:** 28 days		**Study No:** ACH-15-071				
Initial Age: 7 to 8 Weeks at dosing initiation		**Duration of Postdose:** 14 days		**Location in CTD:** 4.2.3.2.3-1				
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]		**Method of Administration:** Oral gavage		**Test Facility Study No.:** 8001159				
GLP Compliance: Yes		**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension						
Special Features: None								
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day								
Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	5	5	-	-	-	-	5	5
Urinalysis	**-**							
Gross pathology – recovery								
Adrenal glands								
Discoloration; pale	0	0	-	-	-	-	0	2
Organ Weight [e]								
Liver								
Absolute values	8.186	5.097	4.690	10.769	14.543	32.677	19.007	63.768

2.6.7.7A	**Repeat-Dose Toxicity**	**Report Title: A 28-Day Study of danicopan by Oral Gavage in Rats with a 14-day Recovery Period**
	Test Article : Danicopan	

Species/Strain: Rat Wistar Han IGS	**Duration of Dosing:** 28 days	**Study No:** ACH-15-071
Initial Age: 7 to 8 Weeks at dosing initiation	**Duration of Postdose:** 14 days	**Location in CTD:** 4.2.3.2.3-1
Date of First Dose: ■■ 20■	**Method of Administration:** Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001159
GLP Compliance: Yes	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension	

Special Features: None

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	5	5	-	-	-	-	5	5
% of body weight	2.8436	2.5805	3.6345	12.9996	20.0282	32.5956	24.0540	66.2318
% of brain weight	438.3678	282.8610	5.2408	10.9559	14.9380	34.9880	21.4668	64.9465
Adrenals								
Absolute values	0.0536	0.0692	-0.1307	12.7113	1.7550	14.8635	-3.2300	32.4859
% of body weight	0.01872	0.03508	-1.79185	15.01359	5.92432	14.32028	0.38929	34.36728
% of brain weight	2.87249	3.84082	0.00595	12.97270	1.73297	16.58704	-1.48784	33.47269
Thyroid								

2.6.7.7A	**Repeat-Dose Toxicity**	**Report Title: A 28-Day Study of danicopan by Oral Gavage in Rats with a 14-day Recovery Period**
	Test Article : Danicopan	

Species/Strain: Rat Wistar Han IGS	**Duration of Dosing:** 28 days	**Study No:** ACH-15-071
Initial Age: 7 to 8 Weeks at dosing initiation	**Duration of Postdose:** 14 days	**Location in CTD:** 4.2.3.2.3-1
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001159
GLP Compliance: Yes	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension	

Special Features: None

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	5	5	-	-	-	-	5	5
Absolute values	0.0161	0.0149	-4.3478	10.2892	6.8944	1.3450	11.6149	20.7801
% of body weight	0.00561	0.00753	-5.73391	12.92026	12.09654	0.76226	15.92867	22.52831
% of brain weight	0.86409	0.82436	-4.32306	10.35798	7.35263	3.17449	13.51420	21.84177

Histopathology

(out of 10 animals/group)

Liver

Centrilobular hypertrophy

2.6.7.7A	**Repeat-Dose Toxicity**	**Report Title: A 28-Day Study of danicopan by Oral Gavage in Rats with a 14-day Recovery Period**							
	Test Article : Danicopan								
Species/Strain: Rat Wistar Han IGS		**Duration of Dosing:** 28 days			**Study No:** ACH-15-071				
Initial Age: 7 to 8 Weeks at dosing initiation		**Duration of Postdose:** 14 days			**Location in CTD:** 4.2.3.2.3-1				
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]		**Method of Administration:** Oral gavage			**Test Facility Study No.:** 8001159				
GLP Compliance: Yes		**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension							
Special Features: None									
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day									
Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**		
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F	
Main	10	10	10	10	10	10	10	10	
Recovery	5	5	-	-	-	-	5	5	
Total number affected	0	0	0	0	2	8	8	10	
Minimal	0	0	0	0	2	8	5	8	
Mild	0	0	0	0	0	0	3	2	
Adrenals									
Cortical hypertrophy									
Total number affected	0	0	0	0	0	0	0	5	
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	4	

2.6.7.7A	**Repeat-Dose Toxicity**	**Report Title: A 28-Day Study of danicopan by Oral Gavage in Rats with a 14-day Recovery Period**							
	Test Article : Danicopan								
Species/Strain: Rat Wistar Han IGS		**Duration of Dosing:** 28 days			**Study No:** ACH-15-071				
Initial Age: 7 to 8 Weeks at dosing initiation		**Duration of Postdose:** 14 days			**Location in CTD:** 4.2.3.2.3-1				
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]		**Method of Administration:** Oral gavage			**Test Facility Study No.:** 8001159				
GLP Compliance: Yes		**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension							
Special Features: None									
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day									
Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**		
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F	
Main	10	10	10	10	10	10	10	10	
Recovery	5	5	-	-	-	-	5	5	
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1	
Thyroid									
Follicular cell hypertrophy									
Total number affected	0	0	0	0	0	0	6	8	
Minimal	0	0	0	0	0	0	6	8	
Micronucleus Assay	-								

2.6.7.7A	**Repeat-Dose Toxicity**	**Report Title: A 28-Day Study of danicopan by Oral Gavage in Rats with a 14-day Recovery Period**						
	Test Article : Danicopan							
Species/Strain: Rat Wistar Han IGS		**Duration of Dosing:** 28 days		**Study No:** ACH-15-071				
Initial Age: 7 to 8 Weeks at dosing initiation		**Duration of Postdose:** 14 days		**Location in CTD:** 4.2.3.2.3-1				
Date of First Dose: ■■ 20■		**Method of Administration:** Oral gavage		**Test Facility Study No.:** 8001159				
GLP Compliance: Yes		**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension						
Special Features: None								
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day								
Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	5	5	-	-	-	-	5	5
P450 analysis[f] (liver samples from 5 animals/group)								
Hepatic microsomal protein Content (mg protein/g liver)	15.4	18.0	1.29	1.07	1.26	1.18	1.50	1.30
Hepatic microsomal CYP content (nmol/mg)	0.602	0.729	1.06	1.09	0.983	0.886	1.11	0.759
Activity of individual CYP isoforms (pmol/min/nmol CYP)								

2.6.7.7A	**Repeat-Dose Toxicity**	**Report Title: A 28-Day Study of danicopan by Oral Gavage in Rats with a 14-day Recovery Period**
	Test Article : Danicopan	

Species/Strain: Rat Wistar Han IGS	**Duration of Dosing:** 28 days	**Study No:** ACH-15-071
Initial Age: 7 to 8 Weeks at dosing initiation	**Duration of Postdose:** 14 days	**Location in CTD:** 4.2.3.2.3-1
Date of First Dose: ■■ 20■	**Method of Administration:** Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001159
GLP Compliance: Yes	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15 / suspension	
Special Features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day		

Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of animals	M	F	M	F	M	F	M	F
Main	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	5	5	-	-	-	-	5	5
EROD (CYP1A) activity	-							
PROD (CYP2B) activity	17.8	3.61	1.63	0.966	1.86	1.51	2.64	2.71
Metabolism of [^{14}C]-Testosterone	12511	5637	0.83	1.21	0.80	1.59	0.90	1.93
6β-hydroxy testosterone	1973	307	1.48	1.97	1.38	2.95	1.56	4.04
16β-hydroxy testosterone	187	109	1.38	1.29	1.86	1.86	2.20	2.35
2α-hydroxy testosterone	2510	15.2	0.45	5.45	0.42	6.59	0.40	6.61
Androstenedione	1968	450	0.81	1.23	0.79	1.92	0.85	2.26

Note:

[a] = 100, 250 and 500 mg/kg, bid, 12 hours apart;

[b] = For controls, absolute group means body weight gain are shown. For test article-dosed groups, body weight gain percent differences from controls are shown;

[c] = Values ; *= p≤0.05, *** = p≤0.001;

[d] = Not considered adverse as not correlated with histopathology findings in the liver;

[e] = All values expressed as percent difference of control group means;

[f] = For controls, group means are shown. For TI -dosed groups, fold induction from controls is shown;

- = No noteworthy findings or not applicable.

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; CYP = cytochrome P450; EROD = ethoxyresorufin O-deethylase; F = female; IGS = International Genetic Standard; M = male; NQ = not quantifiable; PEG = polyethylene glycol; PROD = pentoxyresorufin O-deethylase

2.6.7.7B	**Report Title:** A 13-week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats with a 28-day Recovery Period	**Test Article:** Danicopan

Species/Strain: Rat/Wistar Han	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Study No:** ACH-16-002
Initial Age: 9-10 weeks	**Duration of Postdose:** 28 days	**Location in CTD:** 4.2.3.2.4
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001405
GLP Compliance: Yes	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15	
Special features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day		

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Animals / Sex / Group **Main (recovery)**	M: 10 (5)	F: 10 (5)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10 (5)	F: 10 (5)
Toxicokinetics								
Day 1								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	-	-	165000	302000	272000	361000	282000	412000
C_{max} (ng/mL)	-	-	12100	21600	20700	30800	25000	31500
Day 30								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	-	-	143000	238000	221000	352000	276000	392000
C_{max} (ng/mL)	-	-	12000	24900	22900	32100	46600	30600
Day 91								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	-	-	144000	226000	164000	262000	147000	279000

2.6.7.7B	**Report Title:** A 13-week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats with a 28-day Recovery Period	**Test Article:** Danicopan

Species/Strain: Rat/Wistar Han	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Study No:** ACH-16-002
Initial Age: 9-10 weeks	**Duration of Postdose:** 28 days	**Location in CTD:** 4.2.3.2.4
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001405
GLP Compliance: Yes	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15	
Special features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day		

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Animals / Sex / Group **Main (recovery)**	M: 10 (5)	F: 10 (5)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10 (5)	F: 10 (5)
C_{max} (ng/mL)	-	-	14100	24600	15700	26000	14900	27800
Noteworthy findings								
Died or euthanized moribund	1	1	0	1	0	1	0	1
Clinical observations **# of observations (# animals)**[a]								
Red feces	3 (3)	1 (1)	42 (10)	15 (9)	60 (8)	66 (10)	87 (15)	146 (15)
Red staining fur	44 (11)	23 (4)	57 (8)	21 (5)	51 (9)	24 (5)	119 (13)	109 (14)
Oily fur[c]	25 (4)	12 (3)	2 (2)	51 (6)	23 (6)	22 (7)	24 (11)	118 (12)
Salivation	-	2 (1)	-	-	6 (4)	2 (2)	7 (3)	16 (5)

2.6.7.7B	**Report Title:** A 13-week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats with a 28-day Recovery Period	**Test Article:** Danicopan

Species/Strain: Rat/Wistar Han	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Study No:** ACH-16-002
Initial Age: 9-10 weeks	**Duration of Postdose:** 28 days	**Location in CTD:** 4.2.3.2.4
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001405
GLP Compliance: Yes	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15	
Special features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day		

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Animals / Sex / Group **Main (recovery)**	M: 10 (5)	F: 10 (5)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10 (5)	F: 10 (5)
Body weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical pathology								
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry								
Cholesterol (mg/dL)	79	72	82	96	79	110	70	112
T4 (Day 30) (µg/dL)	3.893	3.073	3.760	2.964	3.212	2.278	3.045	1.741
T4 (Week 14) (µg/dL)	3.723	2.658	3.388	2.449	3.178	2.482	3.080	1.810

2.6.7.7B	**Report Title:** A 13-week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats with a 28-day Recovery Period				**Test Article:** Danicopan			
Species/Strain: Rat/Wistar Han		**Duration of Dosing:** 13 weeks			**Study No:** ACH-16-002			
Initial Age: 9-10 weeks		**Duration of Postdose:** 28 days			**Location in CTD:** 4.2.3.2.4			
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]		**Method of Administration:** Oral gavage			**Test Facility Study No.:** 8001405			
GLP Compliance: Yes		**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15						
Special features: None								
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day								
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Animals / Sex / Group **Main (recovery)**	M: 10 (5)	F: 10 (5)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10 (5)	F: 10 (5)
TSH (Day 30) (ng/mL)	1.250	1.340	1.250	1.250	2.159	1.250	2.545	1.701
TSH (Week 14) (ng/mL)	1.460	1.250	1.539	1.250	1.250	2.074	2.082	1.250
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Terminal procedures (Main study)								
Gross pathology								
Adrenal gland (No. Examined)	9	9	10	9	10	9	10	10
Enlargement	0	0	0	0	0	3	0	1
Organ weight data								

2.6.7.7B	**Report Title:** A 13-week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats with a 28-day Recovery Period			**Test Article:** Danicopan			
Species/Strain: Rat/Wistar Han		**Duration of Dosing:** 13 weeks		**Study No:** ACH-16-002			
Initial Age: 9-10 weeks		**Duration of Postdose:** 28 days		**Location in CTD:** 4.2.3.2.4			
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]		**Method of Administration:** Oral gavage		**Test Facility Study No.:** 8001405			
GLP Compliance: Yes		**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15					
Special features: None							
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day							
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Animals / Sex / Group **Main (recovery)**	M: 10 (5)	F: 10 (5)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10 (5)	F: 10 (5)
Adrenal gland (No. Weighed)[b]	-	-	(10)	(9)	(10)	(9)	(10)	(10)
Absolute value	-	-	2.4819	12.1592	5.7258	32.2777	2.0411	26.1219
% of body weight	-	-	4.21783	10.95991	1.49867	23.98876	4.30999	21.68705
% of brain weight	-	-	2.66789	12.25339	4.07542	30.79001	3.27363	26.81079
Liver (No. weighed)[b]	-	-	(10)	(9)	(10)	(9)	(10)	(10)
Absolute value	-	-	10.156	33.778	26.525	57.106	17.058	53.220
% of body weight	-	-	12.0719	31.6375	21.4539	47.1052	19.3767	47.8216
% of brain weight	-	-	10.3606	34.1084	24.4433	55.3714	18.5034	53.6923
Spleen (No. weighed)[b]	-	-	(10)	(9)	(10)	(9)	(10)	(10)

2.6.7.7B	**Report Title:** A 13-week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats with a 28-day Recovery Period	**Test Article:** Danicopan

Species/Strain: Rat/Wistar Han	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Study No:** ACH-16-002
Initial Age: 9-10 weeks	**Duration of Postdose:** 28 days	**Location in CTD:** 4.2.3.2.4
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001405
GLP Compliance: Yes	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15	
Special features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day		

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Animals / Sex / Group **Main (recovery)**	M: 10 (5)	F: 10 (5)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10 (5)	F: 10 (5)
Absolute value	-	-	9.246	18.182	19.046	29.805	-2.007	32.229
% of body weight	-	-	11.1021	16.5599	13.7500	21.9533	-0.1087	27.6706
% of brain weight	-	-	9.0419	18.6346	16.8343	28.4794	-0.8121	32.7436
Histopathology								
Hypertrophy; cortex [a]	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(4)	(2)	(1)
Minimal	0	0	0	0	0	1	0	1
Mild	0	0	0	1	0	2	2	0
Moderate	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.7B	**Report Title:** A 13-week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats with a 28-day Recovery Period							**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Rat/Wistar Han			**Duration of Dosing:** 13 weeks			**Study No:** ACH-16-002		
Initial Age: 9-10 weeks			**Duration of Postdose:** 28 days			**Location in CTD:** 4.2.3.2.4		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]			**Method of Administration:** Oral gavage			**Test Facility Study No.:** 8001405		
GLP Compliance: Yes			**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15					
Special features: None								
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day								
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Animals / Sex / Group Main (recovery)	M: 10 (5)	F: 10 (5)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10 (5)	F: 10 (5)
Thyroid gland (No. Examined)	9	9	10	9	10	9	10	10
Hypertrophy; follicular cell[a]	(0)	(0)	(3)	(3)	(4)	(7)	(6)	(8)
Minimal	0	0	0	1	0	0	0	2
Mild	0	0	2	2	1	5	3	5
Moderate	0	0	1	0	2	2	2	1
Marked	0	0	0	0	1	0	1	0
Follicular cell adenoma; benign; (likely incidental)[a]	0	0	0	0	0	0	0	1

2.6.7.7B	**Report Title:** A 13-week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats with a 28-day Recovery Period	**Test Article:** Danicopan

Species/Strain: Rat/Wistar Han	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Study No:** ACH-16-002
Initial Age: 9-10 weeks	**Duration of Postdose:** 28 days	**Location in CTD:** 4.2.3.2.4
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001405
GLP Compliance: Yes	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15	
Special features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day		

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Animals / Sex / Group **Main (recovery)**	M: 10 (5)	F: 10 (5)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10 (5)	F: 10 (5)
Liver (No. examined)	9	9	10	9	10	9	10	10
Focus of cellular alteration; basophilic[a]	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)
Minimal	0	0	0	1	0	1	0	0
Hypertrophy; hepatocellular; centrilobular[a]	(0)	(0)	(1)	(2)	(0)	(6)	(4)	(8)
Minimal	0	0	0	2	0	3	2	3
Mild	0	0	1	0	0	3	2	5

2.6.7.7B	**Report Title:** A 13-week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats with a 28-day Recovery Period	**Test Article:** Danicopan

Species/Strain: Rat/Wistar Han	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Study No:** ACH-16-002
Initial Age: 9-10 weeks	**Duration of Postdose:** 28 days	**Location in CTD:** 4.2.3.2.4
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001405
GLP Compliance: Yes	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15	
Special features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day		

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Animals / Sex / Group **Main (recovery)**	M: 10 (5)	F: 10 (5)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10 (5)	F: 10 (5)
Hypertrophy; hepatocellular; diffuse[a]	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(1)
Minimal	0	0	0	0	1	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Recovery findings								
Gross pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weight data	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology								
Thyroid gland (No. Examined)	5	5	-	-	-	-	5	5

2.6.7.7B	**Report Title:** A 13-week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats with a 28-day Recovery Period	**Test Article:** Danicopan

Species/Strain: Rat/Wistar Han	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Study No:** ACH-16-002
Initial Age: 9-10 weeks	**Duration of Postdose:** 28 days	**Location in CTD:** 4.2.3.2.4
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001405
GLP Compliance: Yes	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15	
Special features: None		
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day		

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Animals / Sex / Group **Main (recovery)**	M: 10 (5)	F: 10 (5)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10 (5)	F: 10 (5)
Hypertrophy; follicular cell	(0)	(2)	-	-	-	-	(1)	(2)
Mild	0	2	-	-	-	-	1	2

[a] Numbers in parentheses represent the number of animals with the finding.

[b] All values expressed as percent difference from control groups

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PEG = polyethylene glycol; TSH = thyroid-stimulating hormone.; T4 = thyroxine

2.6.7.7C Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 26 Week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats					**Test Article:** Danicopan		
Species/Strain: Rat/ Wistar Han	**Duration of Dosing:** 26 weeks					**Study No.** ACH-16-020		
Initial Age: 9 weeks	**Duration of Postdose:** NA					**Test Facility Study No.** 8001389		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage					**GLP Compliance:** GLP		
	Vehicle/Formulation: 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15					**Location in CTD:** 4.2.3.2.5		
Special Features: NA								
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day								
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	15	15	15	15	15	15	15	15
Toxicokinetic:	3	3	9	9	9	9	9	9
Toxicokinetics								
Day 1								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	-	-	139000	269000	217000	324000	334000	376000
C_{max} (ng/mL)	-	-	12800	23300	15200	22200	26500	27200
Day 91								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	-	-	161000	225000	197000	298000	207000	311000
C_{max} (ng/mL)	-	-	16300	20800	19500	26600	23400	31100
Day 182								

2.6.7.7C Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 26 Week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats					**Test Article:** Danicopan		
Species/Strain: Rat/ Wistar Han	**Duration of Dosing:** 26 weeks					**Study No.** ACH-16-020		
Initial Age: 9 weeks	**Duration of Postdose:** NA					**Test Facility Study No.** 8001389		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage					**GLP Compliance:** GLP		
	Vehicle/Formulation: 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15					**Location in CTD:** 4.2.3.2.5		
Special Features: NA								
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day								
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	15	15	15	15	15	15	15	15
Toxicokinetic:	3	3	9	9	9	9	9	9
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	-	-	149000	224000	212000	321000	193000	346000
C_{max} (ng/mL)	-	-	13800	21500	26800	30300	23600	33500
Noteworthy findings								
Died or euthanized moribund	1	0	0	2[a]	1[a]	0	0	0
Body weight[b]								
Day 182	452.9 g	259.3 g	-1	+4	-1	+6	-	+8D
Body weight gain[b]								
End of dosing	199.1 g	69.3 g	-4	21D	-3	24E	-	28E

2.6.7.7C Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 26 Week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats				**Test Article:** Danicopan			
Species/Strain: Rat/ Wistar Han	**Duration of Dosing:** 26 weeks				**Study No.** ACH-16-020			
Initial Age: 9 weeks	**Duration of Postdose:** NA				**Test Facility Study No.** 8001389			
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage				**GLP Compliance:** GLP			
	Vehicle/Formulation: 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15				**Location in CTD:** 4.2.3.2.5			
Special Features: NA								
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day								
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	15	15	15	15	15	15	15	15
Toxicokinetic:	3	3	9	9	9	9	9	9
Food consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations[c]								
Red stained fur	82 (15)	124 (13)	133 (15)	203 (15)	197 (15)	188 (15)	209 (15)	301 (15)
Wet fur	80 (10)	139 (14)	63 (12)	89 (11)	130 (15)	89 (14)	432 (15)	383 (15)
Red feces	-	9 (9)	12 (9)	36 (15)	30 (9)	27 (9)	36 (12)	15 (9)
Salivation	7 (4)	-	10 (5)	2 (2)	7 (5)	8 (5)	14 (7)	63 (14)
Hematology (Week 27)								

2.6.7.7C Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 26 Week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Rat/ Wistar Han	**Duration of Dosing:** 26 weeks	**Study No.** ACH-16-020
Initial Age: 9 weeks	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.** 8001389
Date of First Dose: [redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** GLP
	Vehicle/Formulation: 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15	**Location in CTD:** 4.2.3.2.5

Special Features: NA

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	15	15	15	15	15	15	15	15
Toxicokinetic:	3	3	9	9	9	9	9	9
Lymphocytes (10^3/µL)	1.832	1.096	1.869	1.305	2.449	1.582B	2.211D	1.634B
White blood cells (10^3/µL)	2.586	1.512	2.667	1.774	3.316	2.146B	2.955	2.127B
Neutrophils (10^3/µL)	0.606	0.331	0.658	0.385	0.708	0.444	0.618	0.403
Reticulocytes (10^9/L)	163.86	170.93	185.32	190.54	198.48B	204.00A	201.97B	222.41C
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry								
Cholesterol (mg/dL)	74.4	69.5	79.3	75.4	79.7	86.0A	80.4	96.1C
Triglycerides (mg/dL)	80.4	51.5	64.4	63.5	70.8	70.0E	66.3	72.1E

2.6.7.7C Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 26 Week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats					**Test Article:** Danicopan		
Species/Strain: Rat/ Wistar Han	**Duration of Dosing:** 26 weeks					**Study No.** ACH-16-020		
Initial Age: 9 weeks	**Duration of Postdose:** NA					**Test Facility Study No.** 8001389		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage					**GLP Compliance:** GLP		
	Vehicle/Formulation: 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15					**Location in CTD:** 4.2.3.2.5		
Special Features: NA								
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day								
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	15	15	15	15	15	15	15	15
Toxicokinetic:	3	3	9	9	9	9	9	9
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weight[d]								
Liver (No. weighed)	-	-	(15)	(14)	(15)	(14)	(15)	(15)
Absolute value	-	-	6	23	4	34	15	43
% of body weight	-	-	9	16	7	26	16	32
% of brain weight	-	-	5	23	2	33	13	40
Gland; thyroid (No. weighed)	-	-	(15)	(14)	(15)	(15)	(15)	(15)
Absolute value	-	-	-5	8	4	9	8	22

2.6.7.7C Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 26 Week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Rat/ Wistar Han	**Duration of Dosing:** 26 weeks	**Study No.** ACH-16-020
Initial Age: 9 weeks	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.** 8001389
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** GLP
	Vehicle/Formulation: 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15	**Location in CTD:** 4.2.3.2.5

Special Features: NA

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	15	15	15	15	15	15	15	15
Toxicokinetic:	3	3	9	9	9	9	9	9
% of body weight	-	-	-3	1	7	3	10	11
% of brain weight	-	-	-6	7	2	8	6	19
Gross pathology								
Liver (No. examined)	(14)	(15)	(15)	(14)	(15)	(15)	(15)	(15)
Discoloration; dark	0	1	0	0	0	3	0	4
Histopathology[e]								
Gland, adrenal (No. examined)	(14)	(15)	(15)	(14)	(15)	(15)	(15)	(15)
Hypertrophy; cortical	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(2)	(5)

2.6.7.7C Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 26 Week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Rat/ Wistar Han	**Duration of Dosing:** 26 weeks	**Study No.** ACH-16-020
Initial Age: 9 weeks	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.** 8001389
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** GLP
	Vehicle/Formulation: 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15	**Location in CTD:** 4.2.3.2.5

Special Features: NA

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	15	15	15	15	15	15	15	15
Toxicokinetic:	3	3	9	9	9	9	9	9
Minimal	0	0	0	1	0	0	2	5
Vacuolation; cortical	(0)	(0)	(1)	(0)	(2)	(0)	(6)	(0)
Minimal	0	0	1	0	2	0	4	0
Mild	0	0	0	0	0	0	2	0
Gland, thyroid (No. examined)	(14)	(15)	(15)	(14)	(15)	(15)	(15)	(15)
Hypertrophy; follicular cell	(0)	(0)	(12)	(5)	(12)	(11)	(15)	(9)
Minimal	0	0	12	5	12	11	15	9
Follicular cell adenoma	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
Liver (No. examined)	(14)	(15)	(15)	(13)	(15)	(15)	(15)	(15)

2.6.7.7C Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 26 Week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Rat/ Wistar Han	**Duration of Dosing:** 26 weeks	**Study No.** ACH-16-020
Initial Age: 9 weeks	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.** 8001389
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** GLP
	Vehicle/Formulation: 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15	**Location in CTD:** 4.2.3.2.5

Special Features: NA

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	15	15	15	15	15	15	15	15
Toxicokinetic:	3	3	9	9	9	9	9	9
Focus of cellular alteration; basophilic	(0)	(1)	(1)	(4)	(0)	(5)	(0)	(3)
Minimal	0	1	1	4	0	5	0	3
Hypertrophy; centrilobular	(0)	(0)	(3)	(8)	(10)	(12)	(12)	(15)
Minimal	0	0	3	8	10	9	12	8
Mild	0	0	0	0	0	3	0	7
Cytoplasmic granules; hepatocellular	(0)	(1)	(0)	(7)	(1)	(10)	(2)	(8)
Minimal	0	0	0	7	0	10	1	8
Mild	0	1	0	0	1	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7C Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 26 Week Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Rat/ Wistar Han	**Duration of Dosing:** 26 weeks	**Study No.** ACH-16-020
Initial Age: 9 weeks	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.** 8001389
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** GLP
	Vehicle/Formulation: 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15	**Location in CTD:** 4.2.3.2.5
Special Features: NA		
No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day		

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**		**500**		**1000**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	15	15	15	15	15	15	15	15
Toxicokinetic:	3	3	9	9	9	9	9	9
Cytoplasmic granules; Kupffer cells	(0)	(0)	(0)	(2)	(1)	(2)	(0)	(5)
Minimal	0	0	0	2	1	2	0	5
Single cell necrosis; hepatocellular	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)
Minimal	0	0	0	0	0	2	0	0

Note:

[a] 1/2 Group 2 found-dead females and the Group 3 found-dead male were from the Toxicokinetic subgroup.

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

[c] Number of occurrences (Number of animals affected).

[d] All values expressed as percent difference of control group means.

[e] Incidence is presented. Numbers in parentheses represent the number of animals with the finding.

Significantly different from control group (Group 1) value: A - $p \leq 0.05$; B - $p \leq 0.01$; C - $p \leq 0.001$ (Dunnett); D - $p \leq 0.05$; E - $p \leq 0.01$ (Dunn)

Abbreviations: - = no noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; PEG = polyethylene glycol

2.6.7.7D	**Repeat-Dose Toxicity**	**Report Title: A 14-Day Study of Danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 14-Day Recovery Period**	**Test Article:** Danicopan

Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing**: 14 days	**Study No**: ACH-15-073
Initial Age: 5-7 months	**Duration of Postdose**: 14 days	**Location in CTD**: 4.2.3.2.7
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration**: Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001070
	Vehicle/Formulation: PEG400: Kolliphor RH40: Propylene Glycol (84:10.5:5.5; w:w:w)	**GLP Compliance**: Yes

Special Features: neurobehavioral and respiratory assessments

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**100**		**500**		**1000**	
Number of animals/sex/group main (recovery)	M: 4 (2)	F: 4 (2)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4 (2)	F: 4 (2)
Toxicokinetics								
Day 1								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	-	-	53400	57100	189000	199000	226000	260000
C_{max} (ng/mL)	-	-	7510	7860	18500	17100	19400	19000
Day 14								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	-	-	62100	55000	196000	206000	279000	270000
C_{max} (ng/mL)	-	-	7910	8040	24400	21000	22100	24100

<u>Noteworthy findings</u>

2.6.7.7D	**Repeat-Dose Toxicity**	**Report Title: A 14-Day Study of Danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 14-Day Recovery Period**	**Test Article:** Danicopan

Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing**: 14 days	**Study No**: ACH-15-073
Initial Age: 5-7 months	**Duration of Postdose**: 14 days	**Location in CTD**: 4.2.3.2.7
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration**: Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001070
	Vehicle/Formulation: PEG400: Kolliphor RH40: Propylene Glycol (84:10.5:5.5; w:w:w)	**GLP Compliance**: Yes

Special Features: neurobehavioral and respiratory assessments

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**100**		**500**		**1000**	
Number of animals/sex/group main (recovery)	M: 4 (2)	F: 4 (2)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4 (2)	F: 4 (2)
Died or euthanized moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical observations No. of observations (No. animals)								
Pale feces	-	-	-	-	6 (2)	-	26 (6)	17 (5)
Emesis (vomitus/material foamy/ material liquid/ partly digested food)	2 (2)	4 (2)	1(1)	2 (2)	3 (3)	-	4 (4)	21 (4)
Body weight Day 14	9.1	8.1	9.5	8.1	8.6	8.2	8.7	7.7

2.6.7.7D	Repeat-Dose Toxicity	Report Title: A 14-Day Study of Danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 14-Day Recovery Period	Test Article: Danicopan

Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing**: 14 days	**Study No**: ACH-15-073
Initial Age: 5-7 months	**Duration of Postdose**: 14 days	**Location in CTD**: 4.2.3.2.7
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration**: Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001070
	Vehicle/Formulation: PEG400: Kolliphor RH40: Propylene Glycol (84:10.5:5.5; w:w:w)	**GLP Compliance**: Yes

Special Features: neurobehavioral and respiratory assessments

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**100**		**500**		**1000**	
Number of animals/sex/group main (recovery)	M: 4 (2)	F: 4 (2)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4 (2)	F: 4 (2)
Food consumption (%[a]) - main	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurobehavioral assessment	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiratory assessments	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical pathology								
Hematology [b]								
Red blood cell count (10^6/μL)	6.31	6.87	6.79	6.94	6.70	6.50	6.17	6.29

2.6.7.7D	Repeat-Dose Toxicity	Report Title: A 14-Day Study of Danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 14-Day Recovery Period	Test Article: Danicopan

Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing**: 14 days	**Study No**: ACH-15-073
Initial Age: 5-7 months	**Duration of Postdose**: 14 days	**Location in CTD**: 4.2.3.2.7
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration**: Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001070
	Vehicle/Formulation: PEG400: Kolliphor RH40: Propylene Glycol (84:10.5:5.5; w:w:w)	**GLP Compliance**: Yes

Special Features: neurobehavioral and respiratory assessments

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**100**		**500**		**1000**	
Number of animals/sex/group main (recovery)	M: 4 (2)	F: 4 (2)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4 (2)	F: 4 (2)
Hemoglobin (g/dL)	14.8	15.2	15.9	15.0	15.3	14.2	14.1	13.7
Hematocrit (%)	42.8	45.8	45.4	45.4	44.2	43.2	40.4	41.8
Coagulation [b]								
Fibrinogen (mg/dL)	227	181	197	168	324	169	279	227
Clinical pathology (cont'd)								
Clinical chemistry [b]								
Bilirubin (mg/dL)	0.04	0.04	0.05	0.05	0.09	0.10	0.09	1.30
Creatinine (mg/dL)	0.6	0.7	0.7	0.7	0.9	1.2	1.1	1.2

2.6.7.7D	**Repeat-Dose Toxicity**	**Report Title: A 14-Day Study of Danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 14-Day Recovery Period**	**Test Article:** Danicopan

Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing**: 14 days	**Study No**: ACH-15-073
Initial Age: 5-7 months	**Duration of Postdose**: 14 days	**Location in CTD**: 4.2.3.2.7
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration**: Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001070
	Vehicle/Formulation: PEG400: Kolliphor RH40: Propylene Glycol (84:10.5:5.5; w:w:w)	**GLP Compliance**: Yes

Special Features: neurobehavioral and respiratory assessments

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**100**		**500**		**1000**	
Number of animals/sex/group main (recovery)	M: 4 (2)	F: 4 (2)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4 (2)	F: 4 (2)
Sodium (mmol/L)	149	147	149	145	147	142	145	144
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Functional complement analyses	-	-	-	-	-	-	-	-
Quantitative complement analyses	Oral danicopan administration effected a rapid and complete inhibition of AP activity at all three doses, with persistence that increased with dose. Complement classical pathway (CP) activity in contrast showed no significant dose-dependent change. Complement C3 concentration showed a dose-dependent increase through the study; whereas no such change was observed for complement C4 or fD. Finally, the PK-PD relationship of plasma danicopan exposure and serum AP inhibition was analyzed, and an EC_{50} value of 488 ng/mL was determined.							
PK-PD analysis	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7D	Repeat-Dose Toxicity	Report Title: A 14-Day Study of Danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 14-Day Recovery Period	Test Article: Danicopan

Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing**: 14 days	**Study No**: ACH-15-073
Initial Age: 5-7 months	**Duration of Postdose**: 14 days	**Location in CTD**: 4.2.3.2.7
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration**: Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001070
	Vehicle/Formulation: PEG400: Kolliphor RH40: Propylene Glycol (84:10.5:5.5; w:w:w)	**GLP Compliance**: Yes

Special Features: neurobehavioral and respiratory assessments

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**100**		**500**		**1000**	
Number of animals/sex/group main (recovery)	M: 4 (2)	F: 4 (2)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4 (2)	F: 4 (2)
Terminal procedures [c]								
Gross pathology								
Thymus, small	0	0	0	0	0	1	2	1
Terminal procedures (cont'd)								
Organ weight data								
Thymus [d]								
Absolute			10.215	8.892	-29.361	-23.864	-34.626	-52.208
% of body weight			1.3031	12.8564	-29.0266	-19.8946	-39.8442	-49.2452

2.6.7.7D	Repeat-Dose Toxicity	Report Title: A 14-Day Study of Danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 14-Day Recovery Period	Test Article: Danicopan

Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing**: 14 days	**Study No**: ACH-15-073
Initial Age: 5-7 months	**Duration of Postdose**: 14 days	**Location in CTD**: 4.2.3.2.7
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration**: Oral gavage	**Test Facility Study No.:** 8001070
	Vehicle/Formulation: PEG400: Kolliphor RH40: Propylene Glycol (84:10.5:5.5; w:w:w)	**GLP Compliance**: Yes

Special Features: neurobehavioral and respiratory assessments

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**100**		**500**		**1000**	
Number of animals/sex/group main (recovery)	M: 4 (2)	F: 4 (2)	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4 (2)	F: 4 (2)
% of brain weight			3.5220	19.4318	-34.4371	-18.7450	-35.5691	-45.3360
Histopathology								
Thymus								
Depletion; lymphoid								
Minimal	0	0	0	0	2	2	2	1
Mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Marked	0	0	0	0	0	0	0	1

[a] Compared to control at same time point.

[b] Findings not considered adverse due to their small magnitude.

[c] Euthanasia for Group 4 animals was postponed by 1 day due to the requirement for an additional day of dosing.

[d] All values expressed as percent difference of control group means.

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; CAP = complement alternative pathway; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; C = complement component; EC_{50} = half maximal effective concentration; F = female; fD = factor D; M = male;

PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; PEG = polyethylene glycol

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**						**Test Article:** Danicopan			
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks						**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160			
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA						**Test Facility Study No.:** 8001406			
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)						**GLP Compliance: Yes**			
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)						**Location in CTD:** 4.2.3.2.8			
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis										
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day										
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Toxicokinetics										
Day 1										
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	BLQ	BLQ	47400	37900	122000	88000	168000	151000	236000	208000
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	5370	5660	14200	10500	15200	15600	18300	20700
Day 30										
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	BLQ	BLQ	65600	44400	140000	145000	200000	219000	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	7220	6580	17500	17600	17900	22700	NA	NA
Day 91										

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.:** 8001406
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)	**GLP Compliance: Yes**
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.8

Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis

No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	BLQ	BLQ	64400	49400	146000	130000	199000	182000	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	7410	7170	14700	12700	17600	15500	NA	NA
Died or euthanized moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	1[e,f]	1[e]
Noteworthy findings										
Body weight gain[g]										
Day -1 to 91	0.8 kg	1.1 kg	+38	-9	-138 A	-91	-13	-45	NA	NA
Body Weight[g]										
Day 13/14	9.8 kg	7.0 kg	+1	+1	-4	-1	-6	-11	-7	-10

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**						**Test Article:** Danicopan			
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks						**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160			
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA						**Test Facility Study No.:** 8001406			
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)						**GLP Compliance: Yes**			
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)						**Location in CTD:** 4.2.3.2.8			
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis										
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day										
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Day 91	10.5 kg	8.0 kg	+4	-2	-11	-11	0	-8	NA	NA
Food consumption[g]										
Week 13	290.5 g	239.1 g	-3	-11	-22	+15	-3	-9	NA	NA
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations[h] [no. of observations (no. of animals)]										
Pale feces	0	0	0	0	20 (4)	5 (4)	137 (4)	26 (4)	70 (6)	61 (6)

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**						**Test Article:** Danicopan			
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks						**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160			
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA						**Test Facility Study No.:** 8001406			
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)						**GLP Compliance: Yes**			
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)						**Location in CTD:** 4.2.3.2.8			
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis										
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day										
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Salivation	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)	0	9 (2)	29 (3)	0	3 (2)	0
Suspected dehydration	0	0	0	0	0	4 (2)	2 (1)	7 (2)	1 (1)	3 (2)
Thin	0	0	0	0	13 (1)	0	0	15 (2)	0	4 (1)
Yellow skin	0	0	0	0	1 (1)	5 (1)	6 (1)	5 (1)	6 (2)	3 (1)
Hematology										
Red blood cell count (10^6/µL)										
Day 26/27	6.41	6.91	6.08	6.61	6.88	6.98	5.77	5.37 B	4.88 D	6.43
Hemoglobin (g/dL)										

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.:** 8001406
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)	**GLP Compliance: Yes**
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.8

Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis

No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Day 26/27	15.2	15.7	13.9	15.0	15.9	16.5	13.4 A	12.1 B	11.4 C	14.4
Hematocrit (%)										
Day 26/27	44.4	47.2	41.2	44.3	47.4	49.9	39.8	36.4B	33.9C	43.8
Absolute reticulocyte count (10^9/L)										
Day 26/27	46.6	50.0	50.3	31.7	56.7	51.0	51.5	65.6	61.1	129.5C
Platelet count (10^3/μL)										
Day 26/27	224	282	286	281	319	304	312	393 A	363 A	429 B
Day 87	242	278	287	329	375	357	339	364	NA	NA

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**						**Test Article:** Danicopan			
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks						**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160			
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA						**Test Facility Study No.:** 8001406			
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)						**GLP Compliance: Yes**			
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)						**Location in CTD:** 4.2.3.2.8			
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis										
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day										
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum chemistry										
Alanine aminotransferase (U/L)										
Day 16/15	NA	NA	NA	NA	87	377	NA	NA	NA	NA
Day 26/27	30	25	23	24	98	318D	82	131	57	76
Day 87	35	23	25D	20	221	181	101	96	NA	NA
Aspartate aminotransferase (U/L)										
Day 16/15	NA	NA	NA	NA	31	77	NA	NA	NA	NA

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.:** 8001406
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)	**GLP Compliance: Yes**
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.8

Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis

No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Day 26/27	29	30	27	30	39	63	32	39	32	33
Day 87	30	28	32	27	59	49	44	44	NA	NA
Alkaline phosphatase (U/L)										
Day 16/15	NA	NA	NA	NA	110	685	NA	NA	NA	NA
Day 26/27	67	82	91	72	137	759	287	965	171	179
Day 87	53	61	69	57	258	588	151	368	NA	NA
Gammaglutamyl transferase (U/L)										
Day 16/15	NA	NA	NA	NA	9	21	NA	NA	NA	NA

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**						**Test Article:** Danicopan			
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks						**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160			
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA						**Test Facility Study No.:** 8001406			
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)						**GLP Compliance: Yes**			
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)						**Location in CTD:** 4.2.3.2.8			
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis										
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day										
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Day 26/27	2	2	2	2	6	28D	6	19	4	7
Day 87	2	2	2	2	14	45	6	12	NA	NA
Total bilirubin (mg/dL)										
Day 16/15	NA	NA	NA	NA	0.07	1.64	NA	NA	NA	NA
Day 26/27	0.02	0.04	0.06	0.04	0.08	0.56D	0.30E	0.40D	0.08	0.08
Day 87	0.06	0.02	0.08	0.03	0.29D	0.22E	0.15D	0.19D	NA	NA
Direct bilirubin (mg/dL)										
Day 16/15	NA	NA	NA	NA	NA	4.98	NA	NA	NA	NA

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.:** 8001406
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)	**GLP Compliance: Yes**
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.8

Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis

No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Day 26/27	NA	NA	NA	NA	NA	1.09	NA	0.74	NA	NA
Indirect bilirubin (mg/dL)										
Day 16/15	NA	NA	NA	NA	NA	1.32	NA	NA	NA	NA
Day 26/27	NA	NA	NA	NA	NA	0.77	NA	0.28	NA	NA
A/G Ratio										
Day 26/27	1.6	1.8	1.6	1.8	1.5	1.5A	1.4	1.3B	1.5	1.5
Day 87	1.8	1.8	1.5	1.7	1.3B	1.3A	1.3B	1.4	NA	NA
Globulin (g/dL)										

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**						**Test Article:** Danicopan			
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks						**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160			
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA						**Test Facility Study No.:** 8001406			
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)						**GLP Compliance: Yes**			
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)						**Location in CTD:** 4.2.3.2.8			
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis										
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day										
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Day 26/27	2.0	1.9	2.0	1.9	2.4A	2.4B	2.2	2.3B	2.0	2.1
Day 87	1.9	1.9	2.2	2.0	2.4B	2.5B	2.3A	2.4A	NA	NA
Creatinine (mg/dL)										
Day 16/15	NA	NA	NA	NA	0.8	1.0	NA	NA	NA	NA
Day 26/27	0.6	0.6	0.8	0.7	0.9	0.8	0.9D	0.9	0.6	0.6
Day 87	0.6	0.7	0.8	0.8	0.9A	0.9	1.0B	1.0	NA	NA
Complement analysis, exploratory (non-GLP)										

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.:** 8001406
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)	**GLP Compliance: Yes**
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.8
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis		
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day		

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Complement alternative pathway (CAP) activity	-	-	Decr., Rapid	Decr., Rapid	Decr., Rapid	Decr., Rapid	Decr., Rapid	Decr., Rapid	NA	NA
Complement classical pathway (CCP) Activity	-	-	-	-	Incr., Gradual	Incr., Gradual	Incr., Gradual	Incr., Gradual	NA	NA
Complement C3 concentration	-	-	Incr., Gradual	Incr., Gradual	Incr., Gradual	Incr., Gradual	Incr., Gradual	Incr., Gradual	NA	NA
Complement fD concentration	-	-	-	-	-	-	-	-	NA	NA
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.:** 8001406
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)	**GLP Compliance: Yes**
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.8

Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis

No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Organ weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology[i]										
Number of animals examined	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Liver										
Irregular surface	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Histopathology[i]										
Number of animals examined	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Liver										

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.:** 8001406
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)	**GLP Compliance: Yes**
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.8

Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis

No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Hypertrophy/hyperplasia; bile duct										
Minimal	0	0	2	1	2	1	2	0	2	1
Mild	0	0	0	0	0	2	1	4	1	3
Moderate	0	0	0	0	2	1	1	0	1	1
Pigment										
Minimal	0	0	0	0	0	4	3	3	2	1
Mild	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Marked	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.:** 8001406
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)	**GLP Compliance: Yes**
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.8

Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis

No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Number of animals examined	0	0	0	0	1	2	2	2	1	1
Hall's Stain										
Positive	NA	NA	NA	NA	1	0	1	1	1	1
Negative	NA	NA	NA	NA	0	2	1	1	0	0
Number of animals examined	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Bone marrow										
Increased cellularity; hematopoietic										

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity	**Report Title: A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog**	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks	**Sponsor Reference No.:** ACH-15-160
Initial Age: 5-7 months old	**Duration of Postdose:** NA	**Test Facility Study No.:** 8001406
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)	**GLP Compliance: Yes**
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.8
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Complement analysis		
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day		

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)[a]**		**100**		**250[b]**		**500[c]**		**1000[d]**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
main:	6	6	4	4	4	4	4	4	6	6
Minimal	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0

Note:

[a] Due to the early termination of Group 4, all Group 1 animals were sent to necropsy at the end of the main study phase.

[b] Animal No. 5503 was given a dosing holiday Day 22 onwards due to its condition.

[c] Group 3 Animals Nos. 3001 and 3502 were given a dosing holiday after Days 16 and 15, respectively.

[d] Group 4 Animals No. 4006 and 4506 were pre-terminally euthanized due to poor and deteriorating condition after Day 16/15, respectively. Surviving animals in that dose group were no longer dosed and were sacrificed pre-terminally on Day 27/26.

[e] Clinical pathology changes noted in the 2 pre-terminal dogs were comparable to those apparent in dogs given ≥ 250 mg/kg/day at scheduled termination. Additional findings observed in these two preterminal animals, during the treatment period, consisted of mild increases in white blood cell counts, absolute neutrophil counts, absolute monocyte counts and fibrinogen concentrations that were associated with mixed cell infiltration in the portal spaces. In these two animals, there was moderate lymphoid depletion noted in the thymus, which could have been

caused by the stress and/or illness. Moderate hemorrhage was observed in the subcutis of the thoracic and inguinal region, extending in the thymus and thoracic cavity as well the urinary bladder and lung in the preterminal male.

[f] Microscopic findings were observed in the liver: mild hypertrophy of the Kupffer cells with pigment. Minimal to mild pigment deposits were green to yellow, positive at Hall's stain in animals No. 3001, No. 3503 and No. 5002, and were present either in the canaliculi or the hepatocytes of males and females at greater than or equal to 250 mg/kg/day.

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

[h] Number of occurrences (number of animals affected).

[i] Incidence is presented.

Significantly different from control group (Group 1) value: A - $p \leq 0.05$; B - $p \leq 0.01$; C - $p \leq 0.001$ (Dunnett)

D - $p \leq 0.05$; E - $p \leq 0.01$; F - $p \leq 0.001$ (Dunn)

Abbreviations: - = no noteworthy finding; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; BLQ = below limit of quantitation; C = complement component; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; F = female; fD = factor D; GLP = Good Laboratory Practice; M = male, NA= not applicable; PEG = polyethylene glycol

2.6.7.7F Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog				**Test Article:** Danicopan	
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks			**Sponsor Reference No.:** ACH-16-038		
Initial Age: 6 months old	**Duration of Postdose:** NA			**Test Facility Study No.:** 20100550		
Date of First Dose: ■■ 20■	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)			**GLP Compliance:** Yes		
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)			**Location in CTD:** 4.2.3.2.9		
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Liver danicopan concentrations						
No Observed Adverse Effect Level: 150 mg/kg/day						
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**150**		**250**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4
Toxicokinetics						
Day 1						
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	BLQ	BLQ	58800	73200	98400	97500
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	9700	11800	11000	14600
Day 14						
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	BLQ	BLQ	53100	59400	94400	103000
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	8410	7780	13400	15200
Day 30						

2.6.7.7F Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog				**Test Article:** Danicopan	
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks		**Sponsor Reference No.:** ACH-16-038			
Initial Age: 6 months old	**Duration of Postdose:** NA		**Test Facility Study No.:** 20100550			
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)		**GLP Compliance:** Yes			
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)		**Location in CTD:** 4.2.3.2.9			
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Liver danicopan concentrations						
No Observed Adverse Effect Level: 150 mg/kg/day						
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**150**		**250**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	BLQ	BLQ	72700	81800	114000	112000
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	10800	12100	14700	13900
Day 90						
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	BLQ	BLQ	70900 [a]	81200	102000	100000 [a]
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	12600	12700	14300	13700
Died or euthanized moribund	0	0	1[b]	0	0	1[c]
Noteworthy findings						
Body weight gain[d]						

2.6.7.7F Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog				**Test Article:** Danicopan	
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks			**Sponsor Reference No.:** ACH-16-038		
Initial Age: 6 months old	**Duration of Postdose:** NA			**Test Facility Study No.:** 20100550		
Date of First Dose: ■■ 20■	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)			**GLP Compliance:** Yes		
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)			**Location in CTD:** 4.2.3.2.9		
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Liver danicopan concentrations						
No Observed Adverse Effect Level: 150 mg/kg/day						
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**150**		**250**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4
Days 1 to 90	2.1 kg	1.3 kg	-19.0	-15.4	-33.3	-38.5
Body weight[d]						
Day 90	10.0 kg	8.2 kg	-7.0	-2.4	-8.0	-7.3
Food consumption[e]	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-
Clinical observations[f,g]						
Red skin	2 (2)	2 (1)	11 (3)	5 (3)	16 (4)	12 (2)

2.6.7.7F Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog				**Test Article:** Danicopan	
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks			**Sponsor Reference No.:** ACH-16-038		
Initial Age: 6 months old	**Duration of Postdose:** NA			**Test Facility Study No.:** 20100550		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)			**GLP Compliance:** Yes		
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)			**Location in CTD:** 4.2.3.2.9		
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Liver danicopan concentrations						
No Observed Adverse Effect Level: 150 mg/kg/day						
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**150**		**250**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4
Liquid feces	30 (4)	19 (4)	49 (4)	37 (4)	63 (4)	56 (4)
Vomitus/Partly digested food/foamy material	7 (4)	6 (2)	8 (3)	8 (3)	6 (1)	33 (4)
Hematology	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-
Serum chemistry						
Alanine aminotransferase (U/L)						
Day 6	25.75	26.50	62.25	407.50	35.75	41.00

2.6.7.7F Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog				**Test Article:** Danicopan	
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks			**Sponsor Reference No.:** ACH-16-038		
Initial Age: 6 months old	**Duration of Postdose:** NA			**Test Facility Study No.:** 20100550		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)			**GLP Compliance:** Yes		
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)			**Location in CTD:** 4.2.3.2.9		
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Liver danicopan concentrations						
No Observed Adverse Effect Level: 150 mg/kg/day						
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**150**		**250**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4
Day 28	25.75	31.00	48.25	36.50	94.75	129.75
Day 91	36.75	26.50	48.00	76.50	65.25	65.00
Aspartate aminotransferase (U/L)						
Day 6	28.50	27.75	31.25	120.00	26.75	27.00
Day 28	28.25	26.50	32.50	26.25	46.50	31.75
Day 91	25.75	24.50	33.33	29.00	30.75	33.00
Alkaline phosphatase (U/L)						
Day 6	113.50	128.75	90.25	385.00	82.00	74.75

2.6.7.7F Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog				**Test Article:** Danicopan	
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks			**Sponsor Reference No.:** ACH-16-038		
Initial Age: 6 months old	**Duration of Postdose:** NA			**Test Facility Study No.:** 20100550		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)			**GLP Compliance:** Yes		
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)			**Location in CTD:** 4.2.3.2.9		
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Liver danicopan concentrations						
No Observed Adverse Effect Level: 150 mg/kg/day						
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**150**		**250**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4
Day 28	94.25	109.25	74.75	125.50	118.50	234.00
Day 91	65.25	76.25	54.67	120.50	104.25	77.67
Gammaglutamyl transferase (U/L)						
Day 6	2.25	2.50	2.00	11.00	1.75	2.75
Day 28	2.50	2.50	1.50	5.00	7.75	6.75
Day 91	2.50	2.75	2.00	4.50	3.25	4.00
Total bilirubin (mg/dL)						
Day 6	0.27	0.24	0.26	0.99	0.33	0.22

2.6.7.7F Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog				**Test Article:** Danicopan	
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks		**Sponsor Reference No.:** ACH-16-038			
Initial Age: 6 months old	**Duration of Postdose:** NA		**Test Facility Study No.:** 20100550			
Date of First Dose: ■■ 20■	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)		**GLP Compliance:** Yes			
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)		**Location in CTD:** 4.2.3.2.9			
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Liver danicopan concentrations						
No Observed Adverse Effect Level: 150 mg/kg/day						
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**150**		**250**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4
Day 28	0.29	0.22	0.27	0.27	0.34	0.30
Day 91	0.18	0.20	0.23	0.25	0.23	0.23
Urinalysis	-	-	-	-	-	-
Liver analysis[g]						
Liver danicopan concentration (ng/g)						
Day 91	BLQ-22	BLQ-6.7	660-1680	575-2580	1520-3680	1300-2920
Organ weight	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7F Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog				**Test Article:** Danicopan	
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks			**Sponsor Reference No.:** ACH-16-038		
Initial Age: 6 months old	**Duration of Postdose:** NA			**Test Facility Study No.:** 20100550		
Date of First Dose: ■■ 20■	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)			**GLP Compliance:** Yes		
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)			**Location in CTD:** 4.2.3.2.9		
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Liver danicopan concentrations						
No Observed Adverse Effect Level: 150 mg/kg/day						
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**150**		**250**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4
Histopathology[i]						
Number of animals examined	4	4	3	4	4	3
Liver						
Hypertrophy/hyperplasia; bile duct						
Minimal	0	0	1	1	1	2
Mild	0	0	0	1	1	1
Moderate	0	0	0	0	2	0
Bile pigment; Kupffer cell						

2.6.7.7F Repeat-dose Toxicity	**Report Title:** A 13-Week Study of ACH-0144471 by Oral Gavage in the Beagle Dog		**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 13 weeks		**Sponsor Reference No.:** ACH-16-038
Initial Age: 6 months old	**Duration of Postdose:** NA		**Test Facility Study No.:** 20100550
Date of First Dose: ■■ 20■	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily)		**GLP Compliance:** Yes
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)		**Location in CTD:** 4.2.3.2.9
Special Features: Electrocardiology, Ophthalmology, Liver danicopan concentrations			
No Observed Adverse Effect Level: 150 mg/kg/day			

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**150**		**250**	
Number of Animals/Sex/Group:	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4
Minimal	0	0	0	1	1	1
Bone marrow						
Increased cellularity; hematopoietic						
Minimal	0	0	0	0	1	2

Note:

[a] N=3 for males dosed at 150 mg/kg/day and females dosed at 250 mg/kg/day on Day 90.

[b] The death of male Animal No. 6718 was consistent with gavage error and was not considered test article related.

[c] Female Animal No. 6733 was euthanized on Study Day 61 due to deteriorating clinical condition reflected by fecal changes throughout the study, occasional vomitus with increasing frequency up to the day of euthanasia, reductions in body weight and food consumption, and elevations in serum bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline

phosphatase, and gamma-glutamyl transferase. Danicopan-related microscopic findings were observed in the liver (moderate hypertrophy/hyperplasia of the bile ducts accompanied by chronic portal mixed cell infiltration and moderate bile pigment accumulation in the Kupffer cell) and considered the likely cause of its demise.

[d] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

[e] Mean food consumption values for males administered 250 mg/kg/day were generally lower than controls (2.2% to 12.8%) throughout the study, although the differences were not statistically significant.

[f] Number of occurrences (Number of animals affected).

[g] The total incidence of emesis in females increased with dose level.

[h] Range of individual values is presented.

[i] Includes all animals except 150 mg/kg/day male Animal No. 6718 (death consistent with gavage error). Incidence is presented.

Abbreviations: - = no noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; BLQ = below limit of quantitation; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male, NA= not applicable; PEG = polyethylene glycol

2.6.7.7G Repeat-Dose Toxicity	**Report Title:** A 39-Week Study of danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 13-Week Recovery Period	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 39 weeks (2x daily)	**Sponsor Reference No.:** ACH-16-057
Initial Age: 7 months	**Duration of Postdose:** 13 weeks	**Test Facility Study No.:** 8001702
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.10

Special features: Electroretinography, complement functional assays, bone measurements and staging for spermatogenesis

No Observed Adverse Effect Level: 75 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**35**		**75**		**150**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Toxicokinetics								
Day 1								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	-	-	14300	11200	34900	33000	78500	69300
C_{max} (ng/mL)	-	-	1960	1770	4440	4660	9930	9990
Day 91								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	-	-	17800	15800	43300	40200	98300	78400
C_{max} (ng/mL)	-	-	2180	2930	5450	5710	12000	13500

2.6.7.7G Repeat-Dose Toxicity	**Report Title:** A 39-Week Study of danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 13-Week Recovery Period	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 39 weeks (2x daily)	**Sponsor Reference No.:** ACH-16-057
Initial Age: 7 months	**Duration of Postdose:** 13 weeks	**Test Facility Study No.:** 8001702
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.10

Special features: Electroretinography, complement functional assays, bone measurements and staging for spermatogenesis

No Observed Adverse Effect Level: 75 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**35**		**75**		**150**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Day 273								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	-	-	18400	17100	48100	51000	88600	81600
C_{max} (ng/mL)	-	-	2740	3210	6400	8330	10100	12300
Noteworthy findings								
Died or euthanized moribund	0	0	0	0	1[a]	0	3	1
Body weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Body weight gain[b]								

2.6.7.7G Repeat-Dose Toxicity	**Report Title:** A 39-Week Study of danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 13-Week Recovery Period	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 39 weeks (2x daily)	**Sponsor Reference No.:** ACH-16-057
Initial Age: 7 months	**Duration of Postdose:** 13 weeks	**Test Facility Study No.:** 8001702
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.10

Special features: Electroretinography, complement functional assays, bone measurements and staging for spermatogenesis

No Observed Adverse Effect Level: 75 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**35**		**75**		**150**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
End of dosing	1.93 kg	2.18 kg	-18	-30	-3	-50A	9	-42A
Food consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Electroretinography	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations[c]								
Thin	-	-	-	-	1 (1)	-	1 (1)	44 (4)

2.6.7.7G Repeat-Dose Toxicity	**Report Title:** A 39-Week Study of danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 13-Week Recovery Period	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 39 weeks (2x daily)	**Sponsor Reference No.:** ACH-16-057
Initial Age: 7 months	**Duration of Postdose:** 13 weeks	**Test Facility Study No.:** 8001702
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.10

Special features: Electroretinography, complement functional assays, bone measurements and staging for spermatogenesis

No Observed Adverse Effect Level: 75 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**35**		**75**		**150**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Hematology Week 39								
White blood cells (10^3/uL)	8.733	9.112	8.268	8.990	7.230	7.227	7.593	7.562
Lymphocytes (10^3/uL)	2.862	3.325	2.618	3.233	2.263	2.193A	1.667A	2.522A
Red blood cells (10^6/uL)	7.132	6.992	6.678	6.520	7.183	6.130	6.343	6.178
Hemoglobin (g/dL)	16.92	16.45	15.83	15.53	17.20	14.17A	14.77A	14.84
Hematocrit (%)	49.72	47.53	46.83	44.88	50.53	41.77A	43.50A	43.18
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum chemistry Week 39								

2.6.7.7G Repeat-Dose Toxicity	**Report Title:** A 39-Week Study of danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 13-Week Recovery Period	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 39 weeks (2x daily)	**Sponsor Reference No.:** ACH-16-057
Initial Age: 7 months	**Duration of Postdose:** 13 weeks	**Test Facility Study No.:** 8001702
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.10
Special features: Electroretinography, complement functional assays, bone measurements and staging for spermatogenesis		
No Observed Adverse Effect Level: 75 mg/kg/day		

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**35**		**75**		**150**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Creatinine (mg/dL)	0.73	0.75	0.83	0.73	0.97B	0.80	0.90A	0.78
Aspartate aminotransferase (U/L)	33.8	35.0	30.5	36.3	44.7	27.7	36.3	52.0
Alanine aminotransferase (U/L)	43.2	43.3	34.5	40.0	42.7	34.0	46.0	98.2
Alkaline phosphatase (U/L)	40.5	47.7	38.0	40.8	36.0	54.7	46.7	147.0
Gamma-glutamyltransferase (U/L)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	10.4
Total bilirubin (mg/dL)	0.070	0.062	0.065	0.075	0.137A	0.100	0.097	0.132A
Indirect bilirubin (mg/dL)	0.065	0.062	0.065	0.068	0.113	0.090	0.087	0.096

2.6.7.7G Repeat-Dose Toxicity	**Report Title:** A 39-Week Study of danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 13-Week Recovery Period	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 39 weeks (2x daily)	**Sponsor Reference No.:** ACH-16-057
Initial Age: 7 months	**Duration of Postdose:** 13 weeks	**Test Facility Study No.:** 8001702
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.10

Special features: Electroretinography, complement functional assays, bone measurements and staging for spermatogenesis

No Observed Adverse Effect Level: 75 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**35**		**75**		**150**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weight[d]								
Prostate (No. Weighed)	4	NA	4	NA	3	NA	2	NA
Absolute value	12.1298 g	NA	-23	NA	-27	NA	-15	NA
% of body weight	0.11027	NA	-25	NA	-29	NA	-12	NA
% of brain weight	15.22621	NA	-27	NA	-27	NA	-17	NA
Thymus (No. Weighed)	4	4	4	4	3	3	2	3

2.6.7.7G Repeat-Dose Toxicity	**Report Title:** A 39-Week Study of danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 13-Week Recovery Period	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 39 weeks (2x daily)	**Sponsor Reference No.:** ACH-16-057
Initial Age: 7 months	**Duration of Postdose:** 13 weeks	**Test Facility Study No.:** 8001702
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.10

Special features: Electroretinography, complement functional assays, bone measurements and staging for spermatogenesis

No Observed Adverse Effect Level: 75 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**35**		**75**		**150**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Absolute value	5.7450 g	6.1693 g	0	-8	-10	-26	-20	-38
% of body weight	0.05085	0.07242	0	-6	-9	-25	-14	-32
% of brain weight	7.13017	9.00371	-3	-17	-9	-29	-20	-39
Gross pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Bone measurements	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology[e]								
Liver (No. Examined)	4	4	4	4	3	3	2	3
Hypertrophy/hyperplasia; bile duct								

2.6.7.7G Repeat-Dose Toxicity	**Report Title:** A 39-Week Study of danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 13-Week Recovery Period	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 39 weeks (2x daily)	**Sponsor Reference No.:** ACH-16-057
Initial Age: 7 months	**Duration of Postdose:** 13 weeks	**Test Facility Study No.:** 8001702
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.10

Special features: Electroretinography, complement functional assays, bone measurements and staging for spermatogenesis

No Observed Adverse Effect Level: 75 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**35**		**75**		**150**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Mild	0	0	0	0	1	0	1	1
Pigment; Kupffer cell								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Pigment; hepatocellular								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Staging for Spermatogenesis	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7G Repeat-Dose Toxicity	**Report Title:** A 39-Week Study of danicopan by Oral Gavage in the Beagle Dog with a 13-Week Recovery Period	**Test Article:** Danicopan
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of Dosing:** 39 weeks (2x daily)	**Sponsor Reference No.:** ACH-16-057
Initial Age: 7 months	**Duration of Postdose:** 13 weeks	**Test Facility Study No.:** 8001702
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
	Vehicle/Formulation: PEG400:Kolliphor RH40:Propylene Glycol (84:10.5:5.5;w:w:w)	**Location in CTD:** 4.2.3.2.10

Special features: Electroretinography, complement functional assays, bone measurements and staging for spermatogenesis

No Observed Adverse Effect Level: 75 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**35**		**75**		**150**	
Number of animals/sex/group:	M	F	M	F	M	F	M	F
Main:	4	4	4	4	4	4	4	4
Recovery	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Post-dose evaluation (recovery)								
Body weight gains[b]								
Day 273-364	0.00 kg	0.55 kg	NA	NA	NA	NA	0	-45
Hematology								
White blood cells (10^3/uL)	8.350	11.045	NA	NA	NA	NA	10.700	5.965
Lymphocytes (10^3/uL)	1.955	2.880	NA	NA	NA	NA	2.710	2.215

Note:

[a] Male No. 3003 (75 mg/kg/day) underwent unscheduled euthanasia because of a poor and/or deteriorating condition on study Day 58. The cause of its poor condition was undetermined. There were no danicopan-related microscopic findings in any of the tissues examined, including liver. Due to the lack of diagnostic microscopic and clinical pathology findings consistent with the compound effects, the cause of the deteriorating condition of this animal is considered not related to the test article.

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

[c] Number of occurrences (Number of animals affected).

[d] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

[e] Incidence is presented.

Significantly different from control group 1 value : A=p ≤0.05, B=p ≤0.01 (Dunnett)

Abbreviations: - = no noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA – not applicable

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8A Genotoxicity: In Vitro (Ames Assay)		
Report Title: Danicopan Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium and Escherichia coli		**Test Article: Danicopan**
Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	**No. of Independent Assays:** 1	**Study No.:** ACH-15-078 **Test Facility Study No.:** 9601108
Metabolizing System: Aroclor™-induced rat liver S9	**No. of Replicate Cultures:** 3	**Location in CTD:** 4.2.3.3.1.1
Vehicles: for Test Article: DMSO	**No. of Cells Analyzed/Cultured:** NA	**GLP Compliance:** Yes
Strains: *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98. and TA100 and *Escherichia coli* WP2 tpr *uvr*A		**Cytotoxic Effects:** None
Treatment: Plate incorporation method with and without metabolic activation for 60 to 72 hours		**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]
Genotoxic Effects: None		

Test Article	**Dose (µg/plate)**	**Revertant Colony Counts (Mean ± SD)**														
		TA1535			**TA1537**			**TA98**			**TA100**			**WP2 tpr *uvr*A**		
Without metabolic activation																
DMSO	-	17	±	0	10	±	6	22	±	3	112	±	12	45	±	3
danicopan (FS00031799)	15.8	19	±	2	15	±	1	25	±	6	116	±	14	39	±	9
	50	14	±	5	12	±	6	34	±	11	108	±	20	38	±	7
	158	15	±	7	12	±	4	30	±	5	104	±	10	43	±	7
	500	14	±	8	10	±	5	28	±	1	97	±	23	41	±	1
	1581	14[P]	±	1	8[P]	±	3	30[P]	±	3	106[P]	±	8	37[P]	±	6
	5000	13[P]	±	6	9[P]	±	1	24[P]	±	7	94[P]	±	6	36[P]	±	8
sodium azide	0.5	380	±	16	NA			NA			438	±	4	NA		

2.6.7.8A Genotoxicity: In Vitro (Ames Assay)		
Report Title: Danicopan Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium and Escherichia coli		**Test Article: Danicopan**
Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	**No. of Independent Assays:** 1	**Study No.:** ACH-15-078 **Test Facility Study No.:** 9601108
Metabolizing System: Aroclor™-induced rat liver S9	**No. of Replicate Cultures:** 3	**Location in CTD:** 4.2.3.3.1.1
Vehicles: for Test Article: DMSO	**No. of Cells Analyzed/Cultured:** NA	**GLP Compliance:** Yes
Strains: *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98. and TA100 and *Escherichia coli* WP2 tpr *uvr*A		**Cytotoxic Effects:** None
Treatment: Plate incorporation method with and without metabolic activation for 60 to 72 hours		**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]
Genotoxic Effects: None		

Test Article	**Dose (µg/plate)**	**Revertant Colony Counts (Mean ± SD)**														
		TA1535			**TA1537**			**TA98**			**TA100**			**WP2 tpr *uvr*A**		
9AC	50	NA			244	±	75	NA			NA			NA		
2-nitrofluorene	1	NA			NA			132	±	14	NA			NA		
4-nitroquinoline-N-oxide	0.5	NA			NA			NA			NA			270	±	49
With metabolic activation																
DMSO	-	12	±	3	17	±	2	41	±	3	146	±	16	54	±	2

2.6.7.8A Genotoxicity: In Vitro (Ames Assay)		
Report Title: Danicopan Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium and Escherichia coli		**Test Article: Danicopan**
Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	**No. of Independent Assays:** 1	**Study No.:** ACH-15-078 **Test Facility Study No.:** 9601108
Metabolizing System: Aroclor™-induced rat liver S9	**No. of Replicate Cultures:** 3	**Location in CTD:** 4.2.3.3.1.1
Vehicles: for Test Article: DMSO	**No. of Cells Analyzed/Cultured:** NA	**GLP Compliance:** Yes
Strains: *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98. and TA100 and *Escherichia coli* WP2 tpr *uvr*A		**Cytotoxic Effects:** None
Treatment: Plate incorporation method with and without metabolic activation for 60 to 72 hours		**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]
Genotoxic Effects: None		

Test Article	**Dose (µg/plate)**	**Revertant Colony Counts (Mean ± SD)**															
		TA1535			**TA1537**			**TA98**			**TA100**			**WP2 tpr *uvr*A**				
danicopan (FS00031799)	50	10	±	2	18	±	6	37	±	5	150	±	7	47	±	4	
	158	10	±	3	13	±	2	42	±	8	140	±	22	47	±	8	
	500	10	±	2	12	±	3	41	±	6	160	±	14	42	±	5	
	1581	15	±	2	11	±	6	49	±	6	143	±	11	48	±	13	
	5000	11[P]	±	2	14[P]	±	3	32[P]	±	5	135[P]	±	13	49[P]	±	1	
2-aminoanthracene	5	242	±	16	NA			NA			NA			NA			
2-aminoanthracene	20	NA			NA			NA			NA			164	±	15	
benzo[a]pyrene	5	NA			112	±	11	455	±	61	931	±	58	NA			

2.6.7.8A Genotoxicity: In Vitro (Ames Assay)		
Report Title: Danicopan Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium and Escherichia coli		**Test Article: Danicopan**
Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	**No. of Independent Assays:** 1	**Study No.:** ACH-15-078 **Test Facility Study No.:** 9601108
Metabolizing System: Aroclor™-induced rat liver S9	**No. of Replicate Cultures:** 3	**Location in CTD:** 4.2.3.3.1.1
Vehicles: for Test Article: DMSO	**No. of Cells Analyzed/Cultured:** NA	**GLP Compliance:** Yes
Strains: *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98. and TA100 and *Escherichia coli* WP2 tpr *uvr*A		**Cytotoxic Effects:** None
Treatment: Plate incorporation method with and without metabolic activation for 60 to 72 hours		**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]
Genotoxic Effects: None		

Test Article	**Dose (µg/plate)**	**Revertant Colony Counts (Mean ± SD)**				
		TA1535	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 tpr *uvr*A**

Note: P Precipitation of test article observed

Abbreviations: CTD = Common Technical Document; DMSO = dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; 9AC = 9-aminoacridine hemihydrate; NA = not applicable; SD = standard deviation

2.6.7.8B Genotoxicity: In Vitro (Micronucleus Assay)		
Report Title: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes		**Test Article:** Danicopan
Test for Induction of: Micronucleated binuclear cells	**No. of Independent Assays:** 1	**Sponsor Study No.:** ACH-15-077 **Test Facility Study No.:** 9601109
Strains: Primary human lymphocytes	**No. of Replicate Cultures:** 2	**Location in CTD:** 4.2.3.3.1.2
Metabolizing System: Aroclor™-induced rat liver S9	**No. of Cells Analyzed/Culture:** 1000	**GLP Compliance:** Yes
Positive Controls: Mitomycin C, Cyclophosphamide, and Colcemid		**Vehicles:** Dimethyl sulfoxide (DMSO)
Treatment: 4 hour treatment (initial) / 24 hour treatment (confirmatory)		**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects: None	**Genotoxic Effects:** None	

Test Item	**Concentration (µg/mL)**	**Average CBPI**	**(%) Cytotoxicity[a]**	**Total Number of BC examined**	**% MBC**
4 Hour Treatment Without Metabolic Activation					
DMSO	-	2.0	0.0	2000	0.4
Danicopan (FS00031799)	53.3	1.9	8.7	2000	0.4
	93.3	2.0	4.1	2000	0.3
	163[P]	2.0	5.1	2000	0.4
Mitomycin C	0.45	1.5	49.2	2000	18.0*
4- Hour Treatment With Metabolic Activation					
DMSO	-	1.9	0.0	2000	0.4

2.6.7.8B Genotoxicity: In Vitro (Micronucleus Assay)		
Report Title: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes		**Test Article:** Danicopan
Test for Induction of: Micronucleated binuclear cells	**No. of Independent Assays:** 1	**Sponsor Study No.:** ACH-15-077 **Test Facility Study No.:** 9601109
Strains: Primary human lymphocytes	**No. of Replicate Cultures:** 2	**Location in CTD:** 4.2.3.3.1.2
Metabolizing System: Aroclor™-induced rat liver S9	**No. of Cells Analyzed/Culture:** 1000	**GLP Compliance:** Yes
Positive Controls: Mitomycin C, Cyclophosphamide, and Colcemid		**Vehicles:** Dimethyl sulfoxide (DMSO)
Treatment: 4 hour treatment (initial) / 24 hour treatment (confirmatory)		**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects: None	**Genotoxic Effects:** None	

Test Item	**Concentration (μg/mL)**	**Average CBPI**	**(%) Cytotoxicity[a]**	**Total Number of BC examined**	**% MBC**
Danicopan (FS00031799)	53.3	1.9	-2.7	2000	0.5
	93.3	1.9	2.6	2000	0.2
	163[P]	1.9	5.6	2000	0.2
Cyclophosphamide	10	1.6	34.1	2000	4.9*

2.6.7.8B Genotoxicity: In Vitro (Micronucleus Assay)		
Report Title: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes		**Test Article:** Danicopan
Test for Induction of: Micronucleated binuclear cells	**No. of Independent Assays:** 1	**Sponsor Study No.:** ACH-15-077 **Test Facility Study No.:** 9601109
Strains: Primary human lymphocytes	**No. of Replicate Cultures:** 2	**Location in CTD:** 4.2.3.3.1.2
Metabolizing System: Aroclor™-induced rat liver S9	**No. of Cells Analyzed/Culture:** 1000	**GLP Compliance:** Yes
Positive Controls: Mitomycin C, Cyclophosphamide, and Colcemid		**Vehicles:** Dimethyl sulfoxide (DMSO)
Treatment: 4 hour treatment (initial) / 24 hour treatment (confirmatory)		**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects: None	**Genotoxic Effects:** None	

Test Item	**Concentration (µg/mL)**	**Average CBPI**	**(%) Cytotoxicity[a]**	**Total Number of BC examined**	**% MBC**
24-Hour Treatment Without Metabolic Activation					
DMSO	-	1.9	0.0	2000	0.4
Danicopan (FS00031799)	53.3	1.8	13.6	2000	0.3
	93.3	1.6	32.7	2000	0.4
	163[P]	1.6	29.3	2000	0.3
Colcemid	0.035	1.8	10.1	2000	4.0*

[a] Cytotoxicity is Relative to the vehicle control. P = Precipitate visible in the culture medium at the end of treatment.

* = Substantial increase compared to concurrent vehicle control.

Abbreviations: BC = binucleated cells; CBPI = cytokinesis-block proliferation index; CTD = Common Technical Document; GLP = Good Laboratory Practice; MBC = micronucleated binucleated cells

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

Test Article: Danicopan		
Report Title: A 28-Day Study of Danicopan by Oral Gavage in Rats with a 14-Day Recovery Period; Phase: Genetics		**Study No.:** ACH-15-071
Test for Induction of: Bone marrow micronuclei	**Treatment Schedule:** Twice daily for 28 days	**Test Facility Study No.:** 8001159
Species / Strain: Wistar Han IGS Rats	**Sampling Time:** Approx. 12 h following the final dose	**Location in CTD:** 4.2.3.3.2.1-1, 4.2.3.3.2.1-2
Sex/Age: Female/7-8 weeks of age at the start of dosing	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance:** Yes
No. of Cells Evaluated per Animal: 2000	**Vehicle/Formulation:** Solution in 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS 15	**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted] through [redacted] 20[redacted]
Special Features: Dosing was twice a day (bid), 12 hours apart		
Toxic / Cytotoxic Effects: None		
Genotoxic Effects: None		
Evidence of Exposure: Plasma concentrations of danicopan collected on the last day of dosing (Day 28)		

Test Article	Dose	No. of Animals (Females)	Harvest Time (Hours)[a]	Mean Ratio PCE:NCE (±SD)[b]	Incidence of MNPCE (±SD)[c]
Vehicle Control (90:10 PEG400: Kolliphor HS 15)	0	10	12	46.6 ± 5.7	2.0 ± 1.6
Danicopan	200 mg/kg/day (100 mg/kg bid)	10	12	47.8 ± 6.2	2.4 ± 2.2
	500 mg/kg/day (250 mg/kg bid)	10	12	50.4 ± 5.3	0.8 ± 0.9

Test Article: Danicopan					
	1000 mg/kg/day (500 mg/kg bid)	10	12	48.91 ± 4.7	1.8 ± 1.5

[a] Harvest time was approximately 12 h after the last dose in a 28-day, bid dosing regimen.

[b] Reported as %IE/(IE+ME), or proportion of immature erythrocytes.

[c] MNPCE = Number of micronucleated PCEs observed per 2000 immature erythrocytes examined

Abbreviations: CTD = Common Technical Document; GLP = Good Laboratory Practice.; PCE = polychromatic erythrocytes.; PEG = polyethylene glycol; MNPCE = micronucleated PCE; NCE = normochromatic erythrocytes

2.6.7.10 がん原性試験

<table>
<tr><td colspan="2">2.6.7.10A Carcinogenicity</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Report Title: A 26-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study in Transgenic rasH2 Mice</td><td>Test Article: Danicopan
Test Facility Study No. 8001664</td></tr>
<tr><td>Species/Strain: Mouse/rasH2 Hemizygous
(for TK Wild-Type rasH2 were used)</td><td>Duration of Dosing: 26 weeks</td><td>Study No.: ACH-17-164</td></tr>
<tr><td>Initial Age: 8 weeks</td><td>Method of Administration: Oral gavage</td><td>GLP Compliance: Yes</td></tr>
<tr><td>Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]</td><td>Vehicle/Formulation: 0.5% HPMC (4000 mPa) (w/v) with 0.1% Tween® 80 (v/v) in deionized water</td><td rowspan="2">Location in CTD: 4.2.3.4.2.1</td></tr>
<tr><td>Carcinogenicity: Not carcinogenic</td><td>Treatment of Controls: Vehicle, water and NMU (positive control)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Basis for High Dose Selection: Dose levels were selected based on the results of a 28-day DRF study in rasH2 Wild-Type mice (CR-MTL 8001663) and the recommendations of the US FDA in response to the CAC Dose Justification Document. In the 28-day DRF, rasH2 Wild-Type mice were administered danicopan in the vehicle, 0.5% HPMC/with 0.1% Tween® 80 in deionized water, at doses of 250, 500, 750, and 1000 mg/kg, by once daily oral gavage at a dose volume of 10 mL/kg. Danicopan systemic exposure (C_{max} and AUC_{0-24h}) generally increased with increasing dose, and exposure was higher for females compared to males. Danicopan was generally well tolerated at doses up to 1000 mg/kg/day, which was the NOAEL in this study. Minor decreases in body weight gain, increased serum cholesterol, higher liver weights and mild hepatocellular hypertrophy considered related to hepatic microsomal enzyme induction were observed but were all considered non-adverse. The FDA concluded that dose-limiting toxicity was not achieved in the mouse DRF and recommended a high-dose of 1500 mg/kg/day for the present study. This dose represents the highest achievable concentration in the HPMC/Tween 80 vehicle (150 mg/mL) administered at a dosing volume of 10 mL/kg.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Special Features: Clinical pathology parameters (thyroid hormones T3 and T4, hematology, and clinical chemistry), ex vivo hepatic enzyme induction analysis, and genotyping to confirm the assignment of transgenic mice to the Main Study and wild-type mice to the Toxicokinetic Study.</td></tr>
</table>

2.6.7 毒性試験概要表
ALXN2040 PNH

Daily Dose (mg/kg):	0 (Vehicle Control)		0 (Water Control)		250		750		1500		75 (NMU Positive Control)	
No. of Main Study animals at start:	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25
Toxicokinetics (No. of animals):	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	M: 15	F: 15	NA	NA
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	NA	NA	NA	NA	101000	357000	275000	608000	402000	810000	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	15700	30400	22100	41800	26800	55700	NA	NA
Number of animals:												
Died/sacrificed moribund	2	1	1	1	0	2	2	2	2	4	20	25
Terminal sacrifice	23	24	24	24	25	23	23	23	23	21	5	0
Survival (%)	92	96	96	96	100	92	92	92	92	84	20	0
Clinical observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpable masses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry												

Daily Dose (mg/kg):	0 (Vehicle Control)		0 (Water Control)		250		750		1500		75 (NMU Positive Control)	
No. of Main Study animals at start:	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25
Cholesterol (mg/dL)	130.0	95.4	137.9	91.8	141.3	98.0	167.1 A,B	116.3 A, C	186.0 A, C	146.3 A, C	109.4	NA
Thyroid hormones	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology												
Animals with neoplastic lesions, number of animals	23	24	24	24	25	23	23	23	23	21	5	NA
Artery, aorta												
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	NA
Body cavity, nasal												
Carcinoma, squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	NA
Body cavity, oral												
Papilloma, squamous cell	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Harderian gland												
Adenoma	0	3	2	1	1	1	3	1	1	0	1	NA

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Vehicle Control)**		**0 (Water Control)**		**250**		**750**		**1500**		**75 (NMU Positive Control)**	
No. of Main Study animals at start:	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25
Heart												
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	NA
Hemolymphoreticular tissue												
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	NA
Liver												
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	NA
Lung												
Bronchioloalveolar adenoma	3	1	0	2	0	0	4	0	3	1	2	NA
Bronchioloalveolar carcinoma	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	NA
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	NA
Muscle, skeletal												
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	NA
Skin												
Papilloma, squamous cell	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	NA

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Vehicle Control)**		**0 (Water Control)**		**250**		**750**		**1500**		**75 (NMU Positive Control)**	
No. of Main Study animals at start:	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	NA
Small intestine, jejunum												
Adenoma, mucosa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	NA
Spleen												
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	NA
Hemangiosarcoma	0	1	0	0	2	0	0	0	4	0	0	NA
Stomach												
Carcinoma, squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	NA
Papilloma, squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	NA
Thymus												
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	NA
Tongue												
Papilloma, squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	NA
Trachea												
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	NA

Note: Data is presented as mean when averages are included.

Significantly different from control group 1 value: A = p≤0.001 (T-test)

Significantly different from control group 2 value: B = p≤0.01, C = p≤0.001 (T-test)

Abbreviations: - = no noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; DRF = dose range finding; F = female; HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; M = male; NA = not applicable; NMU = N-methyl-N-nitrosourea; NOAEL = no-observed-adverse-effect level;

rasH2 = CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic

2.6.7.10B Carcinogenicity		
Report Title: A 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study of danicopan in Rats		**Test Article:** Danicopan **Test Facility Study No.** 8001669
Species/Strain: Rat/Wistar Han IGS	**Duration of Dosing:** 104 weeks	**Study No.:** ACH-17-158
Initial Age: 6 weeks	**Method of Administration:** Oral gavage (twice daily, 10 hours apart)	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG 400:Kolliphor HS 15	**Location in CTD:** 4.2.3.4.1.1
Carcinogenicity: Not carcinogenic	**Treatment of Controls:** vehicle and water	
Basis for High Dose Selection: The dose levels were selected based on the results of a 28-day study with a 14-day recovery period, a 13-week study with a 14-day recovery period, and a 6-month study. In all 3 studies, danicopan was administered to Wistar Han IGS rats at total daily gavage doses of 200, 500, and 1000 mg/kg/day (100, 250, and 500 mg/kg bid; 12 hours between doses). The results of these studies were discussed with FDA during the CAC Dose Justification review process. A high-dose of 500 mg/kg/day (250 mg/kg bid) was selected for both sexes based on the absence of dose-limiting toxicity at doses up to 1000 mg/kg/day (500 mg/kg bid), as well as saturation of exposure at 500 mg/kg/day (250 mg/kg bid) and above. In addition, the proposed high dose provided an exposure margin of approximately 35 compared to the anticipated maximum clinical exposure. The mid- and low-doses for both sexes were recommended by FDA based on adequate spacing of AUC.		
Special Features: NA		

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
No. of Toxicokinetic animals:	M: 3	F:3	M: 3	F: 3	M: 9	F: 9	M: 9	F: 9	M: 9	F: 9
Toxicokinetics										
Day 1										
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	NA	NA	NA	NA	1270	3410	18100	36100	224000	264000
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	192	367	2690	4030	17500	22300
Day 181										
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h × ng/mL)	NA	NA	NA	NA	1760	4640	32600	54800	158000	239000
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	256	645	3530	6760	16700	22400
Noteworthy findings										
Died or euthanized moribund	17	20	13	17	20	24	15	23	21	30
Survival (%)	66	60	74	66	60	52	70	54	58	40
Body weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpable masses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Gross pathology[a]										
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Lungs										
Focus; pale	5	11	2	1	7	9	7	6	7	4
Failure to collapse	3	2	0	0	1	6	4	0	2	1
Abnormal consistency	2	2	0	0	3	3	2	0	1	0
Abnormal consistency; firm	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0
Small intestine, duodenum										
Abnormal content; watery	0	0	0	0	4	2	1	2	1	1
Small intestine, jejunum										
Abnormal content; watery	0	2	0	0	10	6	2	6	3	2
Small intestine, ileum										
Abnormal content; watery	0	3	0	0	11	6	3	4	2	4
Large intestine, cecum										
Abnormal content; watery	12	11	0	0	20	17	10	8	7	11

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Large intestine, colon										
Abnormal content; watery	2	1	0	0	3	4	3	2	0	3
Dilatation	0	1	1	0	0	1	1	1	1	2
Histopathology[a]										
Non-neoplastic findings										
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Kidneys										
Nephropathy										
Minimal	20	17	8	3	20	12	25	18	12	23
Mild	9	3	5	0	9	4	8	4	16	7
Moderate	2	1	3	0	2	1	2	2	7	3
Marked	1	0	0	0	0	1	1	3	1	1
Edema; papilla										
Minimal	14	0	2	0	12	1	6	0	6	0
Mild	4	0	0	0	3	0	5	0	2	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Liver										
Vacuolation, hepatocellular										
Minimal	18	1	4	3	19	1	16	5	17	1
Mild	10	0	0	0	7	1	7	0	6	1
Moderate	3	0	0	0	4	0	5	0	9	0
Body cavity, nasal										
Degeneration; oropharynx epithelium										
Minimal	5	6	0	0	9	8	3	9	8	7
Mild	6	5	1	0	7	12	6	9	2	7
Moderate	3	8	0	1	6	4	3	2	4	5
Degeneration; respiratory epithelium										
Minimal	4	3	0	1	5	8	5	4	5	6
Mild	2	5	0	0	7	4	1	6	0	3
Moderate	0	1	0	0	1	2	2	0	2	0
Degeneration; olfactory epithelium										
Minimal	0	0	0	0	2	1	2	0	1	1

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Mild	2	2	0	0	3	2	0	2	0	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Degeneration; nasolacrimal duct epithelium										
Minimal	0	0	0	0	2	0	2	2	0	0
Mild	2	2	0	0	1	2	0	1	0	1
Moderate	0	3	0	0	0	3	0	0	2	0
Exudate										
Minimal	3	5	1	1	4	1	1	2	3	3
Mild	2	4	0	1	7	6	5	7	2	2
Moderate	3	4	0	0	2	5	0	1	3	2
Larynx										
Degeneration/necrosis; epithelial										
Minimal	4	4	0	0	2	5	3	1	4	5
Mild	1	2	0	0	1	3	5	2	1	2
Moderate	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Trachea										
Degeneration, atrophy; epithelial										
Minimal	4	6	1	3	3	4	2	4	1	0
Mild	1	1	1	0	2	2	3	2	1	6
Moderate	6	0	0	0	4	3	5	3	1	2
Marked	1	1	0	0	2	1	0	0	1	0
Lungs										
Degeneration/necrosis; bronchus										
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Mild	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Moderate	6	1	0	0	1	0	1	2	0	0
Marked	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Exudate										
Minimal	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0
Mild	5	2	0	0	1	2	1	2	0	0
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Macrophage aggregation										
Minimal	20	13	14	6	16	15	15	18	12	13
Mild	5	1	2	2	5	6	6	3	11	4
Moderate	1	0	0	0	3	1	0	1	3	0
Histopathology[a] (Cont'd)										
Neoplastic findings										
Number of animals examined[b]	3	5	1	11	1	2	5	4	3	4
Adipose tissue										
Histiocytic sarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lipoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Hemangioma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Hepatocholangiocellular carcinoma	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
Number of animals examined[b]	1	0	2	1	0	0	0	1	0	1
Body cavity, abdominal										
Fibrosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Hemangiosarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liposarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Body cavity, nasal										
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	1	1	3	0	0	0
Number of animals examined[b]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Body cavity, oral										
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Squamous cell carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Papilloma; squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Number of animals examined[b]	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Body cavity, pelvic										
Mesothelioma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Number of animals examined[b]	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Body cavity, thoracic										

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Sarcoma; not otherwise specified	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Liposarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Number of animals examined[b]	2	0	4	3	0	2	1	2	5	0
Bone										
Osteoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Osteosarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Bone Marrow										
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	1	1	3	0	1	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Number of animals examined[b]	49	50	49	50	50	49	50	50	49	50
Bone, femur										
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Bone, sternum										
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Brain										
Astrocytoma, malignant	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Granular cell tumor, benign	1	1	1	2	0	1	1	0	0	0
Granular cell tumor, malignant	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Cervix										
Histiocytic sarcoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
Polyp	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Epididymis										
Mesothelioma, malignant	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Lymphoma, malignant	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1	NA
Interstitial (Leydig) cell carcinoma	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
Eye										
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Number of animals examined[b]	46	47	50	49	43	50	48	46	47	48
GALT										
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Gland, adrenal										
Pheochromocytoma, benign	0	0	2	0	0	2	1	0	2	1
Cortical carcinoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Cortical adenoma	0	0	1	1	0	0	0	1	2	0
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	1	1	2	0	1	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Ganglioneuroma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
Gland, harderian										
Adenoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Gland, lacrimal										
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Number of animals examined[b]	0	50	0	50	0	49	0	47	1	50
Gland, mammary										
Fibroadenoma	0	5	0	11	0	5	0	10	0	2
Fibroadenoma; multiple	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Adenoma	0	0	0	2	0	0	0	5	0	1
Adenocarcinoma	0	3	0	3	0	3	0	3	0	0
Mixed tumor, benign	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Number of animals examined[b]	48	50	50	49	50	49	49	49	48	49
Gland, parathyroid										
Adenoma	4	0	1	0	2	1	1	0	1	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	49	49	50	50	50	50	48	50
Gland, pituitary										
Adenoma, pars distalis	12	28	12	23	12	17	11	27	11	21
Adenoma, pars intermedia	1	2	0	3	0	0	0	0	0	1
Carcinoma, pars distalis	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA
Gland, prostate										
Lymphoma, malignant	0	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	49	50	50	50	50	50
Gland, salivary, mandibular										
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
Adenocarcinoma	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Number of animals examined[b]	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Gland, salivary, parotid										
Adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Liposarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA
Gland, seminal vesicle										
Lymphoma, malignant	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Gland, thyroid										
Follicular cell adenoma	0	1	5	3	1	1	5	0	7	1
Follicular cell carcinoma	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0
C-cell adenoma	2	0	3	7	4	5	4	7	5	6
C-cell adenoma; multiple	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Heart										
Schwannoma, malignant	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0
Hemolymphoreticular tissue										
Histiocytic sarcoma	0	1	0	0	0	1	0	2	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	1	0	1	0	2	3	5	0	3	0
Kidney										
Carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	2	1	3	0	2	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	49
Large intestine, cecum										
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	2	1	2	0	0	0
Large intestine, colon										
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Large intestine, rectum										
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Adenoma; polypoid	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Larynx										
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	2	1	1	0	0	0
Number of animals examined[b]	49	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Liver										
Hepatocellular adenoma	2	1	2	0	1	1	0	1	0	1
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	2	0	3	0	1	0
Hepatocholangiocellular carcinoma	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1
Histiocytic sarcoma	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Lung										
Hemangiosarcoma	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	1	1	3	0	1	0
Endometrial stromal sarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatocholangiocellular carcinoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Endometrial adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Number of animals examined[b]	9	15	16	17	12	13	12	16	14	18
Lymph node										
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	1	0	3	0	1	0
Histiocytic sarcoma	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Thymoma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Hemangioma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Hepatocholangiocellular carcinoma	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	49	50	50	50	49	50
Lymph node, mandibular										
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	2	1	3	0	2	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	49	50	50	50	50	49
Lymph node, mesenteric										
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	2	1	3	0	1	0
Hemangiosarcoma	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Hemangioma	4	1	5	1	3	0	1	2	2	2
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Muscle, skeletal										
Rhabdomyosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatocholangiocellular carcinoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	48	50	50	50
Nerve, Optic										
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Nerve, Sciatic										
Histiocytic sarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Ovary										
Cystadenocarcinoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Adenoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
Luteoma	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Lymphoma, malignant	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Sertoli cell tumor, benign	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1	NA	0
Hepatocholangiocellular carcinoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Leiomyosarcoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	49	50	50	49	50	50	50
Pancreas										
Endometrial stromal sarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Islet cell adenoma	1	0	2	2	1	0	2	0	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Histiocytic sarcoma	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Acinar adenoma	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Hepatocholangiocellular carcinoma	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Skin										
Papilloma; squamous cell	1	0	1	0	0	0	2	0	0	1
Melanoma, benign	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hair follicle tumor, benign	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Basal cell tumor, benign	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
Keratoacanthoma	0	0	2	0	1	0	0	0	3	0
Polyp	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Sebaceous cell adenoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Small intestine, duodenum										
Adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Number of animals examined[b]	48	50	49	50	50	50	50	50	50	49
Small intestine, ileum										
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Small intestine, jejunum										
Adenoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leiomyoma	1	0	1	3	0	0	0	0	0	0
Spinal cord, cervical										
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
Spinal cord, lumbar										
Oligodendroglioma, malignant	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Spinal cord, thoracic										
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Spleen										
Hemangioma	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	1	1	4	0	1	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Stomach										
Histiocytic sarcoma	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	2	1	1	0	1	0
Papilloma; squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Hepatocholangiocellular carcinoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of animals examined[b]	3	3	7	0	3	2	4	1	2	3
Subcutis										

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Sarcoma; not otherwise specified	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Fibrosarcoma	0	0	4	0	1	0	1	1	0	3
Histiocytic sarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemangioma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Hemangiosarcoma	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Lipoma	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
Fibroma	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA
Testis										
Interstitial (Leydig) cell adenoma	1	NA	2	NA	0	NA	3	NA	1	NA
Interstitial (Leydig) cell adenoma multiple	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA
Interstitial (Leydig) cell carcinoma	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1	NA
Mesothelioma, malignant	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Lymphoma, malignant	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Number of animals examined[b]	49	48	46	49	48	50	49	50	50	49

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Thymus										
Lymphoma, malignant	1	0	1	0	2	3	4	0	3	0
Thymoma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Thymoma, benign	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Tongue										
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Trachea										
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Number of animals examined[b]	50	48	49	49	50	50	49	50	50	49
Urinary bladder										
Histiocytic sarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
Number of animals examined[b]	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50	NA	50

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Uterus										
Histiocytic sarcoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
Leiomyosarcoma	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1	NA	2
Endometrial stromal sarcoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Polyp	NA	6	NA	5	NA	3	NA	7	NA	4
Myxosarcoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Hemangiosarcoma	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Hemangioma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Hepatocholangiocellular carcinoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Endometrial adenoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Endometrial adenocarcinoma	NA	4	NA	2	NA	3	NA	3	NA	7
Uterus										
Adenosquamous carcinoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
Mixed muellerian tumor, malignant	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Number of animals examined[b]	NA	50	NA	50	NA	49	NA	50	NA	50

Daily dose (mg/kg)	**0 (Reference Item Control)**		**0 (Water Control)**		**5**		**50**		**500**	
No. of Main Study animals at start:	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Vagina										
Sarcoma; stromal	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1

Note:

[a] Incidence is presented.

[b] Number of animals examined unless otherwise indicated.

The last quantifiable concentration was observed at 18 hours post first daily dose.

Abbreviations: - = no noteworthy findings; AUC = area under the concentration vs time curve; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; bid = twice daily; CAC = Carcinogenicity Assessment Committee; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; F = female; GALT = gut associated lymphoid tissue; GLP = Good Laboratory Practice; IGS = International Genetics Standard; M = male; NA = not applicable; PEG = polyethylene glycol

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 Test Article: Danicopan

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg/day)	No. Per Group	Noteworthy Findings	Study Number
Rabbit/ Hra:(NZW)SPF	Oral (gavage) (0.5% HPMC [w:w] with 0.1% Tween® 80 [w:v] in deionized water/suspension)	Gestation Days 7-20	0 200 500 1000	6 Females	Excreta-related clinical observations (soft feces and decreased defecation) were noted at 500 and 1000 mg/kg/day and slightly lower mean body weight gains were noted during the latter half of the gestation treatment period at 1000 mg/kg/day. However, no effects on survival, food consumption, maternal necropsy observations, intrauterine growth and survival, and fetal external morphology were noted. Therefore, dosage levels of 200, 500, and 1000 mg/kg/day were selected for a definitive embryo/fetal development study of danicopan administered orally by gavage to time-mated New Zealand White rabbits.	ACH-15-162 (Test Facility Study No. [redacted])

Abbreviations: HPMC = hydroxypropylmethylcellulose; NZW = New Zealand White

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

<table>
<tr><td colspan="3">Report Title: An Oral (Gavage) Study of the Effects of danicopan on Fertility and Early Embryonic Development in Rabbits</td><td colspan="2">Test Article: Danicopan
Test Facility Study No.: [redacted]
Sponsor Reference No.: ACH-16-006</td></tr>
<tr><td colspan="2">Species / Strain: Rabbit / Hra:(NZW)SPF</td><td>Duration of Dosing:</td><td>M: 28 days prior to mating through 1 day prior to euthanasia</td><td>Location in CTD: 4.2.3.5.1.1</td></tr>
<tr><td colspan="2">Initial Age: 7–13 months at initiation of dosing</td><td></td><td>F: 14 days prior to mating through GD 7</td><td></td></tr>
<tr><td>Date of First Dose:</td><td>M: [redacted] 20[redacted]
F: [redacted] 20[redacted]</td><td colspan="2">Day of Mating: Study Day 28</td><td rowspan="2">GLP Compliance: Yes</td></tr>
<tr><td colspan="2">Special Features: Toxicokinetics</td><td colspan="2">Day of C-Section: GD 21</td></tr>
<tr><td colspan="2">Basis for High Dose Selection: In a previous embryo/fetal development study in rabbits ([redacted]), animals at 1000 mg/kg/day aborted prior to the scheduled necropsy and another female in this group delivered her litter prior to the scheduled laparohysterectomy. In addition, lower mean body weight gains and food consumption were noted throughout the treatment period at 500 and 1000 mg/kg/day, and slightly lower fetal weights were also noted at 1000 mg/kg/day group. Based on these results, 500 mg/kg/day was selected as the high dose for the current study.</td><td colspan="2">Method of Administration: Oral (gavage)</td><td>Design Similar to ICH 4.1.1? Yes</td></tr>
<tr><td colspan="3">No Observed Adverse Effect Level
F_0 Males: 125 mg/kg/day
F_0 Females: 250 mg/kg/day
F_1 Litters: 500 mg/kg/day</td><td colspan="2">Vehicle/Formulation: 0.5% hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) with 0.1% Tween® 80 in deionized water / Suspension</td></tr>
<tr><td colspan="3">Daily Dose:</td><td>0 (Control)</td><td>125</td><td>250</td><td>500</td></tr>
</table>

Males	Toxicokinetics				
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng × h/mL)				
	Study Day 0	NA	31100	73500	149000
	Study Day 27	NA	38000	75600	120000
	C_{max} (ng/mL)				
	Study Day 0	NA	6710	10300	13300
	Study Day 27	NA	8880	10000	15300
	T_{max} (h)				
	Study Day 0	NA	1	1.5	4
	Study Day 27	NA	1	1.5	2
	No. evaluated	22	23	22	22
	No. died or sacrificed moribund	1	2	1	1
	Clinical observations				
	Decreased defecation	96/13	89/12	121/15	191/15
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Body weight (%,Study Day 56)[a]	4008	3841 (-4.2)	3739 (-6.7)	3649 (-9.0)*
	Food consumption (g/animal/day)[b]	152	141	134	124**
	Food consumption (g/kg/day)[b]	40	38	37	34**
	No. of males that mated	20	20	20	18
	No. of fertile males	20	18	19	14
	Serum chemistry	-	-	-	-
	Spermatogenesis	-	-	-	-

Daily Dose:		**0 (Control)**	**125**	**250**	**500**
	Organ weights	-	-	-	-
Females	Toxicokinetics				
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng × h/mL)				
	Study Day 0	NA	32800	63700	120000
	GD 7	NA	52000	92800	144000
	C_{max} (ng/mL)				
	Study Day 0	NA	6690	10500	12400
	GD 7	NA	8870	11600	12000
	T_{max} (h)				
	Study Day 0	NA	1.5	1	4
	GD 7	NA	2	2	4
	No. evaluated	22	22	22	22
	No. sacrificed moribund	0	0	0	1
	Clinical observations				
	Decreased defecation	46/8	31/5	37/5	106/11
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Microscopic observations	-	-	-	-
	Premating body weight (g [%],Study Day 28)[a]	4143	4076 (-1.6)	4005 (-3.3)	3885 (-6.2)
	Gestation body weight (g [%], GD 7)[a]	4257	4164 (-2.2)	4095 (-3.8)	3946 (-7.3)
	Premating food consumption (g/animal/day)[c]	170	160	150	128**
	Premating food consumption (g/kg/day)[c]	42	39	38	32**

Daily Dose:		**0 (Control)**	**125**	**250**	**500**
	Gestation food consumption (g/animal/day)[d]	171	154	146	131**
	Gestation food consumption (g/kg/day)[d]	41	38	36	34**
	Mean no. days prior to mating	1.7	1.3	1.1	1.6
	No. of females sperm-positive	21	21	20	19
	No. of pregnant females	21	19	20	15
	Serum chemistry	-	-	-	-
	Organ weights	-	-	-	-
	No. aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
	Mean no. corpora lutea	11.3	10.9	11.0	10.8
	Mean no. implantations	10.1	10.4	9.3	8.6
	Mean % preimplantation loss	9.6	5.1	14.8	18.9
	Mean no. live conceptuses	9.7	9.6	9.0	7.7
	Mean No. Resorptions	0.5	0.7	0.3	0.9
	No. dead conceptuses	0.0	0.0	0.0	0.0
	Mean % postimplantation loss	4.4	7.9	3.2	9.0

Daily Dose:	**0 (Control)**	**125**	**250**	**500**

[a] For controls, group means are shown. For test article-treated groups, means are shown with percent differences from control in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[b] Represents the entire treatment period (Study Days 0-56).

[c] Represents the entire pre-mating treatment period (Study Days 14-28).

[d] Represents the entire gestation treatment period (GD 0-7).

* = Significantly different from the control group at $p<0.05$ using Dunnett's test.

** = Significantly different from the control group at $p<0.01$ using Dunnett's test.

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; - = No noteworthy findings; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; F = female; M = male;;NA = not applicable; T_{max} = time to maximum concentration

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13A Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development (Pivotal)		**Test Article:** danicopan
Report Title: An Oral (Gavage) Study of the Effects of Danicopan on Embryo/Fetal Development in Rabbits		**Test Facility Study No.** [redacted]
Species / Strain: Rabbit / Hra:(NZW)SPF	**Duration of Dosing**: GD 7-20	**Location in CTD:** 4.2.3.5.2.3
Initial Age: 7 months at initiation of dosing	**Day of Mating**: GD 0	**Sponsor Study No.:** ACH-15-163
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Day of C-Section**: GD 29	**GLP Compliance**: Yes
Special Features: Toxicokinetics and Complement Analysis	**Method of Administration**: Oral (gavage)	
Basis for High Dose Selection: In a previous rabbit dose range-finding study, slightly lower mean body weight gains were observed in the 1000 mg/kg/day group during the treatment period with no significant effects on mean body weights in this group. Based on these results, 1000 mg/kg/day was selected as the high dose for the current study.	**Vehicle/Formulation**: 0.5% (w:w) hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) with 0.1% (w:v) Tween® 80 in deionized water/Suspension	**Design Similar to ICH 4.1.3**? Yes
No Observed Adverse Effect Level		
F_0 Females: 500 mg/kg/day		
F_1 Litters: 500 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg/day):		**0 (Control)**	**200**	**500**	**1000**
Dams:	Toxicokinetics				
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng × h/mL)				
	GD 7	NA	54800	147000	172000
	GD 20	NA	94500	184000	233000
	C_{max} (ng/mL)				
	GD 7	NA	9770	14700	14800
	GD 20	NA	12800	12500	15800
	T_{max} (h)				
	GD 7	NA	1.5	3.5	3.5
	GD 20	NA	1.5	6.0	4.0
	No. pregnant	21	22	22	22
	No. died or sacrificed moribund	0	0	2	1
	No. aborted or delivered	0	1	0	2
	Clinical observations				
	Decreased defecation	14/5	28/6	43/7	126/15
	Dried brown material anogenital area	13/3	19/4	10/2	24/9
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Body weight (%)[a]	3800	3706 (-2.5)	3623 (-4.7)	3538 (-6.9)**

	Food consumption (g/animal/day)[b]	153	135	113**	94**
	Mean no. corpora lutea	11.0	10.1	10.8	10.8
	Mean no. implantation sites	9.7	8.8	9.7	10.1
	Mean % preimplantation loss	10.7	10.9	9.5	7.5
Daily Dose (mg/kg/day):		**0 (Control)**	**200**	**500**	**1000**
Litters:	No. of litters evaluated	21	22	20	19
	No. of live fetuses	9.1	8.1	9.1	9.4
	Mean of no. resorptions	0.6	0.6	0.7	0.7
	Mean % postimplantation loss	6.0	9.4	6.0	7.0
	Mean fetal body weight (g)[a]				
	Male	41.1	43.4 (5.6)	40.7 (-1.0)	40.2 (-2.2)
	Female	41.5	41.6 (0.2)	38.6 (-7.0)	37.4 (-9.9)*
	Combined	41.5	42.6 (2.7)	39.8 (-4.1)	38.8 (-6.5)
	Fetal sex ratios (% males per litter)	51.0	52.4	50.2	48.2
	Fetal anomalies:				
	Gross external anomalies	-	-	-	-
	Visceral anomalies	-	-	-	-
	Skeletal anomalies	-	-	-	-
	Total affected fetuses (litters)	-	-	-	-

[a] = At the end of dosing. For controls, group means are shown. For test article-treated groups, means are shown with percent differences from control in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[b] = Represents the entire treatment period (GD 7-21).

* = Significantly different from the control group at $p<0.05$ using Dunnett's test.

** = Significantly different from the control group at $p<0.01$ using Dunnett's test.

- = No noteworthy findings

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable; T_{max} = time to maximum concentration

<table>
<tr><td colspan="2">2.6.7.13B Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development (Pivotal)</td><td>Test Article: Danicopan</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">Report Title: A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of danicopan on Embryo/Fetal Development in Wistar Rats</td><td>Testing Facility Study No. [redacted]</td></tr>
<tr><td>Sponsor Reference No.: ACH-16-050</td></tr>
<tr><td>Species / Strain: Rat / [redacted]:WI(Han)</td><td>Duration of Dosing: GD 6-17</td><td rowspan="2">Location in CTD: 4.2.3.5.2.1</td></tr>
<tr><td>Initial Age: 13 weeks at initiation of dosing</td><td>Day of Mating: GD 0</td></tr>
<tr><td>Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]</td><td>Day of C-Section: GD 20</td><td rowspan="2">GLP Compliance: Yes</td></tr>
<tr><td>Special Features: Toxicokinetics</td><td>Method of Administration: Oral (gavage)</td></tr>
<tr><td>Basis for High Dose Selection: In previous studies, administration of danicopan was well tolerated in rats at doses up to 1000 mg/kg/day (500 mg/kg bid, 12 hours apart) for up to 3 months and therefore was considered the no-observed-adverse effect level.</td><td>Vehicle/Formulation: 90:10 (w:w)
PEG400:Kollophor HS15</td><td>Design Similar to ICH 4.1.3? Yes</td></tr>
<tr><td colspan="3">No Observed Adverse Effect Level</td></tr>
<tr><td colspan="3">F_0 Females: 1000 mg/kg/day</td></tr>
<tr><td colspan="3">F_1 Litters: 500 mg/kg/day</td></tr>
</table>

2.6.7.13B Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development (Pivotal)				**Test Article:** Danicopan	
Daily Dose: mg/kg/day		**0 (Control)**	**200**	**500**	**1000**
Dams:	Toxicokinetics:				
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng×h/mL)				
	GD 6	NA	234000	280000	354000
	GD 17	NA	204000	259000	292000
	C_{max} (ng/mL):				
	GD 6	NA	16200	19500	26800
	GD 17	NA	16400	23400	24600
	No. pregnant	23	23	25	23
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0
	No. aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
	Clinical observations				
	Red material around the nose	3/2	11/7	12/9	19/11
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Body weight (g, %)[a]	285	285 (0.0)	288 (1.1)	284 (-0.4)
	Food consumption (g/animal/day)				
	GD 6–7	14	13	14	12**
	GD 6–9	15	15	15	13**
	GD 6–18	17	18	18	17
	Food consumption (g/kg/day)				

2.6.7.13B Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development (Pivotal)				**Test Article:** Danicopan	
	GD 6–7	65	58	61	52**
	GD 6–9	67	67	68	59**
	GD 6–18	70	74	73	68
	Mean No. corpora lutea	13.1	12.7	12.5	12.5
	Mean No. implantations	11.9	11.2	11.6	11.6
	Mean % preimplantation loss	9.9	11.3	9.3	7.0
Litters:	No. litters evaluated	23	23	25	23
	No. live fetuses	265	243	281	252
	Mean No. resorptions	0.4	0.6	0.3	0.7
	Mean % postimplantation loss	3.0	5.7	4.6	5.8
	Mean fetal body weight (g, %) [a]	3.7	3.6 (-2.7)	3.6 (-2.7)	3.4 (-8.1)**
	Fetal sex ratios (% males per litter)	50.4	46.9	51.5	55.4
	Fetal anomalies:	-	-	-	-

[a] At the end of dosing (GD 18). For controls, group means are shown. For test article-treated groups, means are shown with percent difference from control in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent difference).

- = No noteworthy findings

** = $p < 0.01$ using Dunnett's test.

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to 24 hours after dosing; bid = twice daily; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable; PEG = polyethylene glycol;

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

Report Title: An Oral (Gavage) Study of the Effects of danicopan on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rabbits		**Test Article:** Danicopan
Species / Strain: Rabbit/Hra:(NZW)SPF	**Duration of Dosing**: GD 7 to LD 41	**Sponsor Study No.:** ACH-16-007
Initial Age: 6–7 month old	**Day of Mating**: GD 0	**Test Facility Study No**. 00685057
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Day of C-Section**: GD 21 (F_1)	**Location in CTD**: 4.2.3.5.3.1
Special Features: NA	**Method of Administration**: Oral Gavage	**GLP Compliance**: Yes
Basis for High Dose Selection: Based on the results of 2 previous studies, an Embryo/Fetal Development study and a Fertility and Early Embryonic Development (FEED) study	**Vehicle / Formulation**: 0.5% (w/v) hydroxypropylmethylcellulose (4000 cP) with 0.1% Tween® 80 in deionized water/suspension	**Design Similar to ICH 4.1.2**? Yes
No Observed Adverse Effect Level **F0 Females: 250 mg/kg/day** **F1 Males: 250 mg/kg/day** **F1 Females: 250 mg/kg/day**	**Litters Culled / Not Culled**: Not culled	

Daily Dose: mg/kg/day		**0 (Control)**	**50**	**125**	**250**
F_0 Females:					
	No. pregnant	29	29	30	30
	No. died or sacrificed moribund	1	0	1	0

Daily Dose: mg/kg		**0 (Control)**	**50**	**125**	**250**
	No. aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
	No. total litter loss	7	4	6	7
	Clinical observations	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Gestation body weight (%)[a]				
	GD 29	3760	3757 (-0.1)	3714 (-1.2)	3622 (-3.7)
	Lactation body weight (%)[a]				
	LD 42	3780	3780 (0.0)	3681 (-2.6)	3686 (-2.5)
	Gestation food consumption (g/animal/day)				
	GD 7–29	128	129	130	117
	Lactation food consumption (g/animal/day)				
	LD 1–42	485	518	488	487
	Mean duration of gestation (days)	31.3	31.1	31.2	31.2
	Abnormal parturition	-	-	-	-
F_1 Litters: (preweaning)	No. litters evaluated	29	29	29	30
	Mean no. pups/litter	9.2	9.4	8.7	8.9
	Mean no. liveborn pups/litter	8.9	9.0	8.0	8.3
	Postnatal survival to weaning (%/litter)	57.3	67.3	61.9	59.2

Daily Dose: mg/kg		**0 (Control)**	**50**	**125**	**250**
	Change in pup body weights	-	-	-	-
	Pup clinical signs	-	-	-	-
	Pup necropsy observations	-	-	-	-
F_1 Males (postweaning)	No. evaluated postweaning	38	47	45	38
	No. died, sacrificed moribund, or removed from the room	1	0	1	0
	No. not selected for breeding	18	23	21	17
	Clinical observations	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Body weight change (g)				
	PND 42–189	2734	2876	2745	2520
	PND 42–217	2841	2952	2846	2611
	Preputial separation				
	Mean age at attainment (PND)	78.4	78.1	79.1	81.5
	Mean body weight (g) at attainment	2341.5	2397.8	2390.4	2319.1
	Functional observational battery	-	-	-	-
	Conditioned eye blink response	-	-	-	-

Daily Dose: mg/kg		**0 (Control)**	**50**	**125**	**250**
	No. of males with evidence of mating	17	22	20	21
	No. of fertile males	15	21	19	21
	Spermatogenic parameters	-	-	-	-
F_1 Females (postweaning)	No. evaluated postweaning	40	46	44	46
	No. died, sacrificed moribund, or removed from study	3	0	2	0
	No. not selected for breeding	18	22	19	23
	Clinical observations	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Premating body weight change (g)				
	PND 42–189	3148	3175	3070	3023
	Gestating body weight change (g)				
	GD 0–21	-43	24	31	18
	Vaginal patency				
	Mean age at attainment (PND)	52.1	51.1	50.5	52.4
	Mean body weight (g) at attainment	1508.4	1485.3	1452.8	1474.0
	Functional observational battery	-	-	-	-
	Conditioned eye blink response	-	-	-	-

Daily Dose: mg/kg		**0 (Control)**	**50**	**125**	**250**
	Mean no. days prior to mating	1.2	1.0	1.0	1.0
	No. of females with evidence of mating	17	22	20	23
	No. of pregnant females	15	21	19	23
F2 litters	Mean no. corpora lutea	9.7	10.8	9.9	9.7
	Mean no. implantations	8.9	9.5	9.0	8.7
	Mean % preimplantation loss	8.6	12.9	8.9	10.8
	Mean % viable embryos	93.1	91.4	95.2	88.6

[a] For control group, group means are shown. For treated groups, group means (percent difference from control) are shown.

- = No noteworthy findings.

Abbreviations: CTD = Common Technical Document; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; LD = Lactation Day; PND = Postnatal Day

2.6.7.15 新生児を用いた試験

Nonpivotal Studies					**Test Article: Danicopan**	
Species / Strain/ Study Number	**Method of Administration (Vehicle / Formulation)**	**Duration of Dosing**	**Dose (mg/kg/day)**	**Sex and N Per Group**	**NOAEL (mg/kg)**	**Noteworthy Findings**
Dog/Beagle/ ACH-17-153	QD Oral gavage 0.5% HPMC (4000 mPa) (w:v), 0.1% Tween® 80 (v:v) in ultra pure water	12-16 days (Tolerability phase) 8 weeks (DRF phase) Non-GLP	Tolerability phase: 100, 250, 500, 750, 1000 DRF phase: 0, 100/250, 500, 1000	Tolerability phase: N=1 or 2 Male and/or Female DRF phase: N=4-6 Male and/or Female	250 mg/kg/day	Danicopan-related poor tolerability noted at ≥ 500 mg/kg/day; Mortality at 500 mg/kg/day. Danicopan-related hypertrophy / hyperplasia of the bile ducts with portal mixed cell infiltration, and acute degeneration/necrosis of bile ductal epithelium.

Abbreviations: DRF = dose range finding; GLP = Good Laboratory Practice; HPMC = hydroxypropylmethylcellulose; NOAEL = no-observed-adverse-effect-level; QD = daily

2.6.7.16 局所刺激性試験

Stand-alone local tolerance studies were not performed with danicopan.

2.6.7.17 その他の毒性試験

Study Type: In vivo Phototoxicity	**Report Title:** Repeat Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration on Eyes and Skin in Pigmented Rats Using ACH-0144471	**Test Article:** Danicopan **Batch No.:** [redacted]
Species/Strain/Sex: Pigmented rat/ [redacted]:LE (Long-Evans)/Female	**Duration of Dosing:** Three days	**Sponsor Reference No.:** ACH-16-049
Age at Start of Dosing: 13 weeks and 5 days	**Route/Frequency:** Oral gavage, twice a day (12 hours apart)	**Sponsor Document Number:** 20100793
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15	**Study in Compliance with GLP:** Yes
Data Collected: Mortality, clinical observations, body weight, dermal evaluation and scoring, ophthalmoscopic examinations, and histopathologic examination of the eye		
Conclusion: No evidence of phototoxicity to the skin or eyes in this study in pigmented rats		

Study Type: In vivo Phototoxicity	**Study No.:** [redacted]-20100793; Sponsor No.: ACH-16-049			
	Female			
Dose: mg/kg/day (mg/kg bid)[a]	**0 (0)**	**200 (100)**	**500 (250)**	**1000 (500)**
Interval between formulation administration and UVR exposure (minutes)[b]	120 ± 5	120 ± 5	120 ± 5	120 ± 5
Numbers of animals	5	5	5	5
Body weight (Day 7) (%)[c]	282.4	+2	0	-3

Study Type: In vivo Phototoxicity	**Report Title:** Repeat Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration on Eyes and Skin in Pigmented Rats Using ACH-0144471	**Test Article:** Danicopan **Batch No.:** [redacted]
Species/Strain/Sex: Pigmented rat/ [redacted]:LE (Long-Evans)/Female	**Duration of Dosing:** Three days	**Sponsor Reference No.:** ACH-16-049
Age at Start of Dosing: 13 weeks and 5 days	**Route/Frequency:** Oral gavage, twice a day (12 hours apart)	**Sponsor Document Number:** 20100793
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15	**Study in Compliance with GLP:** Yes
Data Collected: Mortality, clinical observations, body weight, dermal evaluation and scoring, ophthalmoscopic examinations, and histopathologic examination of the eye		
Conclusion: No evidence of phototoxicity to the skin or eyes in this study in pigmented rats		

Study Type: In vivo Phototoxicity	**Study No.:** [redacted]-20100793; Sponsor No.: ACH-16-049			
	Female			
Dose: mg/kg/day (mg/kg bid)[a]	**0 (0)**	**200 (100)**	**500 (250)**	**1000 (500)**
Body weight gain (Days 1-7) (%) [d]	12.6	+40	+30	+13
Mortality	-	-	-	-
Clinical observations	-	-	-	-
Skin reactions, post-UVR	-	-	-	-
Ophthalmoscopic findings[d]				

Study Type: In vivo Phototoxicity	**Report Title:** Repeat Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration on Eyes and Skin in Pigmented Rats Using ACH-0144471			**Test Article:** Danicopan **Batch No.:** [redacted]
Species/Strain/Sex: Pigmented rat/ [redacted]:LE (Long-Evans)/Female	**Duration of Dosing:** Three days			**Sponsor Reference No.:** ACH-16-049
Age at Start of Dosing: 13 weeks and 5 days	**Route/Frequency:** Oral gavage, twice a day (12 hours apart)			**Sponsor Document Number:** 20100793
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15			**Study in Compliance with GLP:** Yes
Data Collected: Mortality, clinical observations, body weight, dermal evaluation and scoring, ophthalmoscopic examinations, and histopathologic examination of the eye				
Conclusion: No evidence of phototoxicity to the skin or eyes in this study in pigmented rats				
Study Type: In vivo Phototoxicity	**Study No.:** [redacted]-20100793; Sponsor No.: ACH-16-049			
	Female			
Dose: mg/kg/day **(mg/kg bid)[a]**	**0** **(0)**	**200** **(100)**	**500** **(250)**	**1000** **(500)**
Corneal dystrophy	4 (7)	5 (8)	3 (6)	3 (6)
Marked corneal dystrophy	1 (1)	1 (1)	0	0
Focal retinopathy	0	0	5 (7)	5 (7)

Study Type: In vivo Phototoxicity	**Report Title:** Repeat Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration on Eyes and Skin in Pigmented Rats Using ACH-0144471			**Test Article:** Danicopan **Batch No.:** [redacted]
Species/Strain/Sex: Pigmented rat/ [redacted]:LE (Long-Evans)/Female	**Duration of Dosing:** Three days			**Sponsor Reference No.:** ACH-16-049
Age at Start of Dosing: 13 weeks and 5 days	**Route/Frequency:** Oral gavage, twice a day (12 hours apart)			**Sponsor Document Number:** 20100793
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15			**Study in Compliance with GLP:** Yes
Data Collected: Mortality, clinical observations, body weight, dermal evaluation and scoring, ophthalmoscopic examinations, and histopathologic examination of the eye				
Conclusion: No evidence of phototoxicity to the skin or eyes in this study in pigmented rats				
Study Type: In vivo Phototoxicity	**Study No.:** [redacted]-20100793; Sponsor No.: ACH-16-049			
	Female			
Dose: mg/kg/day (mg/kg bid)[a]	**0 (0)**	**200 (100)**	**500 (250)**	**1000 (500)**
Interval between formulation administration and UVR exposure (minutes)[b]	120 ± 5	120 ± 5	120 ± 5	120 ± 5
Numbers of animals	5	5	5	5
Histopathologic findings in the eyes[c]	L R	L R	L R	L R

Cornea Infiltration, neutrophils, corneal stroma Minimal Mild Moderate Subepithelial fibroplasia and mineral deposition Minimal Necrosis, individual cell, corneal epithelium Minimal	4 3 0 2 1 0 2 0 0 0	4 4 1 0 0 1 0 1 0 1	5 5 0 0 0 0 0 1 0 0	5 5 0 0 0 0 0 1 0 0
Bulbar conjunctiva	-	-	-	-
Aqueous chamber	-	-	-	-
Iris	-	-	-	-
Ciliary body	-	-	-	-
Lens	-	-	-	-
Interval between formulation administration and UVR exposure (minutes)[b]	120 ± 5	120 ± 5	120 ± 5	120 ± 5
Numbers of animals	5	5	5	5

Study Type: In vivo Phototoxicity	**Report Title:** Repeat Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration on Eyes and Skin in Pigmented Rats Using ACH-0144471	**Test Article:** Danicopan **Batch No.:** [redacted]
Species/Strain/Sex: Pigmented rat/ [redacted]:LE (Long-Evans)/Female	**Duration of Dosing:** Three days	**Sponsor Reference No.:** ACH-16-049
Age at Start of Dosing: 13 weeks and 5 days	**Route/Frequency:** Oral gavage, twice a day (12 hours apart)	**Sponsor Document Number:** 20100793
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 90:10 (w:w) PEG400: Kolliphor HS15	**Study in Compliance with GLP:** Yes
Data Collected: Mortality, clinical observations, body weight, dermal evaluation and scoring, ophthalmoscopic examinations, and histopathologic examination of the eye		
Conclusion: No evidence of phototoxicity to the skin or eyes in this study in pigmented rats		

Study Type: In vivo Phototoxicity	**Study No.:** [redacted]-20100793; Sponsor No.: ACH-16-049			
	Female			
Dose: mg/kg/day **(mg/kg bid)[a]**	**0** **(0)**	**200** **(100)**	**500** **(250)**	**1000** **(500)**
Histopathologic findings in the eyes[c]	L R	L R	L R	L R
Vitreous chamber	-	-	-	-

Retina				
Loss of photoreceptors				
Minimal	0 0	0 0	2 1	0 0
Mild	0 0	0 1	0 0	0 1
Degeneration, outer nuclear layer				
Minimal	0 0	0 0	2 1	0 0
Mild	0 0	0 1	0 0	0 1
Cellular accumulation, subretinal				
Minimal	0 0	0 0	2 1	0 0
Mild	0 0	0 1	0 0	0 1
Choroid	-	-	-	-
Sclera	-	-	-	-
Optic nerve	-	-	-	-

[a] At a dosing volume of 5 mL/kg per dose, or 10 mL/kg/day.

[b] The timing of the start of the UVR exposure was based on the median dosing time for each group.

[c] At end of dosing period. For controls, group means (grams) are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

[d] Post-UVR; values recorded are the total no. of rats with that observation with the number of eyes affected in parentheses.

[e] Number of rats with the finding in the left (L) and right (R) eye

Abbreviations: bid = twice daily; GLP = Good Laboratory Practice; PEG = polyethylene glycol; UVR = ultra violet radiation