TABLE OF CONTENTS

略語一覧表 5
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 7
1 背景及び概観 7
1.1 製剤の開発 7
1.1.1 液体充填カプセル製剤と即放性錠剤の比較：ACH471-006 試験 8
1.1.2 プロトタイプ MR 製剤の検討：ACH471-011 試験 8
1.1.3 PIC 製剤の検討：ALXN2040-HV-119 試験 8
1.2 分析法の概要 8
1.2.1 薬物動態（PK）測定法 9
1.2.1.1 血漿中ダニコパンの測定法：[redacted] 法、[redacted] 法 10
1.2.1.2 血漿中ダニコパンの測定法：[redacted] 法 11
1.2.1.3 血清中ダニコパンの測定法：[redacted] 法 12
1.2.1.4 尿中ダニコパンの測定法：[redacted] 法 12
1.2.1.5 血漿中ダニコパンの測定法：[redacted] 法 13
1.2.2 薬力学的作用（PD）測定法 13
1.2.2.1 補体第二経路活性の測定法：[redacted] 18
1.2.2.2 補体第二経路活性の測定法：[redacted]（[redacted] 法） 18
1.2.2.3 Bb の測定法：[redacted] 19
1.2.2.4 C3 の測定法：[redacted] 法 19
1.2.2.5 C4 の測定法：[redacted] 法 19
1.2.2.6 補体古典経路活性の測定法：[redacted] 法 20
1.2.2.7 FD の測定法 20
1.2.2.8 エクリズマブ治療を受けた被験者の遊離 C5 の測定法：[redacted] 法 21
1.2.2.9 ラブリズマブ治療を受けた被験者の遊離 C5 の測定法：[redacted] 法 21
1.2.3 薬物相互作用試験で用いた基質 22
1.2.3.1 ブプロピオン及び水酸化ブプロピオンの測定法：[redacted] 法 23
1.2.3.2 シクロスポリンの測定法：[redacted] 法 23
1.2.3.3 エチニルエストラジオールの測定法：[redacted] 法 24
1.2.3.4 フェキソフェナジンの測定法：[redacted] 法 24
1.2.3.5 ミダゾラムの測定法：[redacted] 法 25
1.2.3.6 ミコフェノール酸モフェチル代謝物の測定法：[redacted] 法 25
1.2.3.7 ノルエチステロンの測定法：[redacted] 法 26
1.2.3.8 オメプラゾールの測定法：[redacted] 法 26
1.2.3.9 タクロリムスの測定法：[redacted] 法 27
1.2.3.10 ワルファリンの測定法：[redacted] 法 28
1.2.4 免疫原性測定法 28
1.2.5 その他の測定法 30
1.2.5.1 モキシフロキサシンの測定法：[redacted] 法 30
2 個々の試験結果の要約 31

2.1 相対的 BA 及び製剤 31
2.1.1 ACH471-006 試験 31
2.1.1.1 試験の目的及び方法 31
2.1.1.2 結果 31
2.1.1.3 結論 33
2.1.2 ACH471-011 試験 33
2.1.2.1 試験の目的及び方法 33
2.1.2.2 結果 34
2.1.2.3 結論 36
2.1.3 ALXN2040-HV-119 試験 36
2.1.3.1 試験の目的及び方法 36
2.1.3.2 結果 37
2.1.3.3 結論 41
2.2 食事の影響 41
2.2.1 ACH471-001 試験 41
2.2.1.1 試験の目的及び方法 41
2.2.1.2 結果 41
2.2.1.3 結論 42
2.2.2 ACH471-006 試験 42
2.2.2.1 試験の目的及び方法 42
2.2.2.2 結果 42
2.2.2.3 結論 43
2.2.3 ACH471-011 試験 43
2.2.3.1 試験の目的及び方法 43
2.2.3.2 結果 43
2.2.3.3 結論 44
2.2.4 ACH471-016 試験 44
2.2.4.1 試験の目的及び方法 44
2.2.4.2 結果 44
2.2.4.3 結論 46
2.2.5 ALXN2040-HV-119 試験 46
2.2.5.1 試験の目的及び方法 46
2.2.5.2 結果 46
2.2.5.3 結論 46
3 全試験を通しての結果の比較と解析 47
4 付録（全生物薬剤学試験の PK パラメータ） 48

LIST OF TABLES

Table 1: 臨床試験で用いた製剤 7
Table 2: PK 測定法の概観 9
Table 3: PK 測定法の変更点の概要 10
Table 4: [redacted] 法のバリデーション結果 10
Table 5: [redacted] 法のバリデーション結果 11
Table 6: [redacted] 法のバリデーション結果 11
Table 7: [redacted] 法のバリデーション結果 12
Table 8: [redacted] 法のバリデーション結果 12
Table 9: [redacted] 法のバリデーション結果 13
Table 10: 薬力学的作用測定法及びバイオマーカー測定法の概観 15
Table 11: [redacted] 法のバリデーション結果 18
Table 12: [redacted] 法のバリデーション結果 18
Table 13: [redacted] 法のバリデーション結果 19
Table 14: [redacted] 法のバリデーション結果 19
Table 15: [redacted] 法のバリデーション結果 20
Table 16: [redacted] 法のバリデーション結果 20
Table 17: [redacted] 法のバリデーション結果 21
Table 18: [redacted] 法のバリデーション結果 21
Table 19: [redacted] 法のバリデーション結果 21
Table 20: 薬物相互作用試験で用いた基質の測定法の概観 22
Table 21: [redacted] 法のバリデーション結果 23
Table 22: [redacted] 法のバリデーション結果 23
Table 23: [redacted] 法のバリデーション結果 24
Table 24: [redacted] 法のバリデーション結果 25
Table 25: [redacted] 法のバリデーション結果 25
Table 26: [redacted] 法のバリデーション結果 26
Table 27: [redacted] 法のバリデーション結果 26
Table 28: [redacted] 法のバリデーション結果 27
Table 29: [redacted] 法のバリデーション結果 27
Table 30: [redacted] 法のバリデーション結果 28
Table 31: 免疫原性測定法の概観 29
Table 32: その他の測定法の概観 30
Table 33: [redacted] 法のバリデーション結果 30
Table 34: 投与及び検体採取スケジュール 31
Table 35: ダニコパンの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何最小二乗平均比及びその 90%信頼区間 33
Table 36: 投与及び検体採取スケジュール 34
Table 37: ダニコパンのプロトタイプ MR 製剤を健康被験者に単回経口投与したときの PK パラメータ 35

Table 38: 投与及び検体採取スケジュール 37
Table 39: ダニコパンの PIC 製剤及び錠剤を健康被験者に単回経口投与したときの PK パラメータ 40
Table 40: 投与及び検体採取スケジュール 41
Table 41: ダニコパンを食後又は空腹時の健康被験者に経口投与したときの PK パラメータ 42
Table 42: 投与及び検体採取スケジュール 44
Table 43: ダニコパンを食後又は空腹時の健康被験者に単回経口投与したときの PK パラメータ 45

LIST OF FIGURES

Figure 1: ダニコパンの平均血漿中濃度推移（Cohort 1 の投与後 0～24 時間） 32
Figure 2: ダニコパンの平均血漿中濃度推移（Cohort 2 の投与後 0～24 時間） 32
Figure 3: ダニコパンのプロトタイプ MR 製剤（Prototype 1 及び Prototype 2）を健康被験者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 34
Figure 4: ダニコパンのプロトタイプ MR 製剤（Prototype 2 及び Prototype 3）を健康被験者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 35
Figure 5: ダニコパンのプロトタイプ粉末入りカプセル製剤（PIC 1）及び錠剤を健康被験者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 38
Figure 6: ダニコパンのプロトタイプ粉末入りカプセル製剤（PIC 2）及び錠剤を健康被験者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 39
Figure 7: ダニコパンを食後又は空腹時の健康被験者に経口投与したときの平均血漿中濃度推移 42
Figure 8: ダニコパンのプロトタイプ MR 製剤（Prototype 2）を食後又は空腹時の健康被験者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 43
Figure 9: ダニコパンを食後又は空腹時の健康被験者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 45

略語一覧表

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
AP	alternative pathway of complement	補体第二経路
APH	alternative pathway hemolytic assay	補体第二経路溶血活性測定
AUC	area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUC_{∞}	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to the last measurable concentration	時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積
AUC_t	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to t hours	時間 0 から時点 t までの濃度時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
Bb	Bb fragment of complement factor B	補体 B 因子の Bb フラグメント
C3	complement component 3	補体 C3
C4	complement component 4	補体 C4
C5	complement component 5	補体 C5
CH50	50% complement hemolytic dose	50%溶血補体価
CL/F	apparent oral drug clearance	経口クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CP	classical pathway of complement	補体古典経路
CV	coefficient of variation	変動係数
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素免疫定量法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EVH	extravascular hemolysis	血管外溶血
FD	complement factor D	補体 D 因子
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ISR	incurred sample reanalysis	—
IVH	intravascular hemolysis	血管内溶血
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LFC	liquid-filled capsule	液体充填カプセル
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
MAD	multiple ascending dose	用量漸増反復投与
MR	modified release	改良放出型
PD	pharmacodynamics	薬力学的作用
PIC	powder in capsule	粉末入りカプセル
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
QC	quality control	品質管理
SAD	single ascending dose	用量漸増単回投与
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	最終消失相の半減期
t_{max}	time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

1 背景及び概観

ダニコパンは、補体 D 因子阻害薬であり、補体第二経路（AP）の補体 D 因子（FD）のセリンプロテアーゼ活性を阻害し、C3 フラグメントのオプソニン化による血管外溶血（EVH）を抑制する。したがって、C5 阻害薬にダニコパンを追加投与することによって、終末補体と近位補体の両方を阻害することができ、血管内溶血（IVH）の迅速かつ持続的な管理、生命を脅かす血栓症の発現予防のみならず、EVH 症状（ヘモグロビン濃度の低下、網状赤血球数の増加、疲労、QOL の低下、頻回輸血）の改善も期待できることから、ダニコパンは IVH 制御下で EVH を管理できる唯一の治療選択肢になり得ると考えられる。

1.1 製剤の開発

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者を対象とした臨床試験で使用されたダニコパンの製剤を Table 1 に示す。ダニコパンの市販予定製剤は、臨床試験で使用された即放性製剤（錠剤）を基に開発した。本剤は、同じ顆粒を用いて製造された 50 mg 錠と 100 mg 錠の 2 つの含量の製剤があり（本邦では 50 mg のみ申請）、ダニコパン原薬を[redacted]と共に[redacted]し、得られた[redacted]を[redacted]した後、打錠し、フィルムコーティング及び刻印を施して製剤化される。

Table 1: 臨床試験で用いた製剤

Formulation	Strength	Clinical Studies
LFC	75 mg	ACH471-002
	100 mg	ACH471-002 and ACH471-006
	200 mg	ACH471-001
	600 mg	ACH471-001
	1200 mg	ACH471-001
Softgel capsule	100 mg	ACH471-006
IR tablet	50 mg	ACH471-010, ACH471-100, ACH471-101, ACH471-103, and ALXN2040-PNH-301
	75 mg	ACH471-100, ACH471-101, and ACH471-103
	100 mg	ACH471-006, ACH471-009, ACH471-010, ACH471-012, ACH471-013, ACH471-014, ACH471-016, ACH471-017, ALXN2040-HV-101, ALXN2040-HV-119, ACH471-100, ACH471-103, ACH471-101, and ALXN2040-PNH-301
MR Prototype 1 tablet	400 mg	ACH471-011
MR Prototype 2 tablet	400 mg	ACH471-011
MR Prototype 3 tablet	200 mg	ACH471-011
Prototype PIC 1	200 mg	ALXN2040-HV-119
Prototype PIC 2	200 mg	ALXN2040-HV-119

Abbreviations: IR = immediate release; LFC = liquid-filled capsule; MR = modified release; PIC = powder in capsule
Source: ACH471-001 CSR Section 9.4.1; ACH471-002 CSR Section 9.6.4; ACH471-006 CSR Section 9.8.1; ACH471-009 CSR Section 9.4.1; ACH471-010 CSR Section 9.4.1; ACH471-011 CSR Section 9.4.1; ACH471-012 CSR Section 9.4.1; ACH471-013 CSR Section 9.4.1; ACH471-014 CSR Section 9.4.2; ACH471-016 CSR Section 3.4.1; ACH471-017 CSR Section 9.4.1; ACH471-100 CSR Section 9.4.2; ACH471-101 CSR Section 3.4.1; ACH471-103 CSR Section 3.4.1; ALXN2040-HV-101 CSR Section 3.4.1; ALXN2040-HV-119 CSR Section 3.4.1; and ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Section 3.4.1

本剤 50 mg 錠及び 100 mg 錠（第 III 相臨床製剤：市販用製剤と同等）の間で生物学的同等性を、溶出挙動により評価した。なお、50 mg 錠及び 100 mg 錠のすべての成分組成比は同一であり、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」によると処方変更水準は A 水準である。両製剤の溶出挙動は同様であった

ことから（M2.3.P.5.6 項参照）、両製剤は同等であるとみなすことができると判断した。

1.1.1 液体充填カプセル製剤と即放性錠剤の比較：ACH471-006 試験

用量漸増単回投与（SAD）の ACH471-001 試験及び用量漸増反復投与（MAD）の ACH471-002 試験には、安定性に制約がある用時調製の液体充填カプセル（LFC）製剤を使用した。その後の開発のために、より安定で利便性が高い製剤であるソフトゲルカプセル製剤と即放性錠剤を開発し、ACH471-006 試験において、ソフトゲルカプセル製剤と即放性錠剤の新製剤の LFC 製剤に対する相対的バイオアベイラビリティ（BA）及び安全性を評価した。結論として即放性錠剤を開発用に選択し、Table 1 に示す臨床試験に 50 mg 錠、75 mg 錠及び 100 mg 錠を供給した。ACH471-006 試験の結果は、2.1.1 項及び 2.2.2 項に詳述した。また、改良放出型（MR）製剤及び粉末入りカプセル（PIC）製剤のプロトタイプを開発し、それぞれ ACH471-011 試験及び ALXN2040-HV-119 試験で相対的 BA を評価したが、その後の検討は実施しなかった。

1.1.2 プロトタイプ MR 製剤の検討：ACH471-011 試験

ACH471-011 試験の目的は、投与頻度を減少させる可能性のある製剤として、2 つの固定した用量（200 mg 及び 400 mg）において放出速度を変化させた MR 製剤のプロトタイプ（[redacted]）を開発することであった。開発したプロトタイプは、Prototype 1（400 mg 錠、[redacted]）、[redacted] 含量を減らした Prototype 2（400 mg 錠、[redacted]）及び Prototype 3（200 mg 錠、[redacted]）の 3 種類であり、これら 3 種のプロトタイプの相対的 BA 及び安全性を空腹時の健康被験者で評価し、即放性製剤（錠剤）と比較した。MR 製剤のプロトタイプはいずれも一定の曝露量に達したものの、ACH471-001 試験を含め、過去の臨床試験で即放性製剤によって達した曝露量より有意に低かった。これらの結果から、MR 製剤の更なる開発は行わなかった。ACH471-011 試験の結果は、2.1.2 項及び 2.2.3 項に詳述した。

1.1.3 PIC 製剤の検討：ALXN2040-HV-119 試験

2 種類のプロトタイプ PIC 製剤（PIC 1 及び PIC 2）を臨床試験用に向けて開発した。PNH 患者の用量選択を容易にするため、PIC 1 及び PIC 2 と錠剤の相対的 BA を ALXN2040-HV-119 試験で評価した。また、PIC 1 及び PIC 2 の薬物動態（PK）に及ぼす食事の影響も評価した。本試験において、健康成人被験者に 200 mg のダニコパンを食後（中脂肪食）に単回投与したとき、PIC 1 及び PIC 2 の濃度時間曲線下面積（AUC）は錠剤に比べてそれぞれ約 10%及び 11%低かったが、最高血漿中濃度（C_{max}）は錠剤に比べてそれぞれ約 25%及び 33%低かった。PIC 1 及び PIC 2 の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は錠剤に比べて約 3～3.5 時間遅延した。いずれの PIC 製剤でも食事の影響が認められ、曝露量は有意に低下し、t_{max} の中央値は遅延した。これらの結果から、PIC 製剤の更なる開発は進めなかった。ALXN2040-HV-119 試験の結果は、2.1.3 項及び 2.2.5 項に詳述した。

1.2 分析法の概要

本項では、PK、薬力学的作用（PD）、薬物相互作用試験の基質及び Thorough QT 試験（ACH471-013 試験）で使用したモキシフロキサシンの測定法を記載した。なお、一部の臨床試験の PD 及びバイオマーカー分析対象については臨床検査機関の標準検査パネルとして測定したため、これら

測定法の情報は本項に記載していない。

ALXN2040-PNH-301 試験において、ラブリズマブ未承認国でラブリズマブが投与されている被験者に対してはラブリズマブの免疫原性を評価したため、ラブリズマブの免疫原性測定法についても本項に記載した。

すべての測定法バリデーションは、米国食品医薬品局（FDA）の「2018 Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry」及び欧州医薬品庁（EMA）の「2011 Guideline on Bioanalytical Method Validation」に示された原則に従って実施した。

1.2.1 薬物動態（PK）測定法

ダニコパンの一連の臨床試験で用いた PK 測定法の概観及び変更点の概要をそれぞれ Table 2 及び Table 3 に示す。

Table 2: PK 測定法の概観

Studies Supported	BA Report (Date)	Laboratory	Format (Analyte[a])	Method Version Number	Validation Report (Date)	Validation Report Location (M5)
ACH471-001	3031 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)	[redacted]	3030 ([redacted])	5.3.1.4-1
			LC-MS/MS (danicopan; serum)		3063 ([redacted])	5.3.1.4-2
			LC-MS/MS (danicopan; urine)		3034 ([redacted])	5.3.1.4-4
ACH471-002	3070 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted])	5.3.1.4-1
ACH471-005	8369060 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		8369058 ([redacted])	5.3.1.4-30
ACH471-006	3125 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted])	5.3.1.4-1
ACH471-009	3299 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted])	5.3.1.4-1
	3299 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; urine)		3034 ([redacted])	5.3.1.4-4
ACH471-010	3212 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted])	5.3.1.4-1
ACH471-011	[redacted]304879QB20 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		[redacted]304879QB10 ([redacted])	5.3.1.4-3
ACH471-012	3346 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted])	5.3.1.4-1
ACH471-013	3403 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted])	5.3.1.4-1
ACH471-014	3481A ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted])	5.3.1.4-1
ACH471-016	3881 ([redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted])	5.3.1.4-1

Studies Supported	BA Report (Date)	Laboratory	Format (Analyte[a])	Method Version Number	Validation Report (Date)	Validation Report Location (M5)
ACH471-017	3656D ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)	[redacted]	3030 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-1
ALXN2040-HV-119	3989 ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-1
ALXN2040-HV-101	3987 ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-1
ACH471-100	3199 ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-1
ACH471-103	3274 ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-1
ACH471-101	3297 ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-1
ALXN2040-PNH-301	3782 ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (danicopan; plasma)		3030 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-1

[a] Danicopan may be referred to as ACH-0144471 in source reports.
Abbreviations: BA = bioanalytical; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Table 3: PK 測定法の変更点の概要

Method	Analyte	Description	Summary of Changes[a]
[redacted]	Danicopan	Quantification in plasma	Original method
	Danicopan	Quantification in plasma	"A" was added to the naming scheme to avoid confusion with the high range method and to align with the standard operating procedure
	Danicopan	Quantification in plasma	"B" was added to the naming scheme to more clearly differentiate between the original method and the high-range method

[a] Minor changes, such as typographical errors, clarifications, and to align with current practice, are not included.
Source: Report 3274

1.2.1.1 血漿中ダニコパンの測定法：[redacted] 法、[redacted] 法

ダニコパンの血漿中濃度は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて測定した。当初の測定法では検量線範囲 [redacted] ng/mL でバリデートしていたが（[redacted] 法）、実際の臨床検体の濃度範囲を考慮し、その後検量線範囲 [redacted] ng/mL で再バリデートした（[redacted] 法）。本測定法のバリデーション結果をそれぞれ Table 4 及び Table 5 に示す。一連の試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び品質管理（QC）試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、incurred sample reanalysis（ISR）の結果も許容基準範囲内であった。

Table 4: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Danicopan (ACH-0144471)
IS	ACH-0144601
Method description	Liquid-liquid extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL

Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term stock solution stability	[redacted] days at [redacted] °C
Short-term working solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted] °C – [redacted] °C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C [redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles
Reinjection reproducibility	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Reports 3030, 3030AM1（M5.3.1.4-1 項）

Table 5: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Danicopan (ACH-0144471)
IS	ACH-0144601
Method description	Liquid-liquid extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL
Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term stock solution stability	[redacted] days at [redacted] °C
Short-term working solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted] °C – [redacted] °C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles
Reinjection reproducibility	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Reports 3030, 3030AM1（M5.3.1.4-1 項）

1.2.1.2 血漿中ダニコパンの測定法：[redacted] 法

ACH471-011 試験のダニコパンの血漿中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。検量線範囲は [redacted] ng/mL であった。本測定法のバリデーション結果を Table 6 に示す。試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 6: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Danicopan (ACH-0144471)
IS	ACH-0144601
Method description	Liquid-liquid extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL
Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL diluted 10-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] hours at room temperature
Long-term stock solution stability	[redacted] days at [redacted] °C

Short-term working solution stability	[redacted] hours at room temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted] °C
Short-term matrix stability	[redacted] hours [redacted] minutes at room temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C [redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles
Processed extract stability	[redacted] days at [redacted] °C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Reports [redacted]304879QB10（M5.3.1.4-3 項）

1.2.1.3 血清中ダニコパンの測定法：[redacted] 法

ACH471-001 試験のダニコパンの血清中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。検量線範囲は [redacted] ng/mL であった。本測定法のバリデーション結果を Table 7 に示す。試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 7: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Danicopan (ACH-0144471)
IS	ACH-0144601
Method description	Liquid-liquid extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL
Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL, diluted [redacted]-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term stock solution stability	[redacted] days at [redacted] °C
Short-term working solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted] °C – [redacted] °C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C [redacted] days at [redacted] °C ([redacted] days at [redacted] °C; updated from [redacted] amendment)
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles
Reinjection reproducibility	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Reports 3063 and 3063AM1（M5.3.1.4-2 項）

1.2.1.4 尿中ダニコパンの測定法：[redacted] 法

ダニコパンの尿中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。検量線範囲は [redacted] ng/mL であった。本測定法のバリデーション結果を Table 8 に示す。一連の試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 8: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Danicopan (ACH-0144471)
IS	ACH-0144601
Method description	Liquid-liquid extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL
Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL

Parameter	Result
QC concentrations	[redacted] and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL, diluted 10-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term stock solution stability	[redacted] days at [redacted] °C – [redacted] °C
Short-term working solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted] °C – [redacted] °C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at -[redacted] °C [redacted] days at -[redacted] °C ([redacted] days at -[redacted] °C; updated from [redacted] amendment)
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles
Reinjection reproducibility	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Reports 3034 and 3034AM1（M5.3.1.4-4 項）

1.2.1.5 血漿中ダニコパンの測定法：[redacted] 法

ACH471-005 試験でのダニコパンの血漿中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。検量線範囲は [redacted] ng/mL であった。本測定法のバリデーション結果を Table 9 に示す。試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 9: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Danicopan (ACH-0144471)
IS	ACH-0144601
Method description	Liquid-liquid extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL
Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] hours at room temperature
Long-term stock solution stability	[redacted] days at [redacted] to [redacted] °C
Short-term working solution stability	[redacted] hours at room temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted] to [redacted] °C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at room temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] to [redacted] °C [redacted] days at [redacted] to [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles at [redacted] to [redacted] °C [redacted] cycles at [redacted] to [redacted] °C
Processed sample stability	[redacted] hours at [redacted] °C to [redacted] °C
Processed sample viability (reinjection reproducibility)	[redacted] hours at [redacted] °C to [redacted] °C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Reports 8369058（M5.3.1.4-30 項）

1.2.2 薬力学的作用（PD）測定法

ダニコパンの一連の臨床試験で用いた PD（AP 活性及び補体 B 因子の Bb フラグメント［Bb］）測定法及びバイオマーカー（C3、補体 C4［C4］、補体古典経路［CP］活性及び FD）測定法の概観を Table 10 に示す。エクリズマブ及びラブリズマブを投与した被験者に対しては遊離 C5 濃度も測定したため、遊離 C5 測定法も本項に記載した。

ダニコパンの AP 活性阻害の程度は、半定量的な ex vivo AP 活性測定法で測定した。開発初期

の試験では市販の測定キットを用いた [redacted] 法を使用し、C5 阻害剤（ラブリズマブ又はエクリズマブ）が併用される ALXN2040-PNH-301 試験では溶血を利用した補体第二経路溶血活性測定法（APH 法）に変更した。これは [redacted] 法よりも APH 法が C5 阻害剤の存在下でより高感度に補体活性を測定することが可能であったためである。いずれの AP 測定法でも、値は正常ヒト血清との相対値で算出し、単位はパーセントで表示した。

Table 10: 薬力学的作用測定法及びバイオマーカー測定法の概観

Studies Supported	BA Report	Laboratory	Format (Analytes)	Method Version Number	Validation Report (Date)	Location (M5)
ACH471-001 ACH471-002 ACH471-006[b]	Not available[a]	[redacted]	ELISA [redacted] (AP activity; serum)	[redacted]	[redacted] Pathway Method Verification Report ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-5
			ELISA (Bb; plasma)		[redacted] Method Verification Report ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-6
			ELISA (FD; serum)		Complement Factor D Method Verification Report ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-7
	N/A	[redacted][c]	Hemolytic assay (AP activity; serum)		N/A	N/A
			Immunoturbidity assay (C3; serum)			
			Immunoturbidity assay (C4; serum)			
			Hemolytic assay (CP activity; serum)			
ACH471-009 ACH471-012	Not available[a]	[redacted]	ELISA AP function assay (AP activity; serum)		[redacted] Alternative Pathway Validation Report ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-8
			ELISA (Bb; plasma)		[redacted] Validation Report ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-9
			ELISA (FD; serum)		Human Factor D Immunoassay Validation Report ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-10
	N/A	[redacted][c]	Hemolytic assay (AP activity; serum)		N/A	N/A
			Immunoturbidity assay (C3; serum)			
			Immunoturbidity assay (C4; serum)			
			Hemolytic assay (CP activity; serum)			

Studies Supported	BA Report	Laboratory	Format (Analytes)	Method Version Number	Validation Report (Date)	Location (M5)
ALXN2040-HV-101	ALXN2040-HV-101 ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	ELISA [redacted] (AP activity; serum)	[redacted]	EXVAL.013.02 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-11
			ELISA (Bb; plasma)		EXVAL.001.01 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-12
			ELISA (FD; plasma)		EXVAL.035.00 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-13
			Hemolytic assay (CP activity; serum)		EXVAL.002.1.02 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-14
			Nephelometric immunoassay (C3; serum)		EXVAL.017.00 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-15
			Nephelometric immunoassay (C4; serum)		EXVAL.017.00 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-15
ACH471-100 ACH471-101 ACH471-103[d]	Not available[a]	[redacted]	ELISA AP function assay (AP activity; serum)		[redacted] Alternative Pathway Validation Report ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-8
			ELISA (Bb; plasma)		[redacted] Validation Report ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-9
			ELISA (FD; serum)		Human Factor D Immunoassay Validation Report ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-10
	N/A	[redacted][c]	ELISA (C3; plasma)		N/A	N/A
			Hemolytic assay (CP activity; serum)			
ALXN2040-PNH-301	ALXN2040-PNH-301 ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	ELISA AP hemolysis assay (AP activity; serum)		EXVAL.039.00 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-16
			ELISA (Bb; plasma)		EXVAL.001.01 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-12
			Nephelometric immunoassay (C3; serum)		EXVAL.017.00 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-15
			Hemolytic assay (CP activity; serum)		EXVAL.002.1.02 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-14
			ELISA (FD; plasma)		EXVAL.035.00 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-13
	1727-275	[redacted]	ECL LBA (free C5 in		1727-114	5.3.1.4-17

Studies Supported	BA Report	Laboratory	Format (Analytes)	Method Version Number	Validation Report (Date)	Location (M5)
	([redacted] 20[redacted])		eculizumab-treated patients)	[redacted]	(Amendment 4; [redacted] 20[redacted])	
	2324-15643 ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	GyroLab (free C5 in ravulizumab-treated patients)		2324-13949 (Amendment 4; [redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-18

[a] These analyses were conducted in a clinical laboratory and, thus, a formal report was not issued.
[b] Only PD analyte measured in Study ACH471-006 was AP activity.
[c] Clinical laboratory used for given analytes.
[d] Bb was not assayed for Study ACH471-103.
Abbreviations: AP = alternative pathway of complement ; BA = bioanalytical; Bb = Bb fragment of complement factor B; C3 = complement component 3; C4 = complement component 4; C5 = complement component 5; CP = classical pathway of complement ; ECL = electrochemiluminescence; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; FD = complement factor D; LBA = ligand binding assay; N/A = not applicable; NTF = note to file; PD = pharmacodynamics

1.2.2.1 補体第二経路活性の測定法：[redacted]

[redacted]法：本測定法は、市販の[redacted]を用いて血清中 AP 活性を測定するものである。本測定法のベリフィケーション結果は、AP Wieslab Alternative Complement Pathway Method Verification Report（M5.3.1.4-5 項）に記載されている。

[redacted]法：本測定法は、市販の[redacted]を用いて血清中 AP 活性を測定するものである。本測定法の部分バリデーション結果は、AP Wieslab Alternative Complement Pathway Method Verification Report（M5.3.1.4-8 項）に記載されている。

[redacted]法：本測定法は、市販の[redacted]（Cat. No. [redacted]）を用いて血清中 AP 活性を測定するものである。本測定法のバリデーション結果を Table 11 に示す。一連の試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。

Table 11: [redacted]法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Complement AP activity
Matrix	Human serum
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles

Abbreviation: AP = alternative pathway of complement
Source: Report EXVAL.013.02 and WAP Long term stability（M5.3.1.4-11 項）

1.2.2.2 補体第二経路活性の測定法：[redacted]（[redacted]法）

本測定法は、溶血反応を利用した APH 法であり、ウサギ赤血球を膜侵襲複合体（MAC）のターゲットとして使用した。AP 活性化によって溶解したウサギ赤血球細胞からのヘモグロビンの放出量を定量した。本測定法は、終末経路を介した AP の機能性を明らかにするものであり、エクリズマブやラブリズマブと併用した場合でもダニコパンの AP 活性阻害を評価することができる。MAC を形成するためには、補体カスケードのすべての構成要素が存在し、機能している必要がある。被験者が AP 又は終末経路の成分を欠損している場合、あるいは成分の 1 つが非機能的である場合、溶血の程度は低下する。同様に、採血時に AP 又は終末経路が非常に活性化されている場合、必要な補体成分が枯渇し、溶血の程度は低下する。また、被験者が補体阻害剤で治療を受けている場合、MAC の形成を阻害するため、溶血の程度は低下する。本測定法のバリデーション結果を Table 12 に示す。一連の試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。

Table 12: [redacted]法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Complement AP activity
Matrix	Human serum
LLOQ	[redacted]% set by OD
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles

Abbreviations: AP = alternative pathway of complement; LLOQ = lower limit of quantitation; OD = optical density
Source: Report EXVAL.039.00, Report EXVAL.039.00 Re-evaluation and AP1 Long term stability（M5.3.1.4-16 項）

1.2.2.3 Bb の測定法：[redacted]

[redacted]**法**：本測定法は、市販の[redacted]を用いて血漿中 Bb を測定するものである。本測定法のベリフィケーション結果は、MicroVue Human Complement Factor Bb Method Verification Report（M5.3.1.4-6 項）に記載されている。

[redacted]**法**：本測定法は、市販の[redacted]を用いて血漿中 Bb を測定するものである。本測定法のバリデーション結果は、MicroVue Factor Bb Assay Validation Report（M5.3.1.4-9 項）に記載されている。

[redacted]**法**：本測定法は、市販の[redacted]を用いて血漿中 Bb を測定するものである。本測定法のバリデーション結果を Table 13 に示す。一連の試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 13: [redacted]**法のバリデーション結果**

Parameter	Result
Analyte	Complement Bb
Matrix	Human EDTA plasma
Range low	[redacted] µg/mL
Range high	[redacted] µg/mL
LLOQ	[redacted] µg/mL
ULOQ	[redacted] µg/mL
Short-term matrix stability	[redacted] hours at [redacted] °C
Long-term matrix stability	[redacted] days [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles

Abbreviations: Bb = Bb fragment of complement factor B; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; LLOQ = lower limit of quantitation; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report EXVAL.001.01 and Bb Long term stability（M5.3.1.4-12 項）

1.2.2.4 C3 の測定法：[redacted]**法**

本測定法は、既知濃度の抗 C3 抗体が存在する溶液中で抗原抗体複合体を形成させ、その粒子により散乱する光の増加率から血清中 C3 濃度を測定するものである。本測定法のバリデーション結果を Table 14 に示す。一連の試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。

Table 14: [redacted]**法のバリデーション結果**

Parameter	Result
Analyte	Total C3
Matrix	Human serum
Range low	[redacted] mg/dL
Range high	[redacted] mg/dL
LLOQ	[redacted] mg/dL
ULOQ	[redacted] mg/dL
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles

Abbreviations: C3 = complement component 3; LLOQ = lower limit of quantitation; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report EXVAL.017.00 and C3 Long term stability（M5.3.1.4-15 項）

1.2.2.5 C4 の測定法：[redacted]**法**

本測定法は、既知濃度の抗 C4 抗体が存在する溶液中で抗原抗体複合体を形成させ、その粒子

により散乱する光の増加率から血清中 C4 濃度を測定するものである。本測定法のバリデーション結果を Table 15 に示す。一連の試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。

Table 15: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Total C4
Matrix	Human serum
Range low	[redacted] mg/dL
Range high	[redacted] mg/dL
LLOQ	[redacted] mg/dL
ULOQ	[redacted] mg/dL
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles

Abbreviations: C4 = complement component 4; LLOQ = lower limit of quantitation; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report EXVAL.017.00 and C4 Long term stability（M5.3.1.4-15 項）

1.2.2.6 補体古典経路活性の測定法：[redacted] 法

本測定法は、抗体でコーティングしたヒツジの赤血球表面で補体が活性化されて溶血することを用いて補体古典経路の総活性を示す 50%溶血補体価（CH50）を測定するものである。本測定法のバリデーション結果を Table 16 に示す。一連の試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。

Table 16: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Complement CP activity (CH50)
Matrix	Human serum
Range low	[redacted] U/mL
Range high	[redacted] U/mL
LLOQ	[redacted] U/mL
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles

Abbreviations: CH50 = 50% complement hemolytic dose; CP = classical pathway of complement; LLOQ = lower limit of quantitation
Source: Report EXVAL.002.1.02 and CH50 Long term stability（M5.3.1.4-14 項）

1.2.2.7 FD の測定法

[redacted] 法：本測定法は、市販の [redacted] を用いて血清中 FD を測定するものである。本測定法のベリフィケーション結果は、Complement Factor D Method Verification Report（M5.3.1.4-7 項）に記載されている。

[redacted] 法：本測定法は、市販の [redacted] を用いて血清中 FD を測定するものである。本測定法のベリフィケーション結果は、Human Factor D Immunoassay Validation Report（M5.3.1.4-10 項）に記載されている。

[redacted] 法：本測定法は、酵素免疫定量法（ELISA）で血漿中 FD を測定するものである。本測定法のバリデーション結果を Table 17 に示す。一連の試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基

準範囲内であった。

Table 17: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	FD
Matrix	Human EDTA plasma
LLOQ	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL
Short-term matrix stability	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles

Abbreviations: FD = complement factor D; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; LLOQ = lower limit of quantitation; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report EXVAL.035.00 and Factor D Long term stability（M5.3.1.4-13 項）

1.2.2.8 エクリズマブ治療を受けた被験者の遊離 C5 の測定法：[redacted] 法

エクリズマブ投与患者の血清中遊離 C5 濃度は、電気化学発光法で測定した。捕捉試薬としてエクリズマブを使用し、検出には Sulfo-TAG と結合した非競合的抗ヒト C5 抗体 N19/8 を使用した。本測定法のバリデーション結果を Table 18 に示す。ALXN2040-PNH-301 試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。

Table 18: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Data
Analyte	Free C5
Method description	ECL assay
Calibrator matrix	C5-depleted serum
Minimum required dilution	[redacted]
LLOQ	[redacted] µg/mL
ULOQ	[redacted] µg/mL
Standard curve range	[redacted] to [redacted] µg/mL, anchor point at [redacted] µg/mL standard
Regression, weighting	[redacted]-parameter logistic, [redacted]/y
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] µg/mL
QC inter-assay precision range (%CV)	[redacted]% to [redacted]%
QC inter-assay accuracy range (%RE)	[redacted]% to [redacted]%
Short-term stability	[redacted] hours at room temperature
Short-term stability	[redacted] hours refrigerated
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles
Long-term storage stability	[redacted] days at [redacted] °C
Long-term storage stability	[redacted] days at [redacted] °C (ongoing)
Dilution integrity	Concentration diluted [redacted]-fold

Abbreviations: C5 = complement component 5; CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescence; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; RE = relative error; ULOQ = upper limit of quantitation; 1/y weighting = Poisson weighting used in curve fitting, y is the instrument response of the electrochemiluminescence
Source: Reports [redacted]（M5.3.1.4-17 項）

1.2.2.9 ラブリズマブ治療を受けた被験者の遊離 C5 の測定法：[redacted] 法

ラブリズマブ投与患者の血清中遊離 C5 濃度は、Gyrolab platform で測定した。捕捉試薬として蛍光色素 Alexa 647 標識抗 C5 抗体を使用した。本測定法のバリデーション結果を Table 19 に示す。

Table 19: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Free C5
Minimum required dilution	[redacted] in assay buffer

Parameter	Result
Surrogate matrix	C5-depleted human serum
Method description	Gyros xPlore
LLOQ	[redacted] µg/mL
ULOQ	[redacted] µg/mL
Regression, weighting	[redacted]-parameter logistic (Marquardt), weighted [redacted]/y^2
Standard curve concentrations	[redacted] to [redacted] µg/mL, anchor point at [redacted] µg/mL
QC concentrations	[redacted][a], [redacted] and [redacted][a] µg/mL
QC accuracy, %RE, range	[redacted]% to [redacted]%
QC precision, %CV, range	[redacted]% to [redacted]%
2ºC – 8°C stability	[redacted] hours and [redacted] minutes
Freeze-thaw stability	Up to [redacted] cycles
Ambient room temperature stability	[redacted] hours at ambient temperature
Processed sample stability	[redacted] hours and [redacted] minutes at [redacted]ºC – [redacted]ºC
Long-term stability	Up to [redacted] days at [redacted]°C and [redacted] days at [redacted]°C
Dilutional linearity	C5 spiked into C5-depleted serum sample was [redacted]-fold serially diluted. Dilutional linearity was acceptable for all dilutions tested from [redacted]- to [redacted]-fold
Parallelism	[redacted] Individual human serum samples were serially diluted between [redacted] and [redacted]-fold. [redacted] of [redacted] samples diluted into curve range ([redacted]- to [redacted]-fold) met acceptance criteria for precision between replicates and overall for all concentrations (within the assay range) corrected for dilutions
Hemolysis interference	All hemolyzed lots met acceptance criteria
Selectivity	Individual lots spiked with [redacted] µg/mL C5 recovered within acceptance criteria for precision and accuracy
Effect of ravulizumab	Decreasing concentrations of free C5 were observed with increasing concentrations of ravulizumab (> [redacted]µg/mL)

Note: %RE = [Mean Calculated Concentration/Mean Theoretical Concentration -1] × 100.
[a] LLOQ and ULOQ were prepared for validation experiments.
Abbreviations: C5 = complement component 5; CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; RE = relative error; ULOQ = upper limit of quantitation; 1/y weighting = Poisson weighting used in curve fitting, y is the instrument response of the electrochemiluminescence
Source: Reports 2324-13949, 2324-13949-AM1, 2324-13949-AM2, 2324-13949-AM3, and 2324-13949-AM4（M5.3.1.4-18 項）

1.2.3 薬物相互作用試験で用いた基質

薬物相互作用試験で用いた基質の測定法の概観を Table 20 に示す。

Table 20: 薬物相互作用試験で用いた基質の測定法の概観

Studies Supported	BA Report (Date)	Laboratory	Format (Analytes)	Method. Version Number	Validation Report (Date)	Location (M5)
ACH471-010	3208 ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (midazolam; plasma)	[redacted]	3207 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-19
	3211 ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (fexofenadine; plasma)		3207 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-19
	3205 ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (mycophenolate mofetil metabolites; plasma)		3204 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-20
ACH471-014	3481C ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (cyclosporine; whole blood)		3444 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-21
	3481D ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (tacrolimus; whole blood)		3446 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-22
	3481B ([redacted] 20[redacted])	[redacted]	LC-MS/MS (omeprazole; plasma)		3448 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-23
ACH471-017	3656A	[redacted]	LC-MS/MS		3653	5.3.1.4-24

Studies Supported	BA Report (Date)	Laboratory	Format (Analytes)	Method. Version Number	Validation Report (Date)	Location (M5)
	(20)		(warfarin; plasma)		(20)	
	3656B (20)		LC-MS/MS (bupropion and its metabolite; plasma)		3655 (20)	5.3.1.4-25
	3656C (20)		LC-MS/MS (ethinyl estradiol; plasma)		3651 (20)	5.3.1.4-26
	3656C (20)		LC-MS/MS (norethindrone; plasma)		3651 (20)	5.3.1.4-26

Abbreviations: BA = bioanalytical; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry

1.2.3.1 ブプロピオン及び水酸化ブプロピオンの測定法：[redacted] 法

ブプロピオン及び水酸化ブプロピオンの血漿中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。本測定法のバリデーション結果を Table 21 に示す。ACH471-017 試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 21: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result	
Analyte	Bupropion	Hydroxybupropion
IS	Bupropion-D_9	Hydroxybupropion-D_6
Method description	Protein precipitation extraction	Protein precipitation extraction
LLOQ	ng/mL	ng/mL
ULOQ	ng/mL	ng/mL
Standard curve concentrations	ng/mL to ng/mL	ng/mL to ng/mL
QC concentrations	, , , , and ng/mL	, , , , and ng/mL
Dilution integrity	ng/mL diluted -fold	ng/mL diluted 10-fold
Short-term stock solution stability	Refer to COA	Refer to COA
Long-term stock solution stability	Refer to COA	Refer to COA
Short-term working solution stability	hours at ambient temperature	hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	days at °C	days at °C
Short-term matrix stability	hours on wet ice (°C – °C)	hours on wet ice (°C – °C)
Long-term matrix stability	days at °C days at °C	days at °C days at °C
Freeze-thaw stability	cycles	cycles
Reinjection reproducibility	hours at °C – °C	hours at °C – °C
Processed extract stability	hours at °C – °C	hours at °C – °C

Abbreviations: COA = Certificate of Analysis; IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report 3655（M5.3.1.4-25 項）

1.2.3.2 シクロスポリンの測定法：[redacted] 法

シクロスポリンの全血中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。本測定法のバリデーション結果を Table 22 に示す。ACH471-014 試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 22: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Cyclosporine A

Parameter	Result
IS	Cyclosporine D
Method description	Protein precipitation extraction followed by a solid phase extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL
Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] month at [redacted] °C (per COA)
Long-term stock solution stability	[redacted] months at [redacted] °C to [redacted] °C (per COA)
Short-term working solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted] °C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C [redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles
Reinjection reproducibility	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C

Abbreviations: COA = Certificate of Analysis; IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report 3444（M5.3.1.4-21 項）

1.2.3.3 エチニルエストラジオールの測定法：[redacted] 法

エチニルエストラジオールの血漿中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。本測定法のバリデーション結果を Table 23 に示す。ACH471-017 試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 23: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Ethinyl estradiol
IS	Ethinyl estradiol-D_4
Method description	Supported liquid extraction
LLOQ	[redacted] pg/mL
ULOQ	[redacted] pg/mL
Standard curve concentrations	[redacted] pg/mL to [redacted] pg/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] pg/mL
Dilution integrity	[redacted] pg/mL diluted [redacted]-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term stock solution stability	[redacted] days at [redacted] °C
Short-term working solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted] °C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C [redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles
Reinjection reproducibility	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report 3651（M5.3.1.4-26 項）

1.2.3.4 フェキソフェナジンの測定法：[redacted] 法

フェキソフェナジンの血漿中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。本測定法のバリデーション結果を Table 24 に示す。ACH471-010 試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 24: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Fexofenadine
IS	Fexofenadine-d_{10}
Method description	Protein precipitation extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL
Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term stock solution stability	[redacted] days at [redacted] °C
Short-term working solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted] °C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles
Reinjection reproducibility	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report 3207（M5.3.1.4-19 項）

1.2.3.5 ミダゾラムの測定法：[redacted] 法

ミダゾラムの血漿中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。本測定法のバリデーション結果を Table 25 に示す。ACH471-010 試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 25: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Midazolam
IS	Midazolam-d_6
Method description	Protein precipitation extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL
Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL diluted 10-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term stock solution stability	[redacted] months at [redacted] °C to [redacted] °C
Short-term working solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted] °C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles
Reinjection reproducibility	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report 3207（M5.3.1.4-19 項）

1.2.3.6 ミコフェノール酸モフェチル代謝物の測定法：[redacted] 法

ミコフェノール酸及びミコフェノール酸グルクロニドの血漿中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。本測定法のバリデーション結果を Table 26 に示す。ACH471-010 試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の

結果も許容基準範囲内であった。

Table 26: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result	
Analyte	Mycophenolic acid	Mycophenolic acid-β-D-glucuronide
IS	Mycophenolic acid-d_3	Mycophenolic acid-d_3
Method description	Solid phase extraction	Solid phase extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL	[redacted] ng/mL
Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-fold	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] hours at ambient temperature	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term stock solution stability	Not assessed	Not assessed
Short-term working solution stability	[redacted] hours at ambient temperature	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted]°C	[redacted] days at [redacted]°C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted]°C	[redacted] days at [redacted]°C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles	[redacted] cycles
Reinjection reproducibility	[redacted] hours at [redacted]°C – [redacted]°C	[redacted] hours at [redacted]°C – [redacted]°C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted]°C – [redacted]°C	[redacted] hours at [redacted]°C – [redacted]°C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report 3204（M5.3.1.4-20 項）

1.2.3.7 ノルエチステロンの測定法：[redacted] 法

ノルエチステロンの血漿中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。本測定法のバリデーション結果を Table 27 に示す。ACH471-017 試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 27: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Norethindrone
IS	Norethindrone-D_7
Method description	Supported liquid extraction
LLOQ	[redacted] pg/mL
ULOQ	[redacted] pg/mL
Standard curve concentrations	[redacted] pg/mL to [redacted] pg/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] pg/mL
Dilution integrity	[redacted] pg/mL diluted [redacted]-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term stock solution stability	[redacted] days at [redacted]°C
Short-term working solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted]°C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted]°C [redacted] days at [redacted]°C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles
Reinjection reproducibility	[redacted] hours at [redacted]°C – [redacted]°C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted]°C – [redacted]°C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report 3651（M5.3.1.4-26 項）

1.2.3.8 オメプラゾールの測定法：[redacted] 法

オメプラゾール及び 5-水酸化オメプラゾールの血漿中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。

本測定法のバリデーション結果を Table 28 に示す。ACH471-014 試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 28: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result	
Analyte	Omeprazole	5-OH-omeprazole
IS	Omeprazole-D_3	Omeprazole-D_3
Method description	Protein precipitation extraction	Protein precipitation extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL	[redacted] ng/mL
Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-fold	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-fold
Short-term stock solution stability	≤ [redacted] months at [redacted] °C – [redacted] °C	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term stock solution stability	[redacted] months at [redacted] °C – [redacted] °C	[redacted] days at [redacted] °C – [redacted] °C
Short-term working solution stability	[redacted] hours at ambient temperature	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted] °C – [redacted] °C	[redacted] days at [redacted] °C – [redacted] °C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C [redacted] days at [redacted] °C	[redacted] days at [redacted] °C [redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles	[redacted] cycles
Reinjection reproducibility	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Reports 3448 and 3448AM1（M5.3.1.4-23 項）

1.2.3.9 タクロリムスの測定法：[redacted] 法

タクロリムスの全血中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。本測定法のバリデーション結果を Table 29 に示す。ACH471-014 試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 29: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Tacrolimus
IS	Ascomycin
Method description	Protein precipitation extraction followed by a solid phase extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL
Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] month at [redacted] °C
Long-term stock solution stability	[redacted] months at [redacted] °C to [redacted] °C
Short-term working solution stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted] °C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted] °C [redacted] days at [redacted] °C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles
Reinjection reproducibility	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report 3446（M5.3.1.4-22 項）

1.2.3.10 ワルファリンの測定法：[redacted]法

R-ワルファリン及びS-ワルファリンの血漿中濃度は、LC-MS/MSを用いて測定した。本測定法のバリデーション結果を Table 30 に示す。ACH471-017 試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 30: [redacted]法のバリデーション結果

Parameter	Result	
Analyte	R-warfarin	S-warfarin
IS	Warfarin-D_5	Warfarin-D_5
Method description	Supported liquid extraction	Supported liquid extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL	[redacted] ng/mL
Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-fold	[redacted] ng/mL diluted [redacted]-fold
Short-term stock solution stability	[redacted] hours at ambient temperature	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term stock solution stability	[redacted] days at [redacted]°C	[redacted] days at [redacted]°C
Short-term working solution stability	[redacted] hours at ambient temperature	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term working solution stability	[redacted] days at [redacted]°C	[redacted] days at [redacted]°C
Short-term matrix stability	[redacted] hours at ambient temperature	[redacted] hours at ambient temperature
Long-term matrix stability	[redacted] days at [redacted]°C [redacted] days at [redacted]°C	[redacted] days at [redacted]°C [redacted] days at [redacted]°C
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles	[redacted] cycles
Reinjection reproducibility	[redacted] hours at [redacted]°C – [redacted]°C	[redacted] hours at [redacted]°C – [redacted]°C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted]°C – [redacted]°C	[redacted] hours at [redacted]°C – [redacted]°C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report 3653（M5.3.1.4-24 項）

1.2.4 免疫原性測定法

一部の臨床試験の被験者で基礎治療として投与されたラブリズマブの免疫原性測定法の概観を Table 31 に示す。これら測定法は、ラブリズマブ承認時に使用されたものと同一である。

Table 31: 免疫原性測定法の概観

Studies Supported	BA Report	Laboratory	Format (Analyte)	Method Number	Validation Summary	Validation Reports (Date)	Summary of Changes	Location (M5)
ALXN2040-PNH-301	RQYH (■ ■■ 20■)	■■, ■, USA	ECL LBA (ADA)	[redacted]	CCP 34.5%; Sensitivity = 49.2 ng/mL (confirmatory assay); DT: 100 and 132 ng/mL of anti-ravulizumab antibody in the presence of 50.0 µg/mL ravulizumab and 2,000 and 20,000 ng/mL of anti-ravulizumab antibody 500 µg/mL in the presence of ravulizumab	RBSM5 (■ ■■ 20■) RBSM9 Addendum 2 (■ ■■ 20■) RBSM10 Addendum 3 (■ ■■ 20■)	Original method Updated new PC Source, Sensitivity, Precision, Drug Tolerance, Prozone, Hemolysis, Lipemia, Matrix Interference, and Stability Updated DT, titer precision in diluted matrix and target interference	5.3.1.4-27
	N/A[a]	■■, ■, USA	MSD-ESL, competitive inhibition (NAb)		CP 24.4% signal inhibition; Sensitivity = 0.443 µg/mL; DT: 2.00 µg/mL anti-ravulizumab antibody in the presence of 10.0 µg/mL ravulizumab, 1.00 and 1.21 µg/mL anti-ravulizumab antibody in the presence of 1.00 µg/mL ravulizumab, and 0.100 µg/mL anti-ravulizumab antibody not detected in the presence of up to 100 µg/mL ravulizumab.	REVJ5 (■ ■■ 20■)	Original method	5.3.1.4-28

[a] No ADAs were detected in any samples in this study; therefore, NAbs were not measured. Thus, no report was produced.
Abbreviations: ADA = antidrug antibody; BA = bioanalytical; CCP = confirmatory cut point; CP = cut point; DT = drug tolerance; ECL = electrochemiluminescence; LBA = ligand binding assay; MSD = Meso Scale Discovery; N/A = not applicable; NAb = neutralizing antibody

1.2.5 その他の測定法

その他の測定法の概観を Table 32 に示す。

Table 32: その他の測定法の概観

Studies Supported	BA Report	Laboratory	Format (Analytes)	Method Version Number	Validation Report (Date)	Location (M5)
ACH471-013	3403	[redacted]	LC-MS/MS (moxifloxacin; plasma)	[redacted]	2029 ([redacted] 20[redacted])	5.3.1.4-29

Abbreviations: BA = bioanalytical; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry

1.2.5.1 モキシフロキサシンの測定法：[redacted] 法

モキシフロキサシンの血漿中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。本測定法のバリデーション結果を Table 33 に示す。ACH471-013 試験を通して、臨床検体測定時の検量線試料及び QC 試料の結果はバリデートされた規定範囲内であった。また、ISR の結果も許容基準範囲内であった。

Table 33: [redacted] 法のバリデーション結果

Parameter	Result
Analyte	Moxifloxacin
IS	Moxifloxacin-d_4
Method description	Protein precipitation extraction
LLOQ	[redacted] ng/mL
ULOQ	[redacted] ng/mL
Standard curve concentrations	[redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL
QC concentrations	[redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL
Dilution integrity	[redacted] ng/mL diluted 10-fold
Freeze-thaw stability	[redacted] cycles
Autosampler stability	[redacted] hours at [redacted] °C
Processed extract stability	[redacted] hours at [redacted] °C – [redacted] °C

Abbreviations: IS = internal standard; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control sample; ULOQ = upper limit of quantitation
Source: Report 2029（M5.3.1.4-29 項）

2 個々の試験結果の要約

2.1 相対的 BA 及び製剤

2.1.1 ACH471-006 試験

2.1.1.1 試験の目的及び方法

本試験は、健康被験者を対象にダニコパンの相対的 BA、PK 及び安全性を評価する第 1 相、ランダム化、クロスオーバー、非盲検試験である。本試験の主要目的は、健康被験者を対象に LFC 製剤に対する錠剤の相対的 BA を評価すること、及び健康被験者を対象に LFC 製剤に対するソフトゲルカプセル製剤の相対的 BA を評価することであった。

Cohort 1 では 1:1:1 の比で 3 投与群に各 6 名を割り付け、各被験者は割り付けられた投与群の投与順（投与群 1［ABC］、投与群 2［BCA］又は投与群 3［CAB］）に従い以下の投与を受けた。

投与 A：空腹時、LFC 製剤 800 mg を単回投与

投与 B：食後（中脂肪食）、錠剤 800 mg を単回投与

投与 C：空腹時、錠剤 800 mg を単回投与

Cohort 2 で 1:1 の比で 2 投与群に各 4 名を割り付け、各被験者は割り付けられた投与群の投与順（投与群 1［DE］又は投与群 2［ED］）に従い以下の投与を受けた。

投与 D：空腹時、LFC 製剤 800 mg を単回投与

投与 E：空腹時、ソフトゲルカプセル製剤 800 mg を単回投与

投与及び検体採取スケジュールを Table 34 に示す。

Table 34: 投与及び検体採取スケジュール

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Danicopan dosage regimen	Cohort 1 Treatment A - A single 800 mg dose of the LFC, fasted, followed by a 4-day (96 hours) washout. Treatment B - A single 800 mg dose of the tablet, fed medium-fat meal, followed by a 4-day (96 hours) washout. Treatment C - A single 800 mg dose of the tablet, fasted, followed by a 4-day (96 hours) washout. Cohort 2 Treatment D - A single 800 mg dose of the LFC, fasted, followed by a 4-day (96 hours) washout. Treatment E - A single 800 mg dose of the softgel capsule, fasting, followed by a 4-day (96 hours) washout.
PK (danicopan)	Time 0 (predose) and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, 72, and 96 hours post dose.

Abbreviations: LFC = liquid-filled capsule; PK = pharmacokinetics
Source: ACH471-006 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 7.3, Table 5, and Table 6

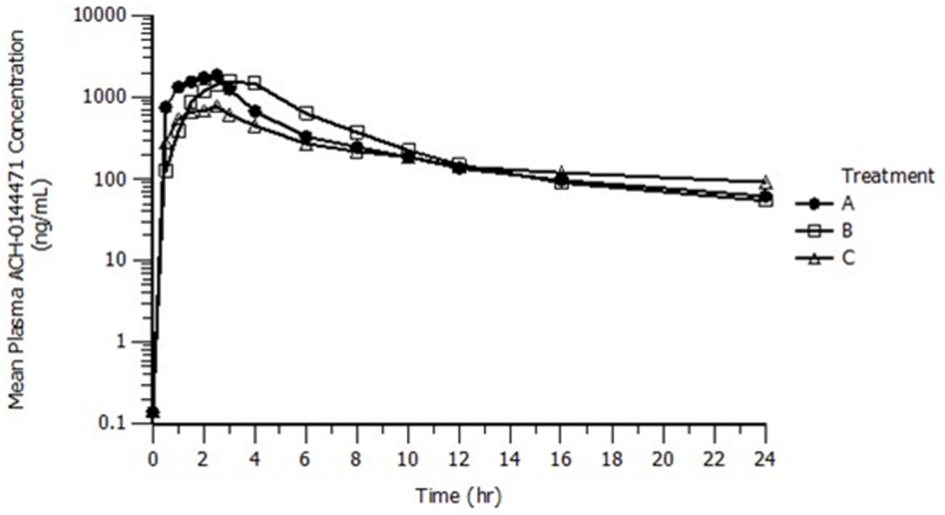
2.1.1.2 結果

Cohort 1 及び Cohort 2 のダニコパンの平均血漿中濃度推移（投与後 0～24 時間）をそれぞれ Figure 1 及び Figure 2 に示す。また、Cohort 1 及び Cohort 2 のダニコパンの C_{max}、時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積（AUC_{last}）及び時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積（AUC_{∞}）の幾何最小二乗平均比及びその 90%信頼区間を Table 35 に示す。

空腹時に錠剤 800 mg を単回経口投与したときのダニコパンの AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} は、LFC 製剤投与時と比べて、それぞれ約 28%、25%、60%減少した。錠剤 800 mg を食後（中脂肪食）に単回経口投与したときのダニコパンの全身暴露量は、LFC 製剤を空腹時に投与したときと同程度であったが、C_{max} の 90%信頼区間の下限は 80%を下回った。ソフトゲルカプセル剤 800 mg を空腹時に単回経口投与したときのダニコパンの全身暴露量は、LFC 製剤を空腹時に投与したときと同程度であったが、C_{max} の 90%信頼区間の上限は 125%をわずかに上回った。錠剤 800 mg を食後に投与したときのダニコパンの全身曝露量は、錠剤を空腹時に投与したときと比べて高く、ダニ

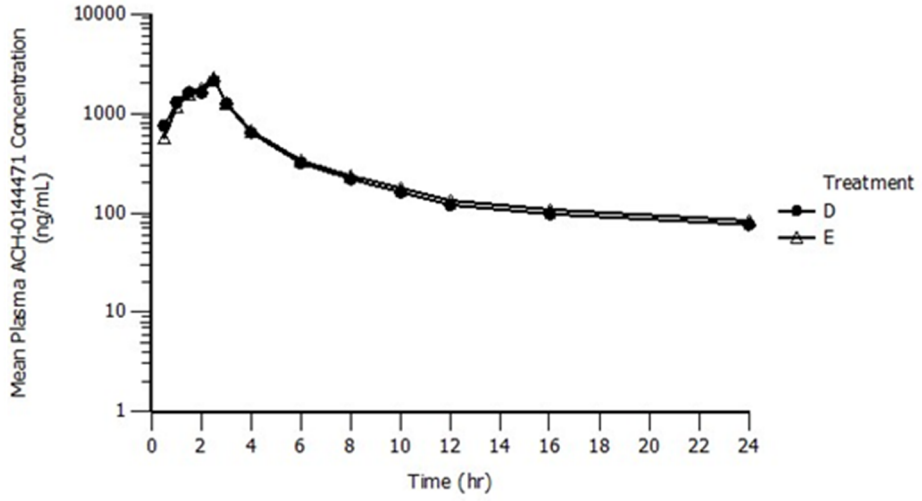
コパンの AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} はそれぞれ約 49%、44%及び 102%増加した。

Figure 1: ダニコパンの平均血漿中濃度推移（Cohort 1 の投与後 0～24 時間）



Note: Treatment: A = single dose of 800 mg danicopan in the LFC formulation, fasting; B = single dose of 800 mg danicopan in tablet formulation, fed; C = single dose of 800 mg danicopan in tablet formulation, fasting. The 96-hour postdose measurement for Day 1 of Period 1 served as both the Hour 96 of Day 1 dose of Period 1 and Hour 0 (predose) measurement of Period 2 treatment dose. The 96-hour postdose measurement for Day 1 of Period 2 served as both Hour 96 of Day 1 dose of Period 2 and Hour 0 (predose) for Period 3 treatment dose.
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; hr = hour(s); LFC = liquid-filled capsule
Source: ACH471-006 CSR Figure 14.2.2-6

Figure 2: ダニコパンの平均血漿中濃度推移（Cohort 2 の投与後 0～24 時間）



Note: Treatment: D = single dose of 800 mg danicopan in the LFC formulation, fasting; E = single dose of 800 mg danicopan in softgel capsule formulation, fasting. The 96-hour postdose measurement for Day 1 of Period 1 served as both the Hour 96 of Day 1 dose of Period 1 and Hour 0 (predose) measurement of Period 2 treatment dose.
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; hr = hour(s); LFC = liquid-filled capsule
Source: ACH471-006 CSR Figure 14.2.2-8

Table 35: ダニコパンの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何最小二乗平均比及びその 90%信頼区間

Group	Test vs Reference	Parameter (Unit)	Geometric Least-Squares Mean Ratio and (90% Confidence Intervals) (%)
Cohort 1	Treatment C vs Treatment A	C_{max} (ng/mL)	40.42 (35.28, 46.32)
		AUC_{last} (h × ng/mL)	72.20 (66.19, 78.76)
		AUC_{∞} (h × ng/mL)	75.01 (68.84, 81.74)
	Treatment B vs Treatment A	C_{max} (ng/mL)	81.47 (71.11, 93.35)
		AUC_{last} (h × ng/mL)	107.70 (98.73, 117.48)
		AUC_{∞} (h × ng/mL)	107.93 (99.05, 117.61)
	Treatment B vs Treatment C	C_{max} (ng/mL)	201.55 (175.91, 230.94)
		AUC_{last} (h × ng/mL)	149.17 (136.75, 162.71)
		AUC_{∞} (h × ng/mL)	143.89 (132.04, 156.79)
Cohort 2	Treatment E vs Treatment D	C_{max} (ng/mL)	106.74 (90.34, 126.12)
		AUC_{last} (h × ng/mL)	108.59 (103.13, 114.35)
		AUC_{∞} (h × ng/mL)	106.17 (99.35, 113.45)

Notes: Treatment: A = single dose of 800 mg danicopan in the LFC formulation, fasting; B = single dose of 800 mg ACH-0144471 in tablet formulation, fed; C = single dose of 800 mg danicopan in tablet formulation, fasting. Treatment: D = single dose of 800 mg danicopan in the LFC formulation, fasting; E = single dose of 800 mg danicopan in soft gel capsule formulation, fasting.
Abbreviations: AUC_{∞} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; h = hour(s); LFC = liquid-filed capsule
Source: ACH471-006 CSR Table 14.2.3-1 and Table 14.2.3-3

2.1.1.3 結論

各投与法でのダニコパンの全身曝露量を比較した結果、空腹時に錠剤を投与したときは LFC 製剤を投与したときよりも低く、食後に錠剤を投与したときと空腹時に LFC 製剤を投与したときは同程度、錠剤を食後に投与したときは空腹時に投与したときよりも高く、空腹時にソフトゲルカプセル製剤を投与したときと LFC 製剤を投与したときは同程度であった。

2.1.2 ACH471-011 試験

2.1.2.1 試験の目的及び方法

本試験は、単群の健康被験者を対象にダニコパンのプロトタイプ MR 製剤の PK、安全性及び忍容性を検討する単一施設、非盲検、非ランダム化、固定順序試験である。本試験の主要目的は、健康被験者にダニコパンの複数のプロトタイプ MR 製剤を単回経口投与したときのダニコパンの PK プロファイルを評価することであった。

全体で 5 期の計画であり、最後の 2 期（第 4 期及び第 5 期）は任意とした。健康被験者 14 名に複数のプロトタイプ MR 製剤を単回経口投与した。また、特定の 1 種類のプロトタイプ MR 製剤を食後（中脂肪食）に投与することでダニコパンの PK に及ぼす食事の影響も評価した。

投与及び検体採取スケジュールを Table 36 に示す。

Table 36: 投与及び検体採取スケジュール

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Danicopan dosage regimen	The following regimens were administered, with a 14-day washout session between treatment periods: Period 1: Danicopan MR Prototype 1 tablet (1 × 400 mg [redacted]) in the fasting state Period 2: Danicopan MR Prototype 2 tablet (1 × 400 mg [redacted]) in the fasting state Period 3: Danicopan MR Prototype 3 tablet (4 × 200 mg [redacted]) in the fasting state Period 4: Danicopan MR Prototype 2 tablet (1 × 400 mg [redacted]) in the fed state
PK (danicopan)	Predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, 72 hours postdose

Abbreviations: [redacted] = [redacted]; LFC = liquid-filled capsule; MR = modified release; PK = pharmacokinetics
Source: ACH471-011 CSR Table 1 and Table 2

2.1.2.2 結果

ダニコパンのプロトタイプ MR 製剤（Prototype 1 及び Prototype 2、並びに Prototype 2 及び Prototype 3）を健康被験者に単回経口投与したときのダニコパンの平均血漿中濃度推移をそれぞれ Figure 3 及び Figure 4 に示す。また、プロトタイプ MR 製剤を健康被験者に単回経口投与したときのダニコパンの PK パラメータを Table 37 に示す。

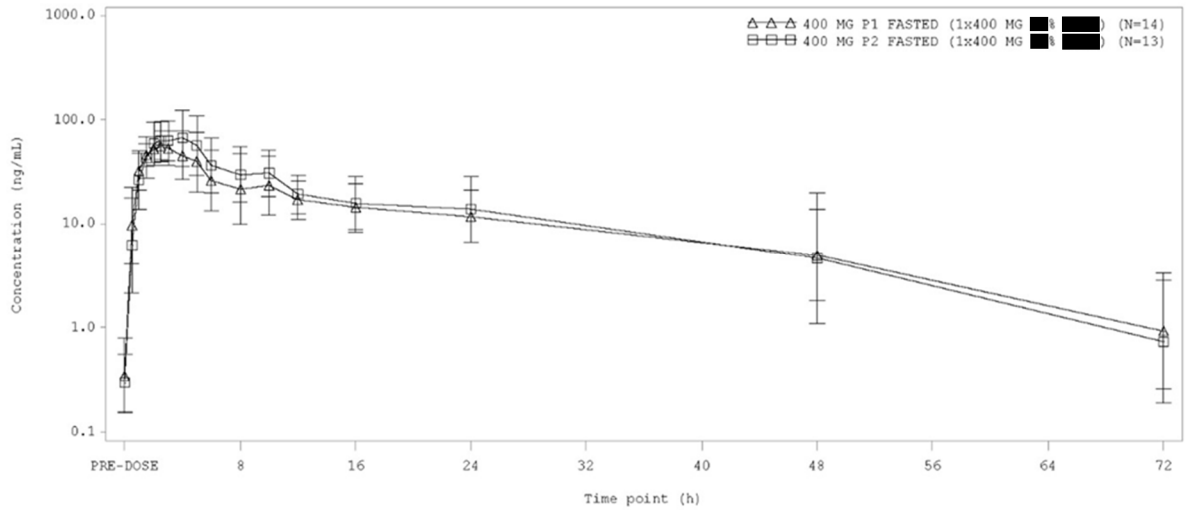
Prototype 1 を投与したときの t_{max} は 1.50～8.00 時間後であった。消失速度は変動したため、半減期の幾何平均値は約 15.0 時間であった。

錠剤の放出速度を増加させた Prototype 2 では、同じ用量での Prototype 1 と比較して相対的 BA は約 20%増加し、C_{max} 及び AUC_{24h} で統計学的に有意であった（有意水準 0.10）。

投与量及び錠剤の体積対表面積比を増加させた Prototype 3 では、Prototype 1 と比較して、投与量で正規化した相対的 BA は約 20%～35%増加し、C_{max} 及び AUC_{24h} は統計学的に有意であった（有意水準 0.10）。

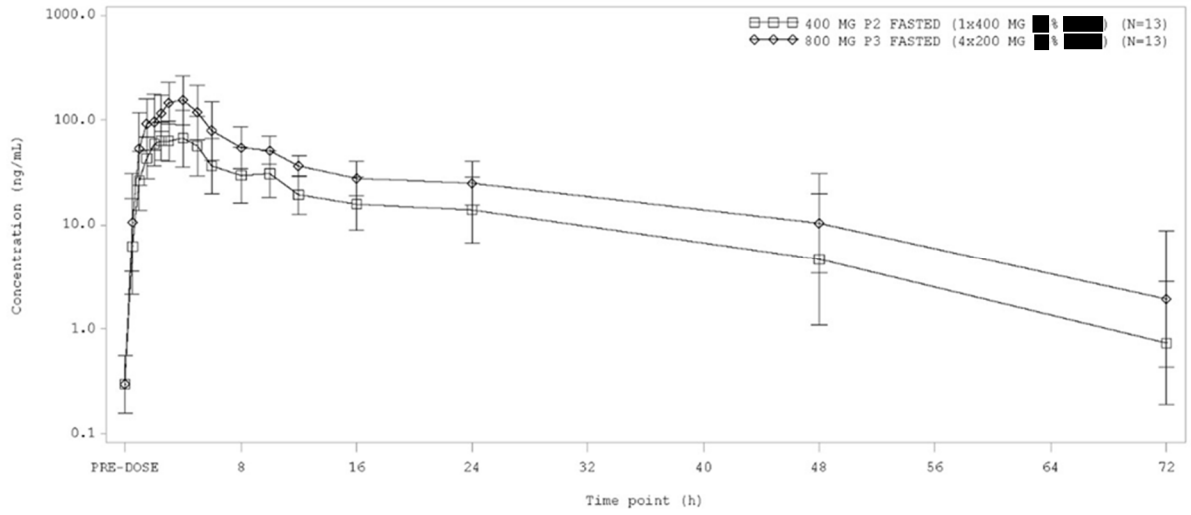
3 種類の Prototype のいずれでも、被験者間の曝露量のばらつきは中等度～高度であった。

Figure 3: ダニコパンのプロトタイプ MR 製剤（Prototype 1 及び Prototype 2）を健康被験者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移



Note: All participants planned to receive danicopan MR Prototypes 1, 2, and 3 over 4 periods. Period 1 = P1 400 mg (1 × 400 mg) Fasting, Period 2 = P2 400 mg (1 × 400 mg) Fasting, Period 3 = P3 800 mg (2 × 400 mg) Fasting, Period 4 = P2 400 mg (1 × 400 mg) Fed.
For geometric summary statistics concentration values reported as BLQ have been set to ½ × LLOQ (LLOQ = 0.5 ng/mL).
Abbreviations: BLQ = below limit of quantification; h = hour(s); [redacted] = [redacted]; LLOQ = lower limit of quantification
Source: ACH471-011 CSR Figure 14.2.1.4

Figure 4: ダニコパンのプロトタイプ MR 製剤（Prototype 2 及び Prototype 3）を健康被験者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移



Note: All participants planned to receive danicopan MR Prototypes 1, 2, and 3 over 4 periods. Period 1 = P1 400 mg (1 × 400 mg) Fasting, Period 2 = P2 400 mg (1 × 400 mg) Fasting, Period 3 = P3 800 mg (2 × 400 mg) Fasting, Period 4 = P2 400 mg (1 × 400 mg) Fed.
For geometric summary statistics concentration values reported as BLQ have been set to ½ × LLOQ (LLOQ = 0.5 ng/mL).
Abbreviations: BLQ = below limit of quantification; h = hour(s); [redacted] = [redacted]; LLOQ = lower limit of quantification; MR = modified release
Source: ACH471-011 CSR Figure 14.2.1.6

Table 37: ダニコパンのプロトタイプ MR 製剤を健康被験者に単回経口投与したときの PK パラメータ

Parameter (Unit)	Statistic	Danicopan			
		Prototype 1 (Fasting) 400 mg (N = 14)	Prototype 2 (Fasting) 400 mg (N = 13)	Prototype 2 (Fed) 400 mg (N = 12)	Prototype 3 (Fasting) 800 mg (N = 13)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean	69.4	81.8	177	186
	Geo mean %CV	34.8	56.7	30.2	51.4
C_8 (ng/mL)	Geo mean	21.8	30.1	74.5	55.0
	Geo mean %CV	91.9	68.0	54.3	48.4
C_{12} (ng/mL)	Geo mean	17.1	19.6	35.6	36.7
	Geo mean %CV	44.4	46.3	50.6	23.2
C_{24} (ng/mL)	Geo mean	11.9	13.9	17.9	25.3
	Geo mean %CV	62.3	82.4	37.9	51.6
T_{max} (h)	Median	2.500	3.000	5.000	3.000
	Min, max	1.50, 8.00	2.00, 5.03	5.00, 6.02	1.50, 5.00
T_{lag} (h)	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min, max	0.0, 0.50	0.0, 0.0	0.00, 0.50	0.0, 0.0
$t_{½}$ (h)	n	10	9	10	10
	Geo mean	15.034	14.009	19.145	19.405
	Geo mean %CV	50.9	64.5	75.2	91.9
AUC_{0-8} (ng × h/mL)	Geo mean	300	370	643	804
	Geo mean %CV	44.6	54.5	29.9	41.9
AUC_{0-12} (ng × h/mL)	Geo mean	391	487	878	1000
	Geo mean %CV	49.4	52.3	31.2	39.1
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	Geo mean	572	698	1170	1370
	Geo mean %CV	45.8	46.0	31.7	34.3
AUC_{0-last} (ng × h/mL)	Geo mean	878	1010	1640	2030
	Geo mean %CV	51.8	57.9	36.4	42.9

Parameter (Unit)	Statistic	Danicopan			
		Prototype 1 (Fasting) 400 mg (N = 14)	Prototype 2 (Fasting) 400 mg (N = 13)	Prototype 2 (Fed) 400 mg (N = 12)	Prototype 3 (Fasting) 800 mg (N = 13)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng × h/mL)	n	9	8	9	8
	Geo mean	812	1070	1690	2120
	Geo mean %CV	62.8	51.2	46.3	44.7
$AUC_{\%extrap}$	n	9	8	9	8
	Geo mean	3.270	3.758	4.321	2.578
	Geo mean %CV	117.7	151.8	97.5	140.7
Frel C_{max} (%)	n	N/A	13	11	13
	Geo mean	N/A	119.396	190.188	135.539
	Geo mean %CV	N/A	41.6	38.9	37.5
Frel $AUC_{0\text{-}8}$ (%)	n	N/A	13	11	13
	Geo mean	N/A	124.497	153.430	135.249
	Geo mean %CV	N/A	42.4	33.5	32.9
Frel $AUC_{0\text{-}12}$ (%)	n	N/A	13	11	13
	Geo mean	N/A	126.411	159.348	130.385
	Geo mean %CV	N/A	46.9	41.6	34.9
Frel $AUC_{0\text{-}24}$ (%)	n	N/A	13	11	13
	Geo mean	N/A	125.601	149.624	123.318
	Geo mean %CV	N/A	41.8	43.9	31.2
Frel $AUC_{0\text{-}last}$ (%)	n	N/A	13	11	13
	Geo mean	N/A	120.445	143.677	120.800
	Geo mean %CV	N/A	42.4	46.9	36.4
Frel $AUC_{0\text{-}inf}$ (%)	n	N/A	5	5	6
	Geo mean	N/A	118.828	131.530	120.920
	Geo mean %CV	N/A	52.6	37.9	51.1
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	n	9	8	9	8
	Geo mean	18.729	16.945	20.819	18.718
	Geo mean %CV	35.6	41.5	41.5	33.0

Note: Frel was calculated relative to administration of danicopan MR 400 mg (1 × 400 mg [redacted]% [redacted]) Prototype 1 tablet in the fasting state.
Abbreviations: $AUC_{(0\text{-}x)}$ = area under the concentration time curve from time 0 to x hours; $AUC_{(0\text{-}last)}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{\%extrap}$ = percent of AUC extrapolated; C_{max} = maximum observed concentration; C_x = the concentration at x hours; CV = coefficient of variation; Frel C_{max} = relative bioavailability based on C_{max}; Frel $AUC_{(0\text{-}x)}$ = relative bioavailability based on $AUC_{(0\text{-}x)}$; Frel $AUC_{(0\text{-}last)}$ = relative bioavailability based on $AUC_{(0\text{-}last)}$; Frel $AUC_{(0\text{-}inf)}$ = relative bioavailability based on $AUC_{(0\text{-}inf)}$; Geo = geometric; h = hours; [redacted] = [redacted]; max = maximum; min = minimum; MR = modified release; $MRT_{(0\text{-}inf)}$ = mean residence time extrapolated to infinity after extravascular administration; N/A = not applicable; PK = pharmacokinetics; T_{lag} = the elapsed time from dosing at which analyte was first quantifiable in a concentration versus time profile; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{½}$ = terminal elimination half-life
Source: ACH471-011 CSR Table 14.2.2

2.1.2.3 結論

全体として、Prototype 1（[redacted]% [redacted]）と比較して、Prototype 2 及び Prototype 3（[redacted]% [redacted]）のいずれでも、投与量で正規化した相対的 BA はわずかに増加し、C_{max} 及び AUC_{24h} で統計学的な有意差が認められた（有意水準 0.10）。これは [redacted] 含量の減少によるダニコパンの放出及び吸収の早期化と一致する。Prototype 3 の用量及び体積対表面積比の増加は、相対的 BA に実質的な影響を及ぼさないと考えられた。被験者間のばらつきは大きかったが、Prototype 1、2、3 の消失速度に明らかな差は認められなかった。

2.1.3 ALXN2040-HV-119 試験

2.1.3.1 試験の目的及び方法

本試験は、健康被験者を対象にダニコパンの相対的 BA 及び食事の影響を検討する 2 part、非盲

検、ランダム化、単回投与、3 群、3 期クロスオーバー試験である。本試験の主要目的は、ダニコパンを食後の健康成人に単回経口投与したときの錠剤に対する PIC 製剤（PIC 1 及び PIC 2）の相対的 BA を評価すること、及び健康成人に単回投与したときの PIC 1 及び PIC 2 の PK に対する食事の影響を評価することであった。

Part 1 では、各投与期の Day 1 に、食後（中脂肪食）に PIC 1（投与 A）、空腹時に PIC 1 製剤（投与 B）又は食後（中脂肪食）に錠剤（投与 C）を単回経口投与した。被験者は 3 群に 1:1:1 の比で無作為に割り付けられ、各群の投与順（ABC、BCA 又は CAB）に従い投与 A、投与 B 又は投与 C が行われた。PK 解析用の血液試料は、ダニコパン投与前及びダニコパン投与後 72 時間にわたって採取した。

Part 2 では、各投与期の Day 1 に、食後（中脂肪食）に PIC 2（投与 D）、空腹時に PIC 2（投与 E）又は食後（中脂肪食）に錠剤（投与 F）を単回経口投与した。被験者は 3 群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付けられ、各群の投与順（DEF、EFD 又は FDE）に従い投与 D、投与 E 又は投与 F が行われた。PK 解析用の血液試料は、ダニコパン投与前及びダニコパン投与後 72 時間にわたって採取した。

投与及び検体採取スケジュールを Table 38 に示す。

Table 38: 投与及び検体採取スケジュール

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Danicopan dosage regimen	Part 1 All participants received Treatments A, B, and C according to the treatment sequence to which the participant was randomized: ABC, BCA, or CAB. Treatment A: Danicopan (200 mg, made up of 1 × 200 mg Prototype PIC 1) administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a moderate-fat meal. Treatment B: Danicopan (200 mg, made up of 1 × 200 mg Prototype PIC 1) administered orally on Day 1, under fasting conditions. Treatment C: Danicopan (200 mg, made up of 2 × 100 mg tablets) administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a moderate-fat meal. Part 2 All participants received Treatments D, E, and F according to the treatment sequence which the participant was randomized to: DEF, EFD, or FDE. Treatment D: Danicopan (200 mg, made up of 1 × 200 mg Prototype PIC 2) administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a moderate-fat meal. Treatment E: Danicopan (200 mg, made up of 1 × 200 mg Prototype PIC 2) administered orally on Day 1, under fasting conditions. Treatment F: Danicopan (200 mg, made up of 2 × 100 mg tablets) administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a moderate-fat meal.
PK (danicopan)	Predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, and 72 hours following dosing on Day 1 of each period.

Abbreviations: PIC = powder in capsule; PK = pharmacokinetics
Source: ALXN2040-HV-119 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 3.1, Section 5.2, and Table 5

2.1.3.2 結果

ダニコパンの PIC 1 及び錠剤、並びに PIC 2 及び錠剤を健康被験者に単回経口投与したときのダニコパンの平均血漿中濃度推移をそれぞれ Figure 5 及び Figure 6 に示す。また、PIC 製剤及び錠剤を健康被験者に単回経口投与したときのダニコパンの PK パラメータを Table 39 に示す。

Part 1：

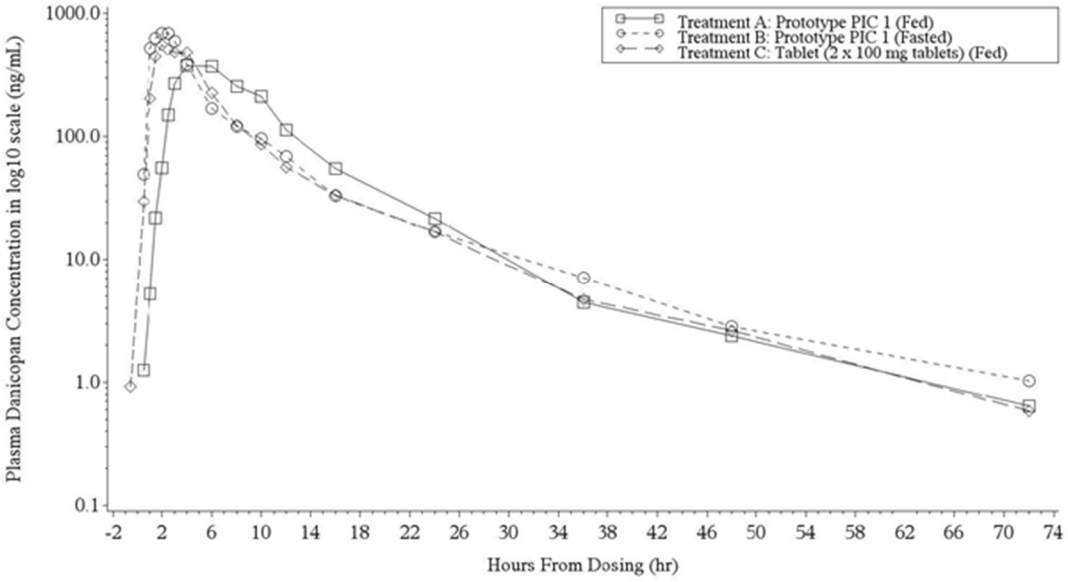
食後にダニコパン 200 mg を単回投与したとき、PIC 1 と錠剤でダニコパンの時間 0 から時点 t までの濃度時間曲線下面積（AUC_t）及び AUC_∞は同程度であったが、PIC 1 では錠剤と比べて C_{max} は約 25%低下し、t_{max} の中央値は約 3 時間遅延した。ダニコパン 200 mg を PIC 1 で単回投与したとき、食後及び空腹時でダニコパンの AUC に顕著な差は認められなかったが、食後では空腹時

と比べて C_{max} は約 40%低下し、t_{max} の中央値は約 4 時間遅延した。Part 1 の各投与法では最終消失相の半減期（$t_{1/2}$）、経口クリアランス（CL/F）及びみかけの分布容積（V_z/F）に顕著な差は認められなかった。

Part 2：

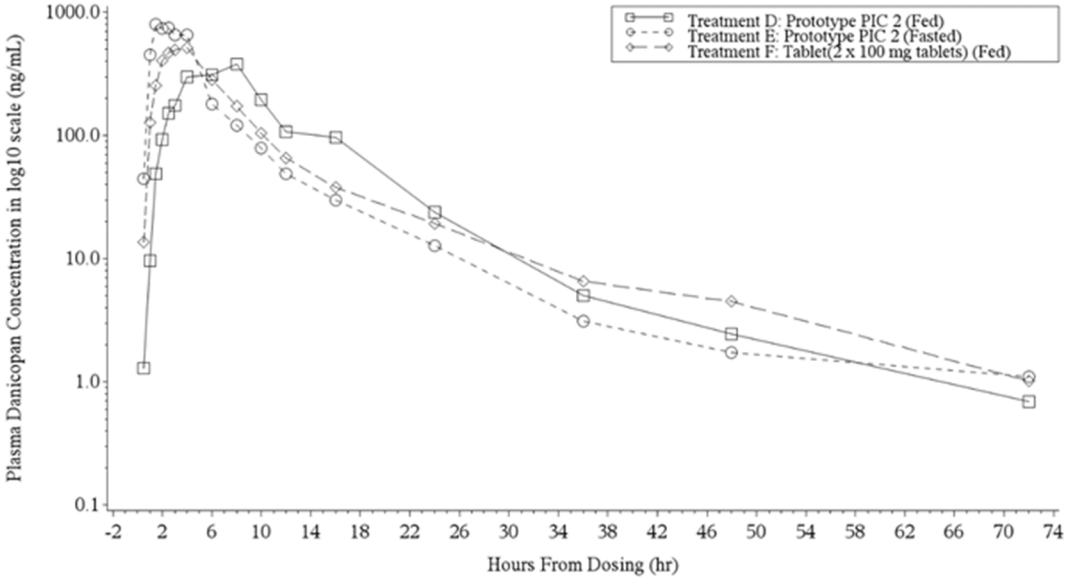
食後にダニコパン 200 mg を単回投与したとき、PIC 2 では錠剤と比べてダニコパンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 10%～11%及び約 33%低下し、t_{max} の中央値は約 3.5 時間遅延した。PIC 2 と錠剤で $t_{1/2}$ は同程度であったが、PIC 2 では錠剤と比べて CL/F 及び V_z/F は高値であり、食後での曝露量（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）の被験者間変動（幾何平均値及びその変動係数）も比較的大きかった。ダニコパン 200 mg を PIC 2 で単回投与したとき、食後では空腹時と比べて血漿中ダニコパンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 19%及び約 62%低下したことから、PIC 2 では PIC 1 と比べて食事の影響が大きいことが示された。また、食後では空腹時と比べて t_{max} の中央値が約 4.25 時間遅延し、統計学的な有意差が認められた。食後では空腹時と比べて曝露量の被験者間変動は比較的大きかった。食後と空腹時で $t_{1/2}$ は同程度であったが、食後では空腹時と比べて CL/F 及び V_z/F は高値であった。

Figure 5: **ダニコパンのプロトタイプ粉末入りカプセル製剤（PIC 1）及び錠剤を健康被験者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移**



Note: Prototype PIC 1 Fed: Danicopan (200 mg, made up of 1 × 200 mg Prototype PIC 1) administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a moderate-fat meal.
Prototype PIC 1 Fasting: Danicopan (200 mg, made up of 1 × 200 mg Prototype PIC 1) administered orally on Day 1, under fasting conditions.
Tablet Fed: Danicopan (200 mg, made up of 2 × 100 mg tablets) administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a moderate-fat meal.
Abbreviations: PIC = powder in capsule; hr = hour(s)
Source: ALXN2040-HV-119 CSR Figure 14.2.2.1.3

Figure 6: ダニコパンのプロトタイプ粉末入りカプセル製剤（PIC 2）及び錠剤を健康被験者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移



Note: Prototype PIC 1 Fed: Danicopan (200 mg, made up of 1 × 200 mg Prototype PIC 1) administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a moderate-fat meal.
Prototype PIC 1 Fasting: Danicopan (200 mg, made up of 1 × 200 mg Prototype PIC 1) administered orally on Day 1, under fasting conditions.
Tablet Fed: Danicopan (200 mg, made up of 2 × 100 mg tablets) administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a moderate-fat meal.
Abbreviations: hr = hour(s); PIC = powder in capsule
Source: ALXN2040-HV-119 CSR Figure 14.2.2.2.2

Table 39: ダニコパンの PIC 製剤及び錠剤を健康被験者に単回経口投与したときの PK パラメータ

Parameter (Unit)	Statistic	Danicopan, 200 mg				
		Prototype PIC 1, Fed (N = 12)	Prototype PIC 1, Fasting (N = 12)	Prototype PIC 2, Fed (N = 12)	Prototype PIC 2, Fasting (N = 12)	Tablet, Fed (N = 12)
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo %CV)	3454 (25.1)	3649 (32.7)	3229 (75.7)	4009 (28.8)	3417 (22.6)
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo %CV)	3465 (25.1)	3663 (32.8)	3241 (75.5)	4020 (28.8)	3428 (22.6)
$AUC_{\%extrap}$	Geo mean (Geo %CV)	0.1652 (154.5)	0.2046 (185.8)	0.2467 (126.0)	0.1941 (137.9)	0.1674 (189.0)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo %CV)	519.5 (28.9)	871.8 (39.8)	444.0 (81.0)	1167 (36.0)	688.2 (33.1)
T_{max} (h)	Median (min, max)	6.009 (3.00, 10.00)	2.001 (1.00, 4.00)	6.001 (4.01, 16.00)	2.757 (1.50, 4.00)	2.997 (1.50, 4.00)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean ± SD	0.07943 ± 0.028145	0.08769 ± 0.037354	0.08222 ± 0.026168	0.08514 ± 0.030487	0.07950 ± 0.027379
$t_{½}$ (h)	Arithmetic mean ± SD	9.855 ± 3.7051	9.375 ± 3.8853	9.557 ± 4.0732	9.337 ± 3.7856	10.108 ± 4.7450
CL/F (L/h)	Arithmetic mean ± SD	59.44 ± 15.795	57.35 ± 19.974	83.06 ± 98.300	51.60 ± 14.587	59.76 ± 14.553
V_z/F (L)	Arithmetic mean ± SD	808.9 ± 272.79	765.4 ± 380.35	1007 ± 930.83	690.0 ± 329.31	843.4 ± 354.87

Note: Prototype PIC 1 Fed: Danicopan (200 mg, made up of 1 × 200 mg Prototype PIC 1) administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a moderate-fat meal.
Prototype PIC 1 Fasting: Danicopan (200 mg, made up of 1 × 200 mg Prototype PIC 1) administered orally on Day 1, under fasting conditions.
Tablet Fed: Danicopan (200 mg, made up of 2 × 100 mg tablets) administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a moderate-fat meal.
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{\%extrap}$ = percent of AUC extrapolated; CL/F = apparent oral drug clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; K_{el} = terminal elimination rate constant; max = maximum; min = minimum; PIC = powder in capsule; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; V_z/F = apparent volume of distribution
Source: ALXN2040-HV-119 CSR Tables 14.2.1.1.4 through 14.2.1.1.6 and Tables 14.2.1.2.4 through 14.2.1.2.6

2.1.3.3 結論

Part 1：

ダニコパン 200 mg を食後の健康成人被験者に単回投与したとき、PIC 1 と錠剤でダニコパンの AUC は同程度であったが、PIC 1 では錠剤と比べて C_{max} は約 25%低下し、t_{max} の中央値は約 3 時間遅延した。

Part 2：

ダニコパン 200 mg を食後の健康成人被験者に単回投与したとき、PIC 2 では錠剤と比べてダニコパンの AUC はわずかに低下し（10%～11%）、C_{max} は約 33%低下し、t_{max} は約 3.5 時間遅延した。

2.2 食事の影響

2.2.1 ACH471-001 試験

2.2.1.1 試験の目的及び方法

本試験は、第 1 相、First-in-Human、単一施設、ランダム化、二重盲検（被験者及び治験責任医師は盲検、治験依頼者は非盲検）、プラセボ対照、単回漸増用量試験である。本試験の主要目的は、健康被験者を対象に単回漸増経口投与後のダニコパンの安全性及び忍容性を明らかにすることであった。初回投与グループ（Cohort 1）では 12 名を実薬群及びプラセボ群に 1:1 の比（実薬群 6 名及びプラセボ群 6 名）でランダム割付けし、残りの Cohort では各 Cohort 8 名を実薬群及びプラセボ群に 3:1 の比（実薬群 6 名及びプラセボ群 2 名）でランダム割付けした。

投与及び検体採取スケジュールを Table 40 に示す。

Table 40: 投与及び検体採取スケジュール

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Danicopan dosage regimen	Cohort 1: 200 mg (1 dose, LFC), fasting Cohort 2: 600 mg (1 dose, LFC), fasting Cohort 3: 1200 mg (1 dose, LFC), fasting Cohort 4: 2400 mg (administered as 1200 mg LFC twice, 12 hours apart, ie, Hour 0 and Hour 12), fasting Cohort 5: 1200 mg (1 dose, LFC), fed
PK plasma (danicopan)	Cohorts 1 and 2: Time 0 (predose) and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 (Day 2), 48 (Day 3), and 72 (Day 4) hours post dose Cohorts 3, 4, and 5: Time 0 (predose) and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 (Day 2), 48 (Day 3), and 72 (Day 4) hours post dose

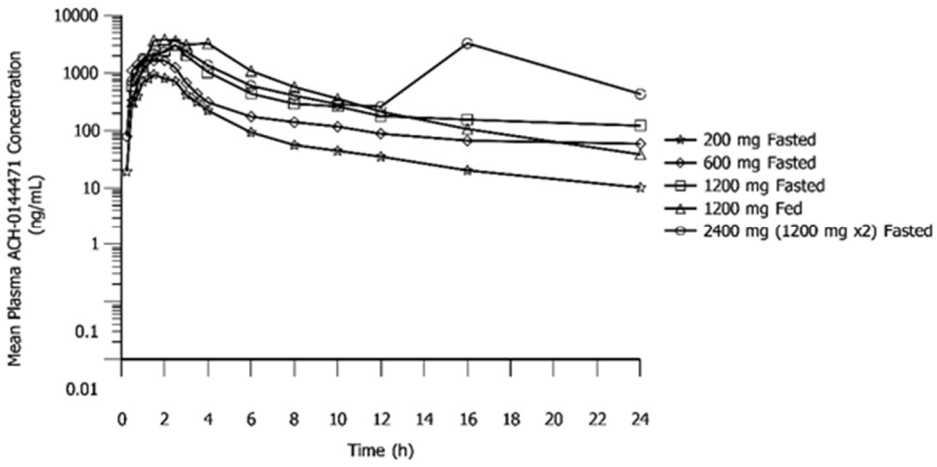
Abbreviations: LFC = liquid-filled capsule; PK = pharmacokinetics
Source: ACH471-001 CSR Tables 3, 4, and 5

2.2.1.2 結果

ダニコパンを食後又は空腹時の健康被験者に経口投与したときのダニコパンの平均血漿中濃度推移を Figure 7 に示す。また、ダニコパンを食後又は空腹時の健康被験者に経口投与したときのダニコパンの PK パラメータを Table 41 に示す。

ダニコパン 1200 mg を食後（中脂肪食）に単回投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞}の幾何平均値は、空腹時投与と比較してそれぞれ約 59%及び約 48%増加した。ダニコパンの t_{max} は食後と空腹時で同程度であった。食後（Cohort 5）でのダニコパンの血漿中濃度推移に 2 つ目のピークがみられたが、これは被験者 ACH471-001-[redacted] の最大曝露が他の被験者よりも遅れたことに起因する可能性がある。

Figure 7: ダニコパンを食後又は空腹時の健康被験者に経口投与したときの平均血漿中濃度推移



Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; h = hour(s)
Source: ACH471-001 CSR Figure 14.2.2-4

Table 41: ダニコパンを食後又は空腹時の健康被験者に経口投与したときの PK パラメータ

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h × ng/mL)
Cohort 1: 200 mg, fasting	N	6	6
	Geometric mean	950.3	2976
	Geometric mean %CV	53	30
Cohort 2: 600 mg, fasting	N	6	6
	Geometric mean	1988	6955
	Geometric mean %CV	21	22
Cohort 3: 1200 mg, fasting	N	6	6
	Geometric mean	2985	13000
	Geometric mean %CV	27	18
Cohort 5, 1200 mg, fed	N	6	6
	Geometric mean	4753	19210
	Geometric mean %CV	27	20

Note: Participants in Cohort 4 (2400 mg fasting) were not included in the dose proportionality and food effect analyses.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; CV= coefficient of variation; N = number
Source: ACH471-001 CSR Table 14.2.3-1

2.2.1.3 結論

ダニコパン 1200 mg を食後（中脂肪食）に単回投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞}の幾何平均値は、空腹時投与と比較してそれぞれ約 59%及び約 48%増加した。ダニコパンの t_{max} は食後及び空腹時投与で同程度であった。

2.2.2 ACH471-006 試験

2.2.2.1 試験の目的及び方法

本試験の目的及び方法、並びに相対的 BA の結果は 2.1.1 項に記載した。本項ではダニコパンの BA に及ぼす食事の影響を記載する。

2.2.2.2 結果

Cohort 1 及び Cohort 2 のダニコパンの平均血漿中濃度推移（投与後 0～24 時間）をそれぞれ

Figure 1 及び Figure 2 に示す。また、Cohort 1 及び Cohort 2 のダニコパンの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何最小二乗平均比及びその 90%信頼区間を Table 35 に示す。

ダニコパンの錠剤 800 mg を食後に経口投与したときのダニコパンの全身曝露量は、空腹時に投与したときと比べて高く、ダニコパンの AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} はそれぞれ約 49%、44%及び 102%増加した。

2.2.2.3 結論

ダニコパンの錠剤 800 mg を食後に経口投与したときのダニコパンの全身曝露量は、空腹時に投与したときと比べて高く、ダニコパンの AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} はそれぞれ約 49%、44%及び 102%増加した。

2.2.3 ACH471-011 試験

2.2.3.1 試験の目的及び方法

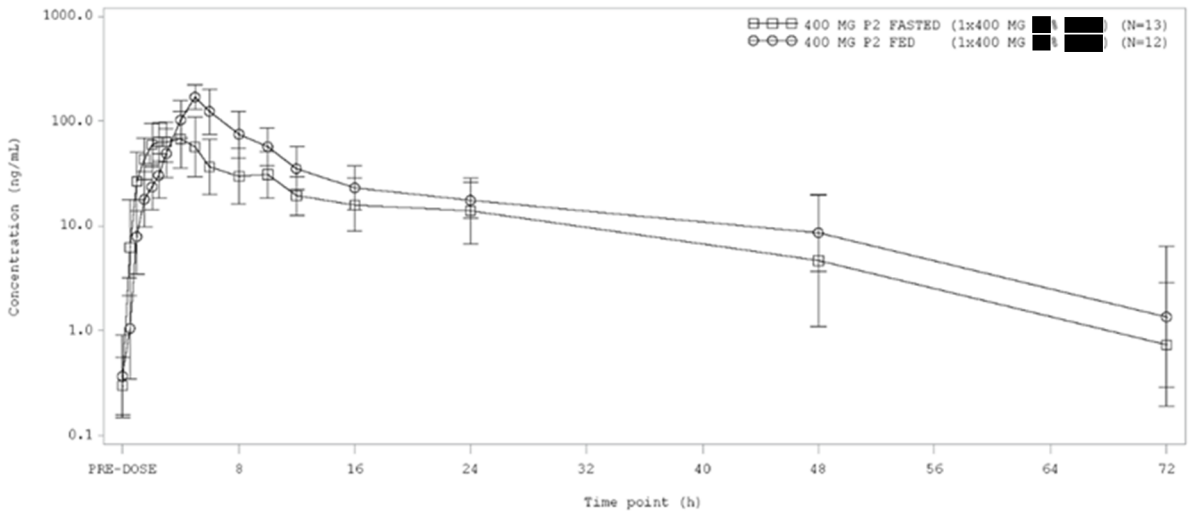
本試験の目的及び方法、並びに相対的 BA の結果は 2.1.2 項に記載した。本項ではダニコパンの BA に及ぼす食事の影響を記載する。

2.2.3.2 結果

ダニコパンのプロトタイプ MR 製剤（Prototype 2）を食後又は空腹時の健康被験者に単回経口投与したときのダニコパンの平均血漿中濃度推移を Figure 8 に示す。また、プロトタイプ MR 製剤を健康被験者に単回経口投与したときのダニコパンの PK パラメータを Table 37 に示す。

Prototype 2 を食後（中脂肪食）に経口投与したとき、空腹時投与（t_{max} の中央値：3.00 時間後）と比較して、t_{max} の中央値が 5.00 時間後に延長した。曝露量は、すべての PK パラメータ（C_{max}、AUC_{8h}、AUC_{12h}、AUC_{24h}、AUC_{last}、AUC_{∞}）で統計学的に有意に増加した（有意水準 0.10）。食後投与での C_{max} 及び AUC の被験者間変動は、空腹時投与と比較してわずかに低下した。食後投与でのダニコパンの消失は空腹時投与と同程度であり、終末相の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 19.2 時間であった。

Figure 8: ダニコパンのプロトタイプ MR 製剤（Prototype 2）を食後又は空腹時の健康被験者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移



Note: All participants planned to receive danicopan MR Prototypes 1, 2, and 3 over 4 periods. Period 1 = P1 400 mg (1 × 400 mg) Fasting, Period 2 = P2 400 mg (1 × 400 mg) Fasting, Period 3 = P3 800 mg (2 × 400 mg) Fasting, Period 4 = P2 400 mg (1 × 400 mg) Fed.
For geometric summary statistics concentration values reported as BLQ have been set to ½ × LLOQ (LLOQ = 0.5 ng/mL).
Abbreviations: BLQ = below limit of quantification; h = hours; [redacted] = [redacted]; LLOQ = lower limit of quantification; SD = standard deviation
Source: ACH471-011 CSR Figure 14.2.1.5

2.2.3.3 結論

Prototype 2 を食後（中脂肪食）に経口投与したとき、空腹時投与（t_{max} の中央値：3.00 時間後）と比較して、t_{max} の中央値が 5.00 時間後に延長した。曝露量は、すべての PK パラメータ（C_{max}、AUC_{8h}、AUC_{12h}、AUC_{24h}、AUC_{last}、AUC_{∞}）で統計学的に有意に増加した（有意水準 0.10）。

2.2.4 ACH471-016 試験

2.2.4.1 試験の目的及び方法

本試験は、2 つの Cohort で構成される非盲検の第 1 相試験である。Cohort 1 は健康若年成人被験者を対象としたランダム化、2 群 2 期クロスオーバー、単回投与試験で、食事の影響を評価する。Cohort 2 は健康高齢被験者を対象とした 1 期の単回投与 PK 試験である。本試験の主要目的は、健康若年成人被験者を対象にダニコパンを単回経口投与したときの PK に及ぼす食事の影響を評価すること（Cohort 1）、及び健康男性被験者を対象にダニコパンを単回経口投与したときの PK に及ぼす年齢の影響を検討すること（Cohort 2）であった。

Table 42: 投与及び検体採取スケジュール

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Danicopan dosage regimen	Cohort 1 Treatment A: Danicopan (200 mg, made up of 2 × 100 mg tablets) was administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a high-fat/high-calorie meal. Treatment B: Danicopan (200 mg, made up of 2 × 100 mg tablets) was administered orally on Day 1, under fasting conditions. Cohort 2 Treatment C: Danicopan (200 mg, made up of 2 × 100 mg tablets) was administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a moderate-fat meal.
PK (danicopan)	Predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, and 72 hours post dose.

Abbreviation: PK = pharmacokinetics
Source: ACH471-016 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 5.2, and Table 6

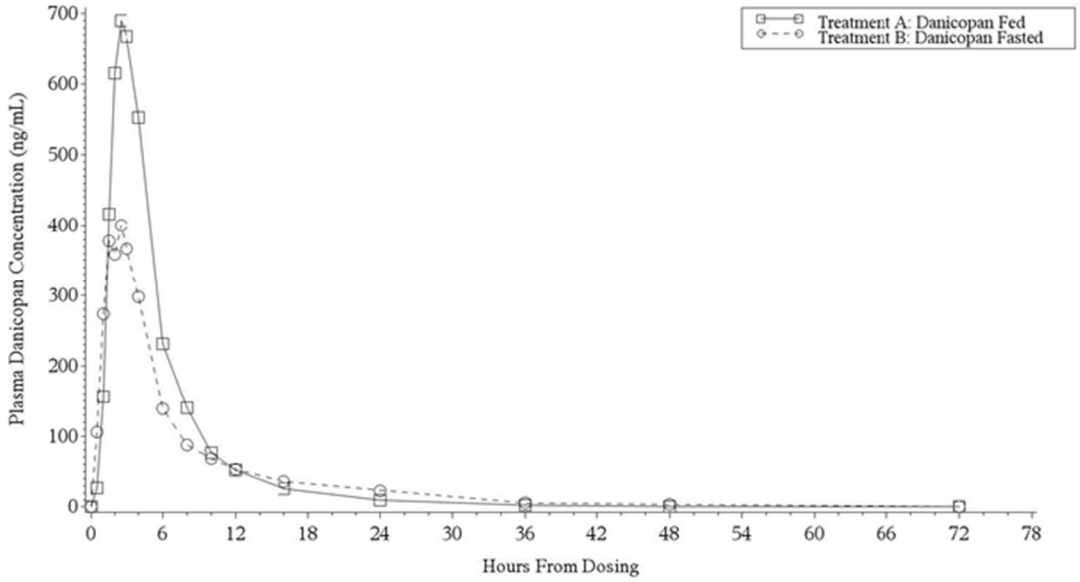
2.2.4.2 結果

ダニコパンを食後又は空腹時の健康被験者に単回経口投与したときのダニコパンの平均血漿中濃度推移を Figure 9 に示す。また、ダニコパンを食後又は空腹時の健康被験者に単回経口投与したときの PK パラメータを Table 43 に示す。

健康若年成人被験者にダニコパン 200 mg を食後（高脂肪食）に単回経口投与したとき（Treatment A）、AUC_t、AUC_{∞}及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 3496 ng•h/mL、3501 ng•h/mL 及び 825.9 ng/mL であった。また、空腹時に単回経口投与したとき（Treatment B）、AUC_t、AUC_{∞}及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 2698 ng· h/mL、2711 ng· h/mL 及び 426.4 ng/mL であった。食後投与の C_{max} は空腹時投与と比べて約 93%増加した。食後投与の AUC の増加は C_{max} の増加に比べて小さく、食後投与の AUC_t及び AUC_{∞}の幾何平均値は空腹時投与と比べてそれぞれ約 26%及び約 25%増加した。t_{max} の中央値は、食後投与で約 3.0 時間後、空腹時投与で約 2.5 時間後であり、食事による有意な影響は認められなかった。食後及び空腹時投与の $t_{1/2}$ の平均値は約 7～9 時間であり、顕著な差は

認められなかった。被験者内変動係数（幾何平均 CV%）は、AUC が約 11%、C_{max} が約 28%であった。AUC の被験者間変動（幾何平均 CV%）は、Treatment A 及び B のいずれも 27.6%～28.7%の範囲にあり食後と空腹時投与で同程度であった。C_{max} の被験者間変動（幾何平均 CV%）は、食後投与（37.8%）で空腹時投与（50.4%）と比べて低下した。

Figure 9: ダニコパンを食後又は空腹時の健康被験者に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移



Note: Treatment A = Danicopan (200 mg, made up of 2 × 100 mg tablets) was administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a high-fat/high-calorie meal.
Treatment B = Danicopan (200 mg, made up of 2 × 100 mg tablets) was administered orally on Day 1 under fasting conditions.
Source: ACH471-016 CSR Figure 14.2.2.1.2

Table 43: ダニコパンを食後又は空腹時の健康被験者に単回経口投与したときの PK パラメータ

Parameters (Unit)	Statistic	Treatment A (N = 17)	Treatment B (N = 17)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng × h/mL)	Geo mean (Geo %CV)	3496 (27.7)	2698 (28.7)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng × h/mL)	Geo mean (Geo %CV)	3501 (27.6)	2711 (28.2)
$AUC_{\%extrap}$	Mean ± SD	0.1371 ± 0.12049	0.4647 ± 0.66577
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo %CV)	825.9 (37.8)	426.4 (50.4)
T_{max} (h)	Median (min, max).	2.996 (1.50, 8.00)	2.501 (1.02, 6.00)
K_{el} (1/h)	Mean ± SD	0.1044 ± 0.029176	0.08990 ± 0.030971
$t_{½}$ (h)	Mean ± SD	7.249 ± 2.3618	8.757 ± 3.4117
CL/F (L/h)	Mean ± SD	59.20 ± 16.972	76.42 ± 20.439
V_z/F (L)	Mean ± SD	635.6 ± 330.45	1020 ± 652.37

Notes: Treatment A: Danicopan (200 mg, made up of 2 × 100 mg tablets) administered orally on Day 1, 30 minutes after the start of a high-fat/high-calorie meal
Treatment B: Danicopan (200 mg, made up of 2 × 100 mg tablets) administered orally on Day 1 under fasting conditions
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to t hours; $AUC_{\%extrap}$ = percent of AUC extrapolated; CL/F = apparent oral drug clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); K_{el} = terminal elimination rate constant; max = maximum; min = minimum; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum concentration; SD = standard deviation; V_z/F = apparent volume of distribution
Source: ACH471-016 CSR Tables 14.2.1.1.3, 14.2.1.1.4, and 14.2.1.2.2

2.2.4.3 結論

ダニコパンの食後（高脂肪食）投与の C_{max} は空腹時投与と比べて約 93%増加した。食後投与の AUC の増加は C_{max} の増加に比べて小さく、食後投与の AUC_t 及び AUC_∞ の幾何平均値は空腹時投与と比べてそれぞれ約 26%及び約 25%増加した。t_{max} の中央値は、食後投与で約 3.0 時間後、空腹時投与で約 2.5 時間後であり、食事による有意な影響は認められなかった。食後及び空腹時投与の $t_{1/2}$ の平均値は約 7～9 時間であり、顕著な差は認められなかった。

2.2.5 ALXN2040-HV-119 試験

2.2.5.1 試験の目的及び方法

本試験の目的及び方法、並びに相対的 BA の結果は 2.1.3 項に記載した。本項ではダニコパンの BA に及ぼす食事の影響を記載する。

2.2.5.2 結果

ダニコパンの PIC 1 及び錠剤、並びに PIC 2 及び錠剤を健康被験者に単回経口投与したときのダニコパンの平均血漿中濃度推移をそれぞれ Figure 5 及び Figure 6 に示す。また、PIC 製剤及び錠剤を健康被験者に単回経口投与したときのダニコパンの PK パラメータを Table 39 に示す。

ダニコパン 200 mg を PIC 1 で単回投与したとき、食後投与と空腹時投与でダニコパンの AUC に顕著な差は認められなかったが、食後投与では空腹時投与と比べて C_{max} は約 40%低下し、t_{max} の中央値は約 4 時間遅延した。Part 1 の各投与法では $t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F に顕著な差は認められなかった。

ダニコパン 200 mg を PIC 2 で単回投与したとき、食後投与では空腹時投与と比べて血漿中ダニコパンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 19%及び約 62%低下したことから、PIC 2 では PIC 1 と比べて食事の影響が大きいことが示された。また、食後投与では空腹時投与と比べて t_{max} の中央値が約 4.25 時間遅延し、統計学的な有意差が認められた。食後投与では空腹時投与と比べて曝露量の被験者間変動は比較的大きかった。食後投与と空腹時投与で $t_{1/2}$ は同程度であったが、食後投与では空腹時投与と比べて CL/F 及び V_z/F は高値であった。

2.2.5.3 結論

ダニコパン 200 mg を PIC 1 で単回投与したとき、食後投与と空腹時投与でダニコパンの AUC に顕著な差は認められなかったが、食後投与では空腹時投与と比べて C_{max} は約 40%低下し、t_{max} の中央値は約 4 時間遅延した。

ダニコパン 200 mg を PIC 2 で単回投与したとき、食後投与では空腹時投与と比べて血漿中ダニコパンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 19%及び約 62%低下したことから、PIC 2 では PIC 1 と比べて食事の影響が大きいことが示された。また、食後投与では空腹時投与と比べて t_{max} の中央値が約 4.25 時間遅延し、統計学的な有意差が認められた。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

ダニコパンの曝露量及び PK 特性をさらに向上させるため、2 種類のプロトタイプ PIC 製剤及び 3 種類のプロトタイプ MR 製剤を開発し試験を実施したが、PIC 製剤は錠剤と比較して、ダニコパンの曝露量が低く、t_{max} が遅延することが確認された。また、MR 製剤も錠剤と比較して、ダニコパンの曝露量が低いことが確認された。PIC 製剤及び MR 製剤のこれ以上の開発は実施していない。

ダニコパンの静脈内投与製剤は開発しておらず、ヒトにおけるダニコパンの絶対的 BA は検討していない。

ダニコパン錠 200 mg を食後（高脂肪食）に経口投与したとき、C_{max} は空腹時投与に比べて約 93%増加した。また、食後投与の AUC は空腹時投与に比べて約 25%増加した（ACH471-016 試験）。この曝露量の増加は、食後投与時のダニコパンの溶解度が増加することに起因すると考えられる。t_{max} には顕著な食事の影響は認められず、食後投与では約 3.0 時間、空腹時投与では約 2.5 時間であった。

空腹時にダニコパンを経口投与すると、ダニコパンの C_{max} は低下することから安全性に問題はなく、一方で AUC には顕著な低下は認められないことから有効性への影響はないと考えられる。母集団 PK 解析（M5.3.3.5-2 項 PMX-0038）の結果から、空腹時投与では、標準食摂取後投与に比べて、定常状態における 24 時間の AUC が 13%低下し、定常状態のトラフ濃度が 31%低下すると推定された。これらの低下は、個体間のばらつきを考慮すると臨床的に意味のある差異ではないと考えられた。したがって、ダニコパンは食事に関する条件を設けることなく食後又は空腹時のいずれの条件においても投与可能である。

4 付録（全生物薬剤学試験の PK パラメータ）

Study Number	Danicopan Treatment Group and Dosage Regimen	Mean (SD), n				Report Status; Location of Study Report
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h × ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	
Relative Bioavailability and Formulation Studies						
ACH471-006	Cohort 1					Completed CSR; 5.3.1.1
	Treatment A: Single dose, 800 mg LFC; fasting	2226 (930.8), 18	9294 (2797), 18	2.00 (1.00, 2.53), 18	9.037 (3.826), 18	
	Treatment B: Single dose, 800 mg tablet; fed medium-fat meal	1735 (310.7), 18	9823 (1866), 18	2.750 (1.50, 4.00), 18	8.123 (3.403), 18	
	Treatment C: Single dose, 800 mg tablet; fasting	891.4 (292.7), 18	7044 (2327), 18	2.000 (1.00, 6.00), 18	9.273 (4.553), 18	
	Cohort 2					
	Treatment D: Single dose, 800 mg LFC; fasting	2298 (755.0), 8	9447 (2092), 8	2.500 (1.50, 2.50), 8	9.710 (2.871), 8	
	Treatment E: Single dose, 800 mg softgel capsule, fasting	2445 (738.4), 8	9918 (1435), 8	2.000 (1.00, 2.50), 8	9.061 (2.695), 8	
ACH471-011	Period 1: Single dose, MR Prototype 1 tablet (1 × 400 mg [redacted]%); fasting	73.5 (28.0), 14	951 (600), 9	2.500 (1.50, 8.00), 14	16.799 (9.105), 10	Completed CSR; 5.3.3.1
	Period 2: Single dose, MR Prototype 2 tablet (1 × 400 mg [redacted]%); fasting	92.2 (44.6), 13	1170 (494), 8	3.000 (2.00, 5.03), 13	16.470 (11.065), 9	
	Period 3: Single dose, MR Prototype 3 tablet (4 × 200 mg [redacted]%); fasting	207 (101), 13	2270 (759), 8	3.000 (1.50, 5.00), 13	26.622 (26.824), 10	
	Period 4: Single dose, MR Prototype 2 tablet (1 × 400 mg [redacted]%); fed	185 (56.6), 12	1840 (792), 9	5.000 (5.00, 6.02), 12	23.859 (18.482), 10	
ALXN2040-HV-119	Cohort 1					Completed CSR; 5.3.1.1
	Treatment A: Single dose, Prototype PIC 1 (1 × 200 mg); 30 minutes after the start of a moderate-fat meal	538.1 (145.55), 12	3558 (815.21), 12	6.009 (3.00, 10.00), 12	9.855 (3.7051), 12	
	Treatment B: Single dose, Prototype PIC 1 (1 × 200 mg); fasting	928.9 (330.04), 12	3829 (1146.4), 12	2.001 (1.00, 4.00), 12	9.375 (3.8853), 12	
	Treatment C: Single dose, tablet (2 × 100 mg); 30 minutes after start of a moderate-fat meal	717.2 (192.28), 12	3503 (720.83), 12	2.997 (1.50, 4.00), 12	10.108 (4.7450), 12	
	Cohort 2					
	Treatment D: Single dose, Prototype PIC 2 (1 × 200 mg); 30 minutes after start of a moderate-fat meal	530.9 (295.53), 12	3766 (1747.8), 12	6.001 (4.01, 16.00), 12	9.557 (4.0732), 12	
	Treatment E: Single dose, Prototype PIC 2 (1 × 200 mg); fasting	1231 (410.00), 12	4168 (1149.0), 12	2.757 (1.50, 4.00), 12	9.337 (3.7856), 12	
	Treatment F: Single dose, tablet (2 × 100 mg); 30 minutes after start of a moderate-fat meal	701.1 (242.05), 12	3710 (827.12), 12	3.494 (2.00, 6.00), 12	10.808 (3.0938), 12	

Study Number	Danicopan Treatment Group and Dosage Regimen	Mean (SD), n				Report Status; Location of Study Report
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h × ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	
Food Effect Studies						
ACH471-001	Cohort 1: Single dose, 200 mg LFC; fasting	1059 (571.1), 6	3082 (866.8), 6	1.50 (1.28, 2.50), 6	9.862 (2.914), 6	Completed CSR; 5.3.3.1
	Cohort 2: Single dose, 600 mg LFC; fasting	2022 (380.2), 6	7082 (1381), 6	1.50 (1.00, 2.50), 6	8.565 (3.494), 6	
	Cohort 3: Single dose, 1200 mg LFC; fasting	3068 (757.2), 6	13160 (2258), 6	2.50 (2.50, 2.50), 6	6.977 (1.323), 6	
	Cohort 4: Single dose, 2400 mg LFC (1 × 1200 mg twice, 12 hours apart); fasting	3142 (793.0), 6[b]	N/A	2.50 (1.50, 2.50), 6[b]	7.682 (2.805), 6[c]	
	Cohort 5: Single dose, 1200 mg LFC; fed	4897 (1295), 6	19500 (3397), 6	1.75 (1.50, 4.00), 6	6.803 (1.378), 6	
ACH471-006 (See above)						
ACH471-011 (See above)						
ACH471-016	Cohort 1					Completed CSR; 5.3.3.1
	Treatment A: Single dose, tablet (2 × 100 mg); 30 minutes after start of a high-fat/ high-calorie meal	878.3 (323.10), 17	3620 (934.59), 17	2.996 (1.50, 8.00), 17	7.249 (2.3618), 17	
	Treatment B: Single dose, tablet (2 × 100 mg); fasting	479.8 (275.00), 17	2812 (809.28), 17	2.501 (1.02, 6.00), 17	8.757 (3.4117), 17	
	Cohort 2					
	Treatment C: Single dose, tablet (2 × 100 mg); 30 minutes after start of a moderate-fat meal	634.9 (170.20), 7	3245 (570.77), 7	3.999 (2.49, 5.99), 7	8.827 (3.8916), 7	
ALXN2040-HV-119 (See above)						

[a] Median (minimum, maximum), n provided for T_{max}.
[b] Based on Dose 1.
[c] Based on Dose 2.
Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; CSR = clinical study report; h = hour(s); [redacted] = [redacted]. LFC = liquid-filled capsule; MR = modified release; N/A = not applicable; PIC = powder in capsule; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum concentration
Source: ACH471-001 CSR Table 14.2.2-1 and Table 14.2.2-2; ACH471-006 CSR Table 14.2.2-1 and Table 14.2.2-2; ACH471-011 CSR Table 14.2.2; ACH471-016 CSR Table 14.2.1.1.3, Table 14.2.1.1.4, and Table 14.2.1.2.2; and ALXN2040-HV-119 CSR Table 14.2.1.1.4, Table 14.2.1.1.5, Table 14.2.1.1.6, Table 14.2.1.2.4, Table 14.2.1.2.5, and Table 14.2.1.2.6

TABLE OF CONTENTS

略語一覧表 14
2.7.2 臨床薬理の概要 18
1 背景及び概観 18
1.1 背景 18
1.2 臨床薬理の概要 18
1.2.1 臨床薬理を検討した試験 18
1.2.2 ダニコパンの薬理作用を特徴付けるエンドポイント 22
1.2.3 曝露量-反応（ER）データの臨床薬理評価 22
1.2.4 ヒト生体試料を用いた薬物動態に関する試験の報告 22
1.2.5 非臨床試験 22
2 個々の試験結果の要約 23
2.1 薬物動態及び薬力学的作用を評価する試験 23
2.1.1 ACH471-001 試験 23
2.1.1.1 試験の目的と方法 23
2.1.1.2 結果 24
2.1.1.2.1 薬物動態の結果 24
2.1.1.2.2 用量比例性の結果 26
2.1.1.2.3 薬力学的作用の結果 27
2.1.1.3 結論 29
2.1.2 ACH471-002 試験 30
2.1.2.1 試験の目的と方法 30
2.1.2.2 結果 30
2.1.2.2.1 薬物動態の結果 31
2.1.2.2.2 用量比例性評価の結果 37
2.1.2.2.3 薬力学的作用の結果 37
2.1.2.2.4 薬物動態及び薬力学的作用の関係 41
2.1.2.3 結論 42
2.1.3 ALXN2040-HV-101 試験 43
2.1.3.1 試験の目的と方法 43
2.1.3.2 結果 43
2.1.3.2.1 薬物動態の結果 43
2.1.3.3 結論 46
2.2 薬物相互作用試験 47
2.2.1 ACH471-010 試験 48
2.2.1.1 試験の目的と方法 48
2.2.1.2 結果 49
2.2.1.2.1 ミダゾラム 49
2.2.1.2.2 フェキソフェナジン 50
2.2.1.2.3 ミコフェノール酸モフェチル 52

2.2.1.3 結論 55
2.2.2 ACH471-014 試験 55
2.2.2.1 試験の目的と方法 55
2.2.2.2 結果 56
2.2.2.2.1 シクロスポリン 57
2.2.2.2.2 タクロリムス 58
2.2.2.2.3 オメプラゾール及び 5-水酸化オメプラゾール 60
2.2.2.2.4 制酸剤又はオメプラゾール投与併用下でのダニコパンの薬物動態 63
2.2.2.3 結論 66
2.2.3 ACH471-017 試験 67
2.2.3.1 試験の目的と方法 67
2.2.3.2 結果 68
2.2.3.2.1 ワルファリン 68
2.2.3.2.2 ブプロピオン 71
2.2.3.2.3 エチニルエストラジオール及びノルエチステロン 74
2.2.3.3 結論 77
2.3 特別な患者集団での臨床試験 78
2.3.1 ACH471-009 試験 78
2.3.1.1 試験の目的と方法 78
2.3.1.2 結果 78
2.3.1.2.1 薬物動態の結果 79
2.3.1.2.2 薬力学的作用の結果 81
2.3.1.3 結論 82
2.3.2 ACH471-012 試験 82
2.3.2.1 試験の目的と方法 82
2.3.2.2 結果 83
2.3.2.2.1 薬物動態の結果 83
2.3.2.3 結論 85
2.3.3 ACH471-016 試験 85
2.3.3.1 試験の目的と方法 85
2.3.3.2 結果 86
2.3.3.2.1 薬物動態の結果 86
2.3.3.3 結論 87
2.4 QT/QTc 評価試験 88
2.4.1 ACH471-013 試験 88
2.4.1.1 試験の目的と方法 88
2.4.1.2 結果 89
2.4.1.2.1 Fidericia 式を用いて補正した QT 間隔のプラセボで補正したベースラインからの変化量 89
2.4.1.2.2 濃度-QTc 解析の結果 90
2.4.1.3 結論 91

2.5 吸収、分布、代謝、排泄試験 91
2.5.1 ACH471-005 試験 91
2.5.1.1 試験の目的と方法 91
2.5.1.2 結果 92
2.5.1.2.1 ダニコパンの血漿中濃度及び総放射能の全血中及び血漿中濃度 92
2.5.1.2.2 投与放射能の尿中及び糞便中への排泄 94
2.5.1.2.3 代謝物プロファイル 95
2.5.1.3 結論 96
2.6 PNH 患者を対象とした臨床試験 96
2.6.1 ACH471-100 試験 96
2.6.1.1 試験の目的と方法 96
2.6.1.2 結果 97
2.6.1.2.1 薬物動態の結果 97
2.6.1.2.2 薬力学的作用の結果 100
2.6.1.3 結論 100
2.6.2 ACH471-103 試験 101
2.6.2.1 試験の目的と方法 101
2.6.2.2 結果 101
2.6.2.2.1 薬物動態の結果 101
2.6.2.2.2 薬力学的作用の結果 104
2.6.2.3 結論 105
2.6.3 ACH471-101 試験 105
2.6.3.1 試験の目的と方法 105
2.6.3.2 結果 105
2.6.3.2.1 薬物動態の結果 106
2.6.3.2.2 薬力学的作用の結果 108
2.6.3.3 結論 110
2.6.4 ALXN2040-PNH-301 試験 110
2.6.4.1 試験の目的と方法 110
2.6.4.2 結果 111
2.6.4.2.1 薬物動態の結果 111
2.6.4.2.2 薬力学的作用の結果 114
2.6.4.3 結論 117
3 全試験を通しての結果の比較と解析 118
3.1 薬物動態 118
3.1.1 単回投与後の PK 118
3.1.2 反復投与後の PK 及び用量比例性 118
3.2 吸収、分布、代謝及び排泄 118
3.2.1 吸収 118
3.2.2 分布 118
3.2.3 代謝 119

3.2.4 排泄 ... 119
3.3 薬力学 ... 119
3.3.1 QT/QTc 評価 ... 119
3.4 母集団 PK/PD 解析 ... 120
3.4.1 データ及び方法 ... 120
3.4.1.1 母集団 PK 解析 ... 120
3.4.1.1.1 データ ... 120
3.4.1.1.2 共変量 ... 122
3.4.1.2 APH の PK/PD 解析 ... 122
3.4.1.2.1 データ ... 122
3.4.1.2.2 共変量 ... 123
3.4.1.3 ER 解析 ... 124
3.4.1.3.1 データのソース ... 124
3.4.1.4 曝露量パラメータ ... 125
3.4.1.5 ER 解析での共変量 ... 125
3.4.1.6 母集団 PK モデリング ... 126
3.4.1.6.1 既存のダニコパンの母集団 PK モデル ... 126
3.4.1.6.2 モデルのアップデート ... 127
3.4.1.6.3 モデルの診断 ... 127
3.4.1.6.4 モデルの評価 ... 127
3.4.1.6.5 モデルの適用 ... 127
3.4.2 母集団 PK 最終モデル ... 128
3.4.2.1 母集団 PK モデル ... 128
3.4.2.2 最終モデルでのポストホック推定による部分集団における定常状態でのダニコパンの曝露量 ... 133
3.4.3 APH の PK/PD 解析 ... 135
3.4.3.1 探索的解析 ... 135
3.4.3.2 APH についての基本モデル ... 136
3.4.3.3 共変量の影響 ... 138
3.4.3.4 APH の最終モデル ... 139
3.4.3.5 PK/PD モデルによる APH のシミュレーション ... 141
3.4.4 ER 解析の結果 ... 142
3.4.4.1 有効性に関する ER 解析 ... 142
3.4.4.1.1 有効性／PD のエンドポイント ... 143
3.4.4.1.2 Week 12 のヘモグロビン（Hgb）濃度のベースラインからの変化量 ... 143
3.4.4.1.3 Week 12 で Hgb 濃度が 2 g/dL 以上増加した患者の割合 ... 145
3.4.4.1.4 Week 12 での輸血回避 ... 147
3.4.4.1.5 Week 12 での LDH 濃度のベースラインからの変化量 ... 149
3.4.4.2 安全性に関する ER 解析 ... 149
3.4.4.3 ER 解析の要約 ... 151
3.5 内因性及び外因性要因の影響 ... 152

3.5.1 腎機能障害の影響 152
3.5.2 肝機能障害の影響 152
3.5.3 年齢、体重又は性別の影響 152
3.5.4 民族の影響 152
3.5.5 食事の影響 154
3.5.6 併用薬の影響：薬物相互作用 154
3.6 用量・用法 155
4 特別な試験 158
5 付録 159
6 参考文献 171

LIST OF TABLES

Table 1: ダニコパンの PNH 開発プログラムでの臨床薬理試験の要約 19
Table 2: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-001 試験） 23
Table 3: 健康成人被験者でのダニコパンの PK パラメータの要約統計量（ACH471-001 試験） 25
Table 4: 健康成人被験者での用量比例性評価のための PK パラメータの幾何平均値（ACH471-001 試験） 26
Table 5: 健康成人被験者でのパワーモデルを用いた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の用量比例性の評価（Study ACH471-001 試験） 27
Table 6: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-002 試験） 30
Table 7: 健康成人被験者でのダニコパンの PK パラメータの要約統計量（ACH471-002 試験） 34
Table 8: 健康成人被験者での Day 7 及び Day 14 の C_{max} の累積係数（ACH471-002 試験） 36
Table 9: 健康成人被験者での Day 7 及び Day 14 の AUC_{tau} の累積係数（ACH471-002 試験） 36
Table 10: 健康成人被験者でのダニコパンの用量比例性評価のための PK パラメータの幾何平均値（ACH471-002 試験） 37
Table 11: 健康成人被験者でのダニコパンの PK パラメータの用量比例性（パワーモデル）の評価（ACH471-002 試験） 37
Table 12: 投与及び検体採取スケジュール（ALXN2040-HV-101 試験） 43
Table 13: 日本人及び外国人の PK パラメータの比較: 平均値（ALXN2040-HV-101 試験、ACH471-016 試験） 46
Table 14: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-010 試験） 48
Table 15: 健康成人被験者にミダゾラムを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときのミダゾラムの PK パラメータの要約（ACH471-010 試験） 49
Table 16: 健康成人被験者にミダゾラムを単剤投与したときとダニコパンと併用投与したときの PK パラメータの統計学的比較（ACH471-010 試験） 50
Table 17: 健康成人被験者にフェキソフェナジンを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときのフェキソフェナジンの PK パラメータの要約（ACH471-010 試験） 51
Table 18: 健康成人被験者にフェキソフェナジンを単剤投与したときとダニコパンと併用投与したときの PK パラメータの統計学的比較（ACH471-010 試験） 51
Table 19: 健康成人被験者に MMF を単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの MPA の PK パラメータの要約（ACH471-010 試験） 53
Table 20: 健康成人被験者に MMF を単剤投与したときとダニコパンと併用投与したときの MPA の PK パラメータの統計学的比較（ACH471-010 試験） 53
Table 21: 健康成人被験者に MMF を単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの MPAG の PK パラメータの要約（ACH471-010 試験） 54
Table 22: 健康成人被験者に MMF を単剤投与したときとダニコパンと併用投与したと

きの MPAG の PK パラメータの統計学的比較（ACH471-010 試験）.....54
Table 23: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-014 試験）.....56
Table 24: 健康成人被験者にシクロスポリンを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの全血中 PK パラメータの要約（ACH471-014 試験）.....58
Table 25: 健康成人被験者にシクロスポリンを単剤投与したときとダニコパンと併用投与したときの全血中 PK パラメータの統計学的比較（ACH471-014 試験）.....58
Table 26: 健康成人被験者にタクロリムスを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときのタクロリムスの全血中 PK パラメータの要約（ACH471-014 試験）.....59
Table 27: 健康成人被験者にタクロリムスを単剤投与したときとダニコパンと併用投与したときの全血中 PK パラメータの統計学的比較（ACH471-014 試験）.....59
Table 28: 健康成人被験者にオメプラゾールを単剤又はダニコパンと併用投与したときのオメプラゾールの PK パラメータの要約（ACH471-014 試験）.....61
Table 29: 健康成人被験者にオメプラゾールを単剤投与したときとダニコパンと併用投与したときのオメプラゾールの PK パラメータの統計学的比較（ACH471-014 試験）.....61
Table 30: 健康成人被験者にオメプラゾールを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの 5-水酸化オメプラゾールの PK パラメータの要約（ACH471-014 試験）.....62
Table 31: 健康成人被験者にオメプラゾールを単剤投与したときとダニコパンと併用投与したときの 5-水酸化オメプラゾールの PK パラメータの統計学的比較（ACH471-014 試験）.....62
Table 32: 健康成人被験者にダニコパンを単剤投与、炭酸カルシウムと併用投与、水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／シメチコンと併用投与又はオメプラゾールと併用投与したときのダニコパンの血漿中 PK パラメータの要約（ACH471-014 試験）.....64
Table 33: 健康成人被験者にダニコパンを単剤投与したときと炭酸カルシウムと併用投与したときのダニコパンの PK パラメータの統計学的比較（ACH471-014 試験）.....65
Table 34: 健康成人被験者にダニコパンを単剤投与したときと水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／シメチコンと併用投与したときのダニコパンの PK パラメータの統計学的比較（ACH471-014 試験）.....65
Table 35: 健康成人被験者にダニコパンを単剤投与したときとオメプラゾールと併用投与したときのダニコパンの PK パラメータの統計学的比較（ACH471-014 試験）.....65
Table 36: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-017 試験）.....67
Table 37: 健康成人被験者にワルファリンを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの R-ワルファリンの PK パラメータの要約（ACH471-017 試験）.....69
Table 38: 健康成人被験者にワルファリンを単剤投与したときとダニコパンと併用投与したときの R-ワルファリンの PK パラメータの統計学的比較（ACH471-017 試験）.....70
Table 39: 健康成人被験者にワルファリンを単剤投与又はダニコパンと併用投与したと

きの S-ワルファリンの PK パラメータの要約（ACH471-017 試験）.....71
Table 40: 健康成人被験者にワルファリンを単剤投与したときとダニコパンと併用投与したときの S-ワルファリンの PK パラメータの統計学的比較（ACH471-017 試験）.....71
Table 41: 健康成人被験者にブプロピオンを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときのブプロピオンの PK パラメータの要約（ACH471-017 試験）.....72
Table 42: 健康成人被験者にブプロピオンを単剤投与したときとダニコパンと併用投与したときのブプロピオンの PK パラメータの統計学的比較（ACH471-017 試験）.....73
Table 43: 健康成人被験者にブプロピオンを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの水酸化ブプロピオンの PK パラメータの要約（ACH471-017 試験）.....74
Table 44: 健康成人被験者にブプロピオンを単剤投与したときとダニコパンと併用投与したときの水酸化ブプロピオンの PK パラメータの統計学的比較（ACH471-017 試験）.....74
Table 45: 健康成人被験者に EE/NET を単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの EE の PK パラメータの要約（ACH471-017 試験）.....75
Table 46: 健康成人被験者に EE/NET を単剤投与したときとダニコパンと併用投与したときの EE の PK パラメータの統計学的比較（ACH471-017 試験）.....76
Table 47: 健康成人被験者に EE/NET を単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの NET の PK パラメータの要約（ACH471-017 試験）.....77
Table 48: 健康成人被験者に EE/NET を単剤投与したときとダニコパンと併用投与したときの NET の PK パラメータの統計学的比較（ACH471-017 試験）.....77
Table 49: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-009 試験）.....78
Table 50: 正常な腎機能又は重度の RI を有する被験者でのダニコパンの血漿中 PK パラメータの要約（ACH471-009 試験）.....80
Table 51: 正常な腎機能又は重度の RI を有する被験者でのダニコパンの尿中 PK パラメータの要約（ACH471-009 試験）.....80
Table 52: 重度の RI がダニコパンの PK パラメータに及ぼす影響の統計学的比較（ACH471-009 試験）.....81
Table 53: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-012 試験）.....83
Table 54: 健康被験者又は中等度の肝機能障害を有する被験者にダニコパン 200 mg を食後に単回経口投与したときの PK パラメータの要約（ACH471-012 試験）.....84
Table 55: 健康被験者又は中等度の肝機能障害を有する被験者にダニコパン 200 mg を食後に単回経口投与したときの PK パラメータの統計学的比較（ACH471-012 試験）.....85
Table 56: 投与及び検体採取のスケジュール（ACH471-016 試験）.....85
Table 57: 高齢健康被験者にダニコパン 200 mg を単回経口投与したときの PK パラメータの要約（ACH471-016 試験）.....87
Table 58: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-013 試験）.....88
Table 59: 各用量及び各時点における ddQTcF の 90% CI 上限値.....89
Table 60: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-005 試験）.....92

Table 61: ダニコパンの血漿中濃度、並びに総放射能の血漿中及び全血中濃度の PK パラメータの要約（ACH471-005 試験）.....94
Table 62: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-100 試験）.....96
Table 63: ダニコパンの PK パラメータの要約（ACH471-100 試験）.....99
Table 64: ダニコパン投与患者での主要な薬力学的パラメータの要約（ACH471-100 試験）.....100
Table 65: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-103 試験）.....101
Table 66: 補体に関連したバイオマーカーのベースライン値及び来院時でのベースラインからの変化量（FAS）（ACH471-103 試験）.....104
Table 67: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-101 試験）.....105
Table 68: Week 12 でのダニコパンの PK パラメータ（modified ITT）（ACH471-101 試験）.....107
Table 69: 補体に関連したバイオマーカーのベースライン値、並びに Week 4、Week 12 及び Week 24 でのベースラインからの変化量（modified ITT）（ACH471-101 試験）.....108
Table 70: 投与及び検体採取スケジュール（ALXN2040-PNH-301 試験）.....111
Table 71: 日本人、外国人及び全体集団のダニコパンの血漿中濃度（ng/mL）：ダニコパン群（ALXN2040-PNH-301 試験）.....112
Table 72: 日本人、外国人及び全体集団のダニコパンの血漿中濃度（ng/mL）の推移：プラセボ群（ALXN2040-PNH-301 試験）.....113
Table 73: 日本人、外国人及び全体集団の APH（%）：ダニコパン群（ALXN2040-PNH-301 試験）.....115
Table 74: 日本人、外国人及び全体集団の APH（%）：プラセボ群（ALXN2040-PNH-301 試験）.....116
Table 75: ダニコパン 200 mg を LFC 製剤又は錠剤で単回投与したときの PK パラメータの比較（ACH471-001 試験、ALXN2040-HV-101 試験）.....118
Table 76: 母集団 PK 解析のデータセットに含まれる、試験別の被験者数及び検体数の概要.....121
Table 77: 検討した共変量と PK パラメータの関係性.....122
Table 78: APH の測定値数及び被験者数.....123
Table 79: APH の PK/PD 解析データセットのベースラインでの連続変数の共変量.....123
Table 80: APH の PK/PD 解析データセットのベースラインでのカテゴリカルな共変量.....124
Table 81: 有効性に関する ER 解析で検討した共変量.....125
Table 82: 安全性に関する ER 解析で検討した共変量.....126
Table 83: 母集団 PK 最終モデルでの母集団パラメータの推定値.....129
Table 84: 定常状態でのダニコパンの曝露量に及ぼす共変量及び用量の影響.....132
Table 85: ポストホック推定による定常状態のダニコパンの体重区分別の曝露量（ALXN2040-PNH-301 試験）.....134
Table 86: 体重区分別の PK パラメータのポストホック推定値（ALXN2040-PNH-301 試験）.....134
Table 87: APH についての母集団基本モデルでのパラメータ推定値.....137

Table 88: APH に関する最終モデルでの母集団パラメータの推定値 139
Table 89: PNH 患者でのダニコパンによる APH 阻害作用の IC_{50} 及び IC_{90} の推定値（ALXN2040-PNH-301 試験） 141
Table 90: ダニコパンを 150 mg tid 及び 200 mg tid で投与したときの定常状態での PK 及び APH のパラメータ予測値（ALXN2040-PNH-301 試験） 142
Table 91: 有効性解析対象集団での Week 12 までの曝露量の要約（ALXN2040-PNH-301 試験） 143
Table 92: Week 12 での Hgb 濃度のベースラインからの変化のパラメータ値（ALXN2040-PNH-301 試験） 144
Table 93: Week 12 の評価前の用量別の Week 12 の Hgb 濃度のベースラインからの変化のパラメータ値（ALXN2040-PNH-301 試験） 145
Table 94: ダニコパン曝露量の四分位別での Week 12 までに Hgb 濃度が 2 g/dL 以上増加した患者数（割合）（ALXN2040-PNH-301 試験） 147
Table 95: ダニコパン曝露量の四分位別及び Week 12 の評価前の用量別での輸血回避の結果（ALXN2040-PNH-301 試験） 148
Table 96: ダニコパン及びプラセボ投与コホート別の有害事象（ALXN2040-PNH-301 試験） 149
Table 97: $AUC_{24h,ss}$ の四分位別の 5%以上の患者で発現した有害事象（ALXN2040-PNH-301 試験） 150
Table 98: $C_{max,ss}$ の四分位別の 5%以上の患者で発現した有害事象（ALXN2040-PNH-301 試験） 150

LIST OF FIGURES

Figure 1: 健康成人被験者での各コホートの投与 24 時間後までのダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-001 試験） 24
Figure 2: 健康成人被験者での各コホートの AP 活性（ベースラインに対する%）の中央値の推移（ACH471-001 試験） 28
Figure 3: 健康成人被験者での各用量群の血漿中 Bb 濃度の中央値の推移（ACH471-001 試験) 29
Figure 4: 健康成人被験者の各投与グループのダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-002 試験） 32
Figure 5: 各コホートの健康成人被験者の APW（ベースラインに対する%）（平均値）の推移（ACH471-002 試験） 38
Figure 6: 各コホートの健康成人被験者での血漿中 Bb 濃度（平均値）の推移（ACH471-002 試験） 40
Figure 7: ダニコパンの血漿中濃度 vs AP 活性（ACH471-002 試験） 42
Figure 8: 日本人及び外国人の空腹時又は食後投与時の AUC_{0-t} の平均値（±SD）（ALXN2040-HV-101 試験、ACH471-016 試験） 44
Figure 9: 日本人及び外国人の空腹時又は食後投与時の AUC_{0-inf} の平均値（±SD）

（ALXN2040-HV-101 試験、ACH471-016 試験）.....44
Figure 10: 日本人及び外国人の空腹時又は食後投与時の C_{max} の平均値（±SD）（ALXN2040-HV-101 試験、ACH471-016 試験）.....45
Figure 11: 日本人及び外国人の空腹時又は食後投与時の T_{max} の中央値（±SD）（ALXN2040-HV-101 試験、ACH471-016 試験）.....45
Figure 12: 日本人及び外国人の空腹時又は食後投与時の $t_{1/2}$ の平均値（±SD）（ALXN2040-HV-101 試験、ACH471-016 試験）.....46
Figure 13: 健康成人被験者にミダゾラムを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの血漿中ミダゾラム濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-010 試験）.....49
Figure 14: 健康成人被験者にフェキソフェナジンを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの血漿中フェキソフェナジン濃度の推移（片対数表示）（ACH471-010 試験）.....51
Figure 15: 健康成人被験者に MMF を単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの血漿中 MPA 濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-010 試験）.....52
Figure 16: 健康成人被験者に MMF を単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの血漿中 MPAG 濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-010 試験）.....54
Figure 17: 健康成人被験者にシクロスポリンを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの全血中シクロスポリン濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-014 試験）.....57
Figure 18: 健康成人被験者にタクロリムスを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの全血中タクロリムス濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-014 試験）.....59
Figure 19: 健康成人被験者にオメプラゾールを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの血漿中オメプラゾール濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-014 試験）.....60
Figure 20: 健康成人被験者にオメプラゾールを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの血漿中 5-水酸化オメプラゾール濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-014 試験）.....62
Figure 21: 健康成人被験者にダニコパンを単剤投与、炭酸カルシウムと併用投与、水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／シメチコンと併用投与又はオメプラゾールと併用投与したときのダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-014 試験）.....64
Figure 22: 健康成人被験者にワルファリンを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの血漿中 R-ワルファリン濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-017 試験）.....69
Figure 23: 健康成人被験者にワルファリンを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの血漿中 S-ワルファリン濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-017 試験）.....70
Figure 24: 健康成人被験者にブプロピオンを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの血漿中ブプロピオン濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-017 試

験）.....72
Figure 25: 健康成人被験者にブプロピオンを単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの血漿中水酸化ブプロピオン濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-017 試験）.....73
Figure 26: 健康成人被験者に EE/NET を単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの血漿中 EE 濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-017 試験）.....75
Figure 27: 健康成人被験者に EE/NET を単剤投与又はダニコパンと併用投与したときの血漿中 NET 濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-017 試験）.....76
Figure 28: 正常な腎機能又は重度の RI を有する被験者でのダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-009 試験）.....80
Figure 29: 健康被験者又は中等度の肝機能障害を有する被験者でのダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-012 試験）.....84
Figure 30: 若年及び高齢健康成人被験者にダニコパンを食後投与したときの血漿中濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-016 試験）.....87
Figure 31: ddQTcF のモデル推定値 vs ダニコパンの血漿中濃度（ACH471-013 試験）.....90
Figure 32: ダニコパンの血漿中濃度の各四分位での ddQTcF の実測値とモデル推定値の重ね合わせ（ACH471-013 試験）.....91
Figure 33: ダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移（Panel A）、並びに総放射能の血漿中及び全血中濃度（平均値）の推移（Panel B）（ACH471-005 試験）.....93
Figure 34: 尿中及び糞便中に回収された投与放射能の累積回収率（平均値）の推移（ACH471-005 試験）.....95
Figure 35: 用量及び日別のダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-100 試験）.....97
Figure 36: 来院時のダニコパンの血漿中トラフ濃度の平均値（SD）の推移（FAS）（ACH471-103 試験）.....102
Figure 37: Week 12 でのダニコパンの血漿中濃度の推移（modified ITT）（ACH471-101 試験）.....106
Figure 38: 全体集団のダニコパンの血漿中トラフ濃度（ng/mL）の平均値の推移（ALXN2040-PNH-301 試験）.....112
Figure 39: 全体集団の APH（%）の平均値の推移（ALXN2040-PNH-301 試験）.....115
Figure 40: 母集団 PK 最終モデルの Goodness-of-Fit プロット（ALXN2040-PNH-301 試験）.....130
Figure 41: 母集団 PK 最終モデルでの pcVPC（ALXN2040-PNH-301 試験）.....131
Figure 42: 定常状態でのダニコパン曝露量に及ぼす共変量及び用量の影響.....132
Figure 43: ALXN2040-PNH-301 試験でのポストホック推定による定常状態のダニコパンの体重区分別の曝露量の箱ひげ図.....133
Figure 44: APH vs ダニコパンの血漿中濃度の実測値（ALXN2040-PNH-301 試験）.....135
Figure 45: ベースラインの APH の分布のヒストグラム（ALXN2040-PNH-301 試験）.....136
Figure 46: C5 阻害薬の基礎治療及び Week 12 のダニコパンの用量で層別化した APH vs ダニコパンの血漿中濃度の実測値（ALXN2040-PNH-301 試験）.....136
Figure 47: APH についての基本モデルの Goodness-of-Fit プロット（ALXN2040-PNH-301

試験）.....138
Figure 48: APH 最終モデルの Goodness-of-Fit プロット（ALXN2040-PNH-301 試験）.....140
Figure 49: APH 最終モデルでの pcVPC（ALXN2040-PNH-301 試験）.....141
Figure 50: ダニコパンを 150 mg tid 及び 200 mg tid で投与したときの定常状態での PK 及び APH のシミュレーション（ALXN2040-PNH-301 試験）.....142
Figure 51: Week 12 での Hgb 濃度のベースラインからの変化量及びダニコパンの曝露量との関係性（ALXN2040-PNH-301 試験）.....144
Figure 52: Week 12 の評価前の用量で層別化した Week 12 の Hgb 濃度のベースラインからの変化量とダニコパン曝露量との関係性（ALXN2040-PNH-301 試験）.....145
Figure 53: Hgb 濃度の変化量（2 g/dL 以上の増加の有無）別のダニコパン曝露量の箱ひげ図（ALXN2040-PNH-301 試験）.....146
Figure 54: Hgb 濃度の変化量（2 g/dL 以上の増加の有無）別及び Week 12 評価前の用量別にしたダニコパン曝露量の箱ひげ図（ALXN2040-PNH-301 試験）.....147
Figure 55: 輸血回避の有無で層別化したダニコパン曝露量の箱ひげ図（ALXN2040-PNH-301 試験）.....148
Figure 56: 日本人及び外国人患者の初回投与後からのダニコパンの血漿中濃度の個別推移（ALXN2040-PNH-301 試験）.....153
Figure 57: 日本人及び外国人の各回投与後からのダニコパンの血漿中濃度の個別推移（ALXN2040-PNH-301 試験）.....154
Figure 58: ダニコパンを tid 投与したときの定常状態での PK 及び AP 活性のシミュレーション結果（Pop-PK/PD Report PMX-0025）.....156

LIST OF APPENDICES

Appendix 1: 試験別及びコホート別の PK パラメータ.....160
Appendix 2: 臨床試験で投与した製剤のバッチ情報.....165
Appendix 3: 臨床薬理及び QT/QTc 評価に関する要約.....168

略語一覧表

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝、排泄
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	alternative pathway	補体第二経路
APH	alternative pathway (hemolysis assay)	補体第二経路（溶血法）、又はその活性
APW	alternative pathway (Wieslab assay)	補体第二経路（Wieslab 法）、又はその活性
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 concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUC_{0-8}	area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours	時間 0 から投与 8 時間後までの濃度時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
$AUC_{24h, ss}$	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours at steady state	定常状態に達した後の時間 0 から 24 時間後までの濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the concentration-time curve from time 0 to time t	時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the concentration-time curve from time of administration to the end of the dosing interval	定常状態に達した後の一投与間隔（tau）内の濃度時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
Bb	Bb fragment of complement factor B	補体 B 因子の Bb フラグメント
BCRP	breast cancer resistance protein	-
bid	2 times a day	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BLQ	below the limit of quantification	定量下限値未満
BTH	breakthrough hemolysis	ブレイクスルー溶血
C3	complement component 3	補体 C3
C5	complement component 5	補体 C5
C_{avg}	average observed concentration	平均血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
CL/F	apparent oral drug clearance	経口クリアランス
CL_{ss}/F	apparent oral drug clearance at steady state	定常状態での経口クリアランス

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum observed concentration at steady state	定常状態での最高血漿中濃度
C_{min}	minimal observed concentration	血漿中最小濃度
CP	classical pathway	補体古典経路
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度（投与間隔の最後での濃度）
$C_{trough, ss}$	concentration at the end of the dosing interval at steady state	定常状態でのトラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CWRES	conditional weighted residuals	条件付き重み付け残差
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D1	duration of zero order release	0 次速度放出時間
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
ddQTcF	placebo-corrected dQTcF	プラセボで補正した dQTcF
dQTcF	change from baseline in QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
EC_{50}	danicopan concentration that produces 50% of maximum effect danicopan produces	最大反応の 50%の効果を生じるダニコパン濃度
EE	ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ER	exposure-response	曝露量 - 反応
EVH	extravascular hemolysis	血管外溶血
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FB	complement factor B	補体 B 因子
FD	complement factor D	補体 D 因子
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GoF	goodness-of-fit	-
Hgb	hemoglobin	ヘモグロビン
IC_{50}	danicopan concentration that produces half of maximum inhibition	50%阻害するダニコパン濃度
IC_{90}	danicopan concentration that produces 90% of maximal inhibition	90%阻害するダニコパン濃度
IIV	inter-individual variability	個体間変動
IPRED	individual prediction	個別予測値
IVH	intravascular hemolysis	血管内溶血

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
K_a	absorption rate constant	吸収速度定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LFC	liquid-filled capsule	液体充填カプセル
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限値
LTE	Long-Term Extension	長期継続（投与）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MAD	multiple ascending dose	反復漸増投与
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MPA	mycophenolic acid	ミコフェノール酸
MPAG	mycophenolic acid glucuronide	ミコフェノール酸グルクロニド
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
NET	norethindrone	ノルエチステロン
OATP	organic anion transporting polypeptide	-
OC	oral contraceptive	経口避妊薬
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check	予測値で補正した視覚的事後予測性能評価
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学的作用
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
Pop-PK	population pharmacokinetic(s)	母集団 PK
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PRED	population prediction	母集団予測値
Q/F	apparent inter-compartment clearance	コンパートメント間のみかけのクリアランス
qd	once a day	1 日 1 回
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
RI	renal impairment	腎機能障害
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SAD	single ascending dose	単回漸増投与
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	消失半減期
tid	3 times a day	1 日 3 回
T_{max}	time taken to reach maximum observed concentration	最高血漿中濃度到達時間
TP1	Treatment Period 1	-

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
TP2	Treatment Period 2	-
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyl transferase	ウリジン 5' - ジホスホグルクロノシルトランスフェラーゼ
Vc/F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントのみかけの分布容積
Vp/F	apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントのみかけの分布容積
vs	versus	-
V_z/F	apparent volume of distribution	経口投与時の終末相のみかけの分布容積

2.7.2 臨床薬理の概要

1 背景及び概観

1.1 背景

ダニコパンは、補体 D 因子（FD）阻害薬であり、補体第二経路（AP）の FD のセリンプロテアーゼ活性を阻害し、補体 C3（C3）フラグメントのオプソニン化による血管外溶血（EVH）を抑制する。したがって、補体 C5（C5）阻害薬にダニコパンを追加投与することによって、終末補体と近位補体の両方を阻害することができ、血管内溶血（IVH）の迅速かつ持続的な管理、生命を脅かす血栓症の発現予防のみならず、EVH 症状（ヘモグロビン［Hgb］濃度の低下、網状赤血球数の増加、疲労、QOL の低下、頻回輸血）の改善も期待できることから、ダニコパンは IVH 制御下で EVH を管理できる唯一の治療選択肢になり得ると考えられる。

1.2 臨床薬理の概要

ダニコパンの臨床薬理プログラムの目的を以下に示す。

- 臨床用量を超えた用量までの単回漸増投与（SAD）試験及び反復漸増投与（MAD）試験での薬物動態（PK）及び薬力学的作用（PD）を含む臨床薬理パッケージで重要となる特性を明らかにする。
- ^{14}C-ダニコパンを用いた吸収、分布、代謝、排泄（ADME）試験及び MAD 試験の高用量コホートで、ダニコパンの ADME を評価する。
- ダニコパンの PK 及び PD に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を明らかにする。
- ダニコパンと併用薬の間の薬物相互作用（DDI）を評価する。
- ダニコパンの治療域濃度及び治療域を超えた濃度での補正した QT（QTc）間隔延長に及ぼす影響を評価する。
- モデリング＆シミュレーション解析により、治療用量の決定を裏付ける。

1.2.1 臨床薬理を検討した試験

本臨床薬理の解析には、ラブリズマブ又はエクリズマブが投与されている発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者にダニコパンを追加投与する第 3 相試験（ALXN2040-PNH-301 試験）、エクリズマブが投与されている PNH 患者にダニコパンを追加投与する第 2 相試験（ACH471-101 試験）、PNH 患者にダニコパンを単剤投与する 2 つの第 2 相試験（ACH471-100 試験及びその長期継続投与試験である ACH471-103 試験）、健康被験者を対象とした第 1 相試験の 14 試験（完了）のデータを用いた（個々の試験結果は 2 項に、全試験を通しての結果は 3 項に記載した）。
これらの試験の要約及びデータ収集期間を Table 1 に示す。

試験別及びコホート別の PK パラメータの要約を Appendix 1、臨床試験で投与した製剤のバッチ情報を Appendix 2、臨床薬理及び QT/QTc 評価に関する要約を Appendix 3 に示す。

Table 1: ダニコパンの PNH 開発プログラムでの臨床薬理試験の要約

Study Identifier (Population)	Study Description	Number of Participants	Included in Pop-PK Analyses?	Dosing Duration[a]
ACH471-001 (Healthy adult participants)	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center SAD study to assess the safety, tolerability and PK of danicopan and to evaluate the relationship between danicopan PK and inhibition of AP activity (PK/PD).	Total: 44 Danicopan: 30 Placebo: 14	Yes	Single-dose
ACH471-002 (Healthy adult participants)	Phase 1, randomized, double-blind (participant and Investigator blind, Sponsor open), placebo-controlled, single-center MAD study to assess safety, tolerability, PK, and PD of danicopan.	Total: 45 Danicopan: 31 Placebo: 14	Yes	Cohorts 1 - 3: 14-day dosing period Cohort 4: 7-day dosing period
ACH471-005 (Healthy adult male participants)	A Phase 1, open-label, single-center ADME study following a single 150 mg oral dose of ^{14}C-danicopan containing approximately 100 µCi of ^{14}C.	Total: 8 Danicopan: 8	No[b]	Single-dose
ACH471-006 (Healthy adult participants)	A Phase 1, open-label, randomized, 3-period crossover study to determine the relative bioavailability, PK and safety of danicopan after administration of a tablet or softgel capsule versus a LFC in fasting and fed states.	Total: 26	Yes	Single-dose
ACH471-009 (Healthy adult participants and participants with severe renal impairment)	A Phase 1, open-label, nonrandomized, multi-center, single-dose, parallel group study to evaluate the effect of renal impairment on safety, tolerability, and PK of danicopan.	Total: 16 Severe renal impairment: 8 Normal renal function: 8	Yes	Single-dose
ACH471-010 (Healthy adult participants)	A Phase 1, open-label, single center, 3-part, fixed-sequence, 2-treatment, study to determine the potential drug interaction, safety, and tolerability between danicopan and midazolam, fexofenadine, and MMF.	Total: 35 Danicopan + midazolam: 11 Danicopan + fexofenadine: 12 Danicopan + MMF: 12	Yes	Cohort 1: up to 4-day dosing period Cohort 2: up to 6-day dosing period Cohort 3: up to 6-day dosing period
ACH471-011 (Healthy adult participants)	A Phase 1, single-center, open-label, single-dose, non-randomized, fixed sequence study to evaluate the PK profile, safety, and tolerability of danicopan following administration of modified release prototype formulations.	Total: 14	No[c]	Single-dose
ACH471-012 (Healthy adult participants and participants with moderate hepatic impairment)	A Phase 1, 2-part, open-label, multicenter, single-dose, parallel group study to determine the effect of hepatic impairment on the safety, tolerability, PK, and PD of danicopan.	Total: 16 Moderate hepatic impairment: 8 Normal hepatic function: 8	Yes	Single-dose
ACH471-013 (Healthy adult participants)	A Phase 1 single ascending dose, randomized, double-blind, double dummy, placebo- and positive controlled, 2-arm, parallel study to evaluate the effect of danicopan on the QT interval.	Total: 33	Yes	Single-dose

Study Identifier (Population)	Study Description	Number of Participants	Included in Pop-PK Analyses?	Dosing Duration[a]
ACH471-014 (Healthy adult participants)	A Phase 1, 3-part (conducted concurrently), open-label, fixed-sequence, 2-period study to evaluate the potential drug interaction, and safety and tolerability between danicopan and cyclosporine, tacrolimus, antacids, and omeprazole.	Total: 72 Danicopan + cyclosporine: 14 Danicopan + tacrolimus: 28 Danicopan + antacids/omeprazole: 30	Yes	Cohort 1: up to 7-day dosing period Cohort 2: up to 10-day dosing period Cohort 3: up to 8-day dosing period
ACH471-016 (Healthy young adult participants and healthy elderly participants)	A Phase 1 open-label, 2-part study to evaluate the effect of food and age on the PK, safety, and tolerability of danicopan. Part 1 was a randomized, 2-sequence, 2-period crossover, single-dose definitive food-effect study, and Part 2 was a 1-period single-dose PK study.	Total: 25 Part 1: 18 Part 2: 7	Yes	Single-dose
ACH471-017 (Healthy adult participants)	A Phase 1, 3-part, open-label, fixed-sequence, 2-period study to evaluate the potential drug interaction, and safety and tolerability between danicopan and warfarin, bupropion, and ethinyl estradiol/ norethindrone (oral contraceptive).	Total: 52 Danicopan + warfarin: 12 Danicopan + bupropion: 16 Danicopan + ethinyl estradiol/norethindrone: 24	Yes	Cohort 1: up to 11-day dosing period Cohort 2: up to 8-day dosing period Cohort 3: up to 8-day dosing period
ALXN2040-HV-101 (Healthy adult participants of Japanese descent)	A Phase 1, open-label, randomized, single-dose, 3-period, three-treatment crossover study of danicopan to determine the safety, tolerability, and PK of danicopan after administration as an oral tablet in healthy participants of Japanese descent.	Total: 9	Yes	Single-dose
ALXN2040-HV-119 (Healthy adult participants)	A Phase 1, 2-part, open-label, randomized, single-dose, 3-sequence, 3-period crossover, relative bioavailability, and food-effect study.	Total: 24	No[c]	Single-dose
ACH471-100 (Untreated participants with PNH)	A Phase 2 open-label, multicenter, proof of concept, multiple-dose monotherapy study to assess the efficacy, safety and tolerability, PK, and PD of danicopan.	Total: 10	Yes	Part 1: 28-day dosing period Part 2: additional 56-day dosing period
ACH471-103 (Participants with PNH who completed Study ACH471-100)	A Phase 2 open-label, single-arm extension study to evaluate the efficacy and safety during long-term treatment with danicopan.	Total: 8	No[d]	Long-term treatment
ACH471-101 (Participants with PNH who have an inadequate response to eculizumab monotherapy)	A Phase 2 multicenter, open-label, multiple-dose study to assess the efficacy, safety, and PK of danicopan as add-on treatment to eculizumab	Total: 12 (ongoing study)	Yes	Primary Evaluation Period: 24-week Long-term Extension Period: ongoing (≥ 3 years)

Study Identifier (Population)	Study Description	Number of Participants	Included in Pop-PK Analyses?	Dosing Duration[a]
ALXN2040-PNH-301 (Participants with PNH who have clinically evident extravascular hemolysis while on concurrent treatment with C5 inhibitor, ravulizumab or eculizumab)	A Phase 3 multicenter, double-blind, study to assess the efficacy, safety, PK, PD, and immunogenicity of danicopan as add-on treatment to a C5 inhibitor (ravulizumab or eculizumab)	Total: N = 73 randomized and treated PK Analysis Set: N = 71 (danicopan n = 48, placebo n = 23) PD Analysis Set: N = 73 (danicopan n = 49, placebo n = 24)	Yes	Primary Evaluation Period: 24-week Long-term Extension Period: ongoing (2 years)

[a] Shown are the maximum dosing durations per study/cohort. Detailed dosing information per treatment regimen is provided in Section 2.
[b] Not included because this is an ADME study.
[c] Not included because formulations not pursued were evaluated.
[d] Not included because long-term extension study.
Abbreviations: ADME = absorption, distribution, metabolism, excretion; AP = alternative pathway; C5 = complement component 5; LFC = liquid-filled capsule; MAD = multiple ascending dose; MMF = mycophenolate mofetil; N = number of participants; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SAD = single ascending dose

1.2.2 ダニコパンの薬理作用を特徴付けるエンドポイント

ダニコパンの臨床開発プログラムで評価する主要 PD エンドポイントは ex vivo の AP 活性及び補体 B 因子（FB）の Bb フラグメント（Bb）の血清中濃度であり、FD 及び C3 濃度、並びに補体古典経路（CP）活性は探索的バイオマーカーとして評価した。さらに、C5 阻害剤（ラブリズマブ又はエクリズマブ）で治療されている患者を対象としたピボタル試験、ALXN2040-PNH-301 では、血清中遊離型 C5 濃度も評価した。

ダニコパンの AP 活性に対する阻害作用は、ex vivo の AP 活性測定法で半定量的に測定した。臨床開発初期に実施した臨床試験では Wieslab アッセイで測定した AP 活性（APW）を用いたが、ピボタル試験の ALXN2040-PNH-301 試験では、C5 阻害薬（ラブリズマブ又はエクリズマブ）を併用しているため、溶血アッセイで測定した AP 活性（APH）を用いた。両アッセイ共に、健康ヒト血清に対する相対値を算出し、単位はパーセントで表示した。AP 活性が 90%以上阻害された場合又は残存する AP 活性が 10%未満となった場合に、AP 活性の完全な阻害とみなした。

1.2.3 曝露量 - 反応（ER）データの臨床薬理評価

ダニコパンの臨床開発プログラムは、1.2.1 項に記載した。ER 解析では、ダニコパン曝露量と Hgb 濃度、輸血回避、乳酸脱水素酵素（LDH）濃度及び安全性の解析を実施した。

1.2.4 ヒト生体試料を用いた薬物動態に関する試験の報告

該当なし。

1.2.5 非臨床試験

ダニコパンの薬理、PK、トキシコキネティクス及び毒性に関する非臨床試験の概要は M2.4 及び M2.6 に記載されている。

2　個々の試験結果の要約

本項では、健康被験者、PNH 患者及び特別な患者集団を対象としたダニコパンの PK 及び PD を評価する試験、並びに DDI、ADME 及び QT/QTc を評価する試験を記載した。

健康被験者を対象として製剤の検討を行った ACH471-006 試験、ACH471-011 試験及び ALXN2040-HV-119 試験は M2.7.1 に記載した。

2.1　薬物動態及び薬力学的作用を評価する試験

2.1.1　ACH471-001 試験

2.1.1.1　試験の目的と方法

ACH471-001 試験は、健康成人被験者を対象としたランダム化、二重盲検（被験者及び治験責任医師は盲検下、治験依頼者は非盲検）、SAD 試験で、ダニコパンの安全性、忍容性及び PK を評価し、ダニコパンの PK と AP 活性に対する阻害作用の関係（PK/PD）を検討する第 1 相試験である。本試験はニュージーランドで実施した。

本試験の PK 及び PD データを以下に記載した。食事の影響の検討結果は M2.7.1 に記載した。

ACH471-001 試験の投与及び検体採取のスケジュールを Table 2 に示す。本試験は、最長 42 日間のスクリーニング期間及びその後の単回経口投与で構成した。PK 検体は投与前及び投与 72 時間後まで採取した。最終の来院は Day 28 に設定した。

5 用量のコホート（SAD グループ）に 44 名の健康被験者を組み入れた。30 名はダニコパンを単回投与（コホート 4 は 2 回投与）するため、また、14 名は対応するプラセボを投与するために、次に示すとおり、ランダム化割付けを行った。

コホート 1：ダニコパン 200 mg（6 名）又はプラセボ（6 名）
コホート 2：ダニコパン 600 mg（6 名）又はプラセボ（2 名）
コホート 3：ダニコパン 1200 mg（6 名）又はプラセボ（2 名）
コホート 4：ダニコパン 2400 mg（6 名）又はプラセボ（2 名）
コホート 5：ダニコパン 1200 mg（6 名）又はプラセボ（2 名）

コホート 1～4 は空腹時に、コホート 5 は食後に投与した。

Table 2:　投与及び検体採取スケジュール（ACH471-001 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Danicopan dosage regimen	Cohort 1: 200 mg (1 dose, LFC), fasting Cohort 2: 600 mg (1 dose, LFC), fasting Cohort 3: 1200 mg (1 dose, LFC), fasting Cohort 4: 2400 mg (administered as 1200 mg LFC twice, 12 hours apart, ie, Hour 0 and Hour 12), fasting Cohort 5: 1200 mg (1 dose, LFC), fed
PK plasma (danicopan)	Cohorts 1 and 2: Time 0 (predose) and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 (D2), 48 (D3), 72 (D4), 144 (D7) hours postdose, and at ET visit Cohorts 3, 4, and 5: Time 0 (predose) and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 (D2), 48 (D3), 72 (D4) 144 (D7) hours postdose, and at ET visit
PK urine (danicopan)	Time 0 (predose) and 0 to 2, 2 to 4, 4 to 6, 6 to 12, and 12 to 24 hours postdose
PD (AP activity[a], serum; Bb, plasma)	Cohorts 1 and 2: Time 0 (predose) and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 (D2), 48 (D3), 72 (D4), 144 (D7) hours postdose, and at ET visit Cohorts 3, 4, and 5: Time 0 (predose) and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 (D2), 48 (D3), 72 (D4), 144 (D7) hours postdose, and at ET visit

[a] AP activity was measured using the AP Wieslab assay.
Abbreviations: AP = alternative pathway; Bb = Bb fragment of complement factor B; D = day; ET = early termination visit; LFC = liquid-filled capsule; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics
Source: ACH471-001 CSR Tables 3, 4, and 5

2.1.1.2 結果

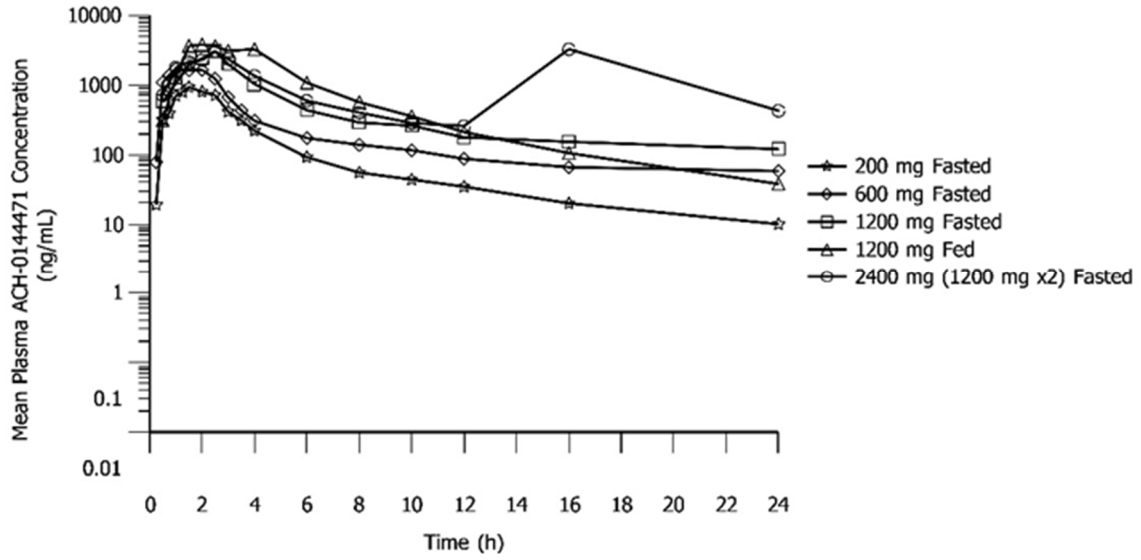
本試験では、ランダムにプラセボに割り付けた 1 名の被験者が女性であり、他のすべての被験者は男性であった。ダニコパン及びプラセボに割り付けた被験者は白人が多く、それぞれ 17 名／30 名（56.7%）及び 12 名／14 名（85.7%）であった。ダニコパンに割り付けた被験者の平均（標準偏差［SD］）年齢及び体重はそれぞれ 25.8（4.420）歳及び 76.48（11.140） kg であり、プラセボに割り付けた被験者ではそれぞれ 29.2（10.490）歳及び 74.75（10.770） kg であった（ACH471-001 試験　治験総括報告書［CSR］Table 14.1.1）。

2.1.1.2.1 薬物動態の結果

PK の評価には、ダニコパンを投与した 30 名の被験者から採取した血漿、血清及び尿検体を用いた。空腹時に投与したコホート（コホート 1～4、ダニコパンの用量は 200～2400 mg）では、最大の吸収は投与後 1.5～2.5 時間に認められた。コホート 1～3（200～1200 mg、空腹時投与）での単回投与後のダニコパンの血漿中濃度の増加は、用量比例的な増加よりも小さい傾向であった。空腹時に投与したときと比較して、食後にダニコパン 1200 mg を投与すると、ダニコパンの最高血漿中濃度（C_{max}）は高い傾向であった。

ダニコパンの血漿中濃度推移は、コホート 3（1200 mg を空腹時に単回投与）とコホート 4 の投与後最初の 12 時間（1200 mg を 2 回投与したうちの 1 回目は空腹時に投与）でほぼ一致していた。被験者別の血漿中濃度推移を片対数でプロットすると、血漿中濃度の低下は平行する直線となり、コホート 1～3（200～1200 mg）で空腹時に投与したとき及びコホート 5（1200 mg）で食後に投与したときのダニコパンの（終末相の）消失半減期（$t_{1/2}$）は一定であった。各コホートの投与 24 時間後までのダニコパンの血漿中濃度の推移を Figure 1 に示す。

Figure 1: 健康成人被験者での各コホートの投与 24 時間後までのダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-001 試験）



Note: For the 2400 mg fasting group (Cohort 4), 2 × single doses of 1200 mg were administered on Day 1 Hour 0 and Day 1 Hour 12.
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; h = hour(s)
Source: ACH471-001 CSR Figure 14.2.2-4

ダニコパンの C_{max} 及び血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）は、コホート 1～3（200～1200 mg）で用量依存的に増加した。ダニコパンの C_{max} の変動は小さく、幾何変動係数（%CV）はコホート 1 で 53%であったのを除いて、すべてのコホートで 21%～27%と類似した値であった。ダニコパンの AUC の変動は小さく、すべてのコホートで幾何%CV は 18%～31%と類似した値であった。最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 1.50～2.50 時間後であり、空腹時に投与した用量範囲（コホート 1～3）及び 1200 mg を食後投与したコホート 5 で類似した値であった。

空腹時に単回投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は 6.98～9.86 時間であった。ダニコパンの腎排泄はほとんどなく、空腹時に単回投与したときの尿中排泄率は 0.46～0.81%であった。腎クリアランス（CL_R）は 0.49～0.61 L/h であり、糸球体濾過量（GFR）より小さく、すべてのコホートで類似した値であった。

ダニコパン 1200 mg を食後に投与したときの C_{max} 及び AUC の平均値、並びにダニコパンの尿中排泄率は、空腹時に投与したときと比較して、高い傾向が認められた。PK パラメータの要約統計量を Table 3 に示す。

Table 3: 健康成人被験者でのダニコパンの PK パラメータの要約統計量（ACH471-001 試験）

Parameter (unit)	Statistic	Danicopan				
		Cohort 1 200 mg Fasting (N = 6)	Cohort 2 600 mg Fasting (N = 6)	Cohort 3 1200 mg Fasting (N = 6)	Cohort 4[a,b] 2400 mg Fasting (N = 6)	Cohort 5 1200 mg Fed (N = 6)
T_{max} (h)	Median (Min, max)	1.50 (1.28, 2.50)	1.50 (1.00, 2.50)	2.50 (2.50, 2.50)	2.50 (1.50, 2.50)	1.75 (1.50, 4.00)
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	1059 (571.1)	2022 (380.2)	3068 (757.2)	3142 (793.0)	4897 (1295)
	Geo mean (Geo mean %CV)	950.3 (53)	1988 (21)	2985 (27)	3058 (26)	4753 (27)
$AUC_{0\text{-}24}$ (h × ng/mL)	Mean (SD)	2905 (859.2)	6187 (1141)	11430 (1947)	NA	18960 (3222)
	Geo mean (Geo mean %CV)	2797 (31)	6084 (21)	11280 (18)	NA	18700 (19)
$AUC_{0\text{-}last}$ (h × ng/mL)	Mean (SD)	3079 (866.5)	7059 (1383)	13150 (2257)	NA	19490 (3392)
	Geo mean (Geo mean %CV)	2973 (30)	6932 (22)	12980 (18)	NA	19200 (20)
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	9.862 (2.914)	8.565 (3.494)	6.977 (1.323)	7.682 (2.805)	6.803 (1.378)
	Geo mean (Geo mean %CV)	9.579 (25)	7.995 (43)	6.887 (17)	7.306 (35)	6.683 (21)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h × ng/mL)	Mean (SD)	3082 (866.8)	7082 (1381)	13160 (2258)	NA	19500 (3397)
	Geo mean (Geo mean %CV)	2976 (30)	6955 (22)	13000 (18)	NA	19210 (20)
V_z/F (L)	Mean (SD)	1010 (463.3)	1102 (544.5)	938.9 (221.2)	NA	619.9 (165.1)
	Geo mean (Geo mean %CV)	928.6 (47)	995.0 (53)	917.3 (24)	NA	602.2 (27)
CL/F (L/h)	Mean (SD)	69.67 (20.69)	88.06 (20.94)	93.53 (16.63)	NA	63.53 (13.78)
	Geo mean (Geo mean %CV)	67.19 (30)	86.27 (22)	92.32 (18)	NA	62.46 (20)

Parameter (unit)	Statistic	Danicopan				
		Cohort 1 200 mg Fasting (N = 6)	Cohort 2 600 mg Fasting (N = 6)	Cohort 3 1200 mg Fasting (N = 6)	Cohort 4[a,b] 2400 mg Fasting (N = 6)	Cohort 5 1200 mg Fed (N = 6)
AUC_{0-12} (h × ng/mL)	Mean (SD)	NA	NA	NA	11540 (3284)	NA
	Geo mean (Geo mean %CV)	NA	NA	NA	11140 (30)	NA
A_{eu} (mg)	Mean (SD)	1.619 (0.4076)	3.167 (0.7339)	5.492 (1.125)	NA	11.15 (2.714)
	Geo mean (Geo mean %CV)	1.576 (26)	3.089 (25)	5.387 (22)	NA	10.90 (23)
F_e (%)	Mean (SD)	0.8095 (0.2038)	0.5278 (0.1223)	0.4576 (0.09372)	NA	0.9289 (0.2261)
	Geo mean (Geo mean %CV)	0.7882 (26)	0.5149 (25)	0.4489 (22)	NA	0.9082 (23)
CL_R (L/h)	Mean (SD)	0.6064 (0.2640)	0.5283 (0.1621)	0.4917 (0.1414)	NA	0.6132 (0.2168)
	Geo mean (Geo mean %CV)	0.5636 (43)	0.5078 (32)	0.4775 (26)	NA	0.5829 (36)

[a] For Cohort 4, single doses of 1200 mg were administered on Day 1 Hour 0 and Day 1 Hour 2, 2400 mg = 1200 mg × 2
[b] C_{max}, T_{max}, and AUC_{0-12} were for Dose 1. The $t_{1/2}$ was for Dose 2.
Abbreviations: A_{eu} = total amount of danicopan excreted in urine; AUC_{0-12} = area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = apparent oral drug clearance; CL_R = renal clearance of total danicopan calculated as A_{eu}/AUC_{0-inf}; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; F_e = percentage of dose excreted in urine; Geo = geometric; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution
Source: ACH471-001 CSR Table 14.2.2-1 and Table 14.2.2-2

2.1.1.2.2 用量比例性の結果

用量比例性の評価には、コホート 1（200 mg、空腹時投与）、コホート 2（600 mg、空腹時投与）及びコホート 3（1200 mg、空腹時投与）の被験者から得られたデータを用いた。ダニコパンの C_{max} 及び時間 0 から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）の幾何平均値を Table 4 に示す。パワーモデルを用いた用量比例性の評価に基づくと（Table 5）、空腹時投与で検討した用量範囲（200～1200 mg）で算出したべき係数（B）は、C_{max} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 0.64 及び 0.82 であり、C_{max} 及び AUC_{0-inf} の増加は用量比を下回る傾向であった。90%信頼区間（CI）の上限値は、いずれも 1 未満であり、C_{max} 及び AUC_{0-inf} の増加は用量比を下回る傾向であった。各用量での被験者数が少ないため、このような結果が得られた可能性がある。

Table 4: 健康成人被験者での用量比例性評価のための PK パラメータの幾何平均値（ACH471-001 試験）

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (h × ng/mL)
Cohort 1: 200 mg, fasting	N	6	6
	Geometric mean	950.3	2976
	Geometric mean %CV	53	30
Cohort 2: 600 mg, fasting	N	6	6
	Geometric mean	1988	6955
	Geometric mean %CV	21	22
Cohort 3: 1200 mg, fasting	N	6	6
	Geometric mean	2985	13000
	Geometric mean %CV	27	18

Note: Participants in Cohort 4 (2400 mg, fasting) were not included in the dose proportionality and food effect analyses.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants
Source: ACH471-001 CSR Table 14.2.3-1

Table 5: 健康成人被験者でのパワーモデルを用いた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の用量比例性の評価（Study ACH471-001 試験）

Parameter	Estimate	Lower 90% CI	Upper 90% CI
C_{max}			
Ln(A)	3.47	2.29	4.64
B	0.64	0.46	0.83
$AUC_{0\text{-}inf}$			
Ln(A)	3.65	2.85	4.45
B	0.82	0.69	0.95

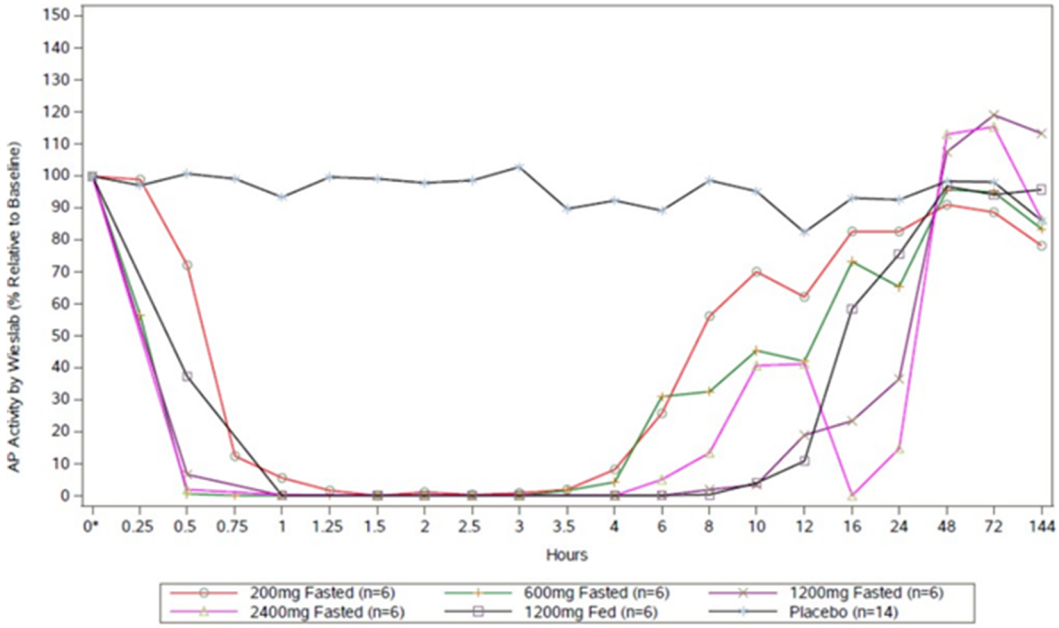
Note: Participants in Cohort 1 (200 mg, fasting), Cohort 2 (600 mg, fasting), and Cohort 3 (1200 mg, fasting) were included in the dose proportionality analysis.
Ln (C_{max}) = ln (A) + B × ln (dose), where ln (A) is a constant, B is the proportionality coefficient.
Ln ($AUC_{0\text{-}inf}$) = ln (A) + B × ln (dose), where A is a constant, B is the proportionality coefficient.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; Ln = natural log
Source: ACH471-001 CSR Table 14.2.3-2 and Table 14.2.3-3

2.1.1.2.3 薬力学的作用の結果

コホート 1～5 の 44 名の被験者の AP 活性（Figure 2）及び血漿中 Bb 濃度（Figure 3）を評価した。評価用検体は、治験実施計画書で特定した Day 1～Day 7 のタイムポイントで被験者から採取した。

ダニコパン 200、600 又は 1200 mg を単回投与したすべての被験者で、AP 活性は完全に阻害された（APW で測定）。コホート 1 及び 2 では、90%以上の阻害が投与後少なくとも 3 時間維持された。AP 活性に対する阻害作用の程度は、空腹時及び食後投与に依存しない傾向であった。コホート 3 及び 5 では、AP 活性のほぼ完全な阻害が投与後 12 時間維持された。これに対して、プラセボを投与した被験者では、変化は認められなかった。コホート 4 では、AP 活性のほぼ完全な阻害が初回投与後 8 時間及び 2 回目投与後 12 時間維持された。

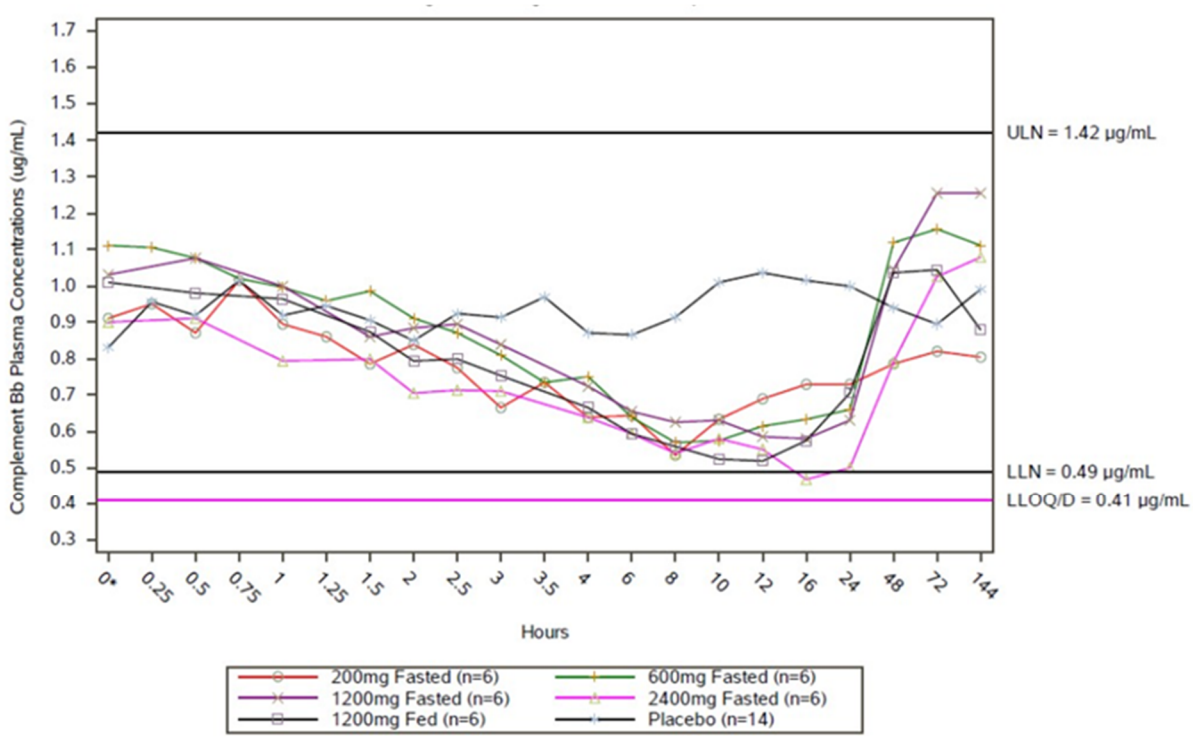
Figure 2: 健康成人被験者での各コホートの AP 活性（ベースラインに対する%）の中央値の推移（ACH471-001 試験）



Note: * = Baseline. For Cohort 4 (2400 mg, fasting), single doses of 1200 mg were administered on Day 1 Hour 0 and Day 1 Hour 12.
2400 mg = 1200 mg × 2
AP activity was measured using the AP Wieslab assay.
Abbreviations: AP = alternative pathway; n = number of participants per cohort
Source: ACH471-001 CSR Figure 14.2.4.1-2

血漿中 Bb 濃度は、いずれの用量でもダニコパン投与後に低下した。血漿中 Bb 濃度は、ダニコパンの用量に依存して投与 8～16 時間後に最低値となり、その後投与 48 時間後までにベースラインに回復した。

Figure 3: 健康成人被験者での各用量群の血漿中 Bb 濃度の中央値の推移（ACH471-001 試験）



Note: * = Baseline. For the 2400 mg fasting cohort, single doses of 1200 mg were administered on Day 1 Hour 0 and Day 1 Hour 12.
2400 mg = 1200 mg × 2
Abbreviations: Bb = Bb fragment of complement factor B; LLN = lower limit of normal; LLOQ/D = lower limit of quantification/detection; n = number of participants per cohort; ULN = upper limit of normal
Source: ACH471-001 CSR Figure 14.2.4.4-2

2.1.1.3 結論

- ダニコパン 200～1200 mg を単回投与すると、投与後速やかにダニコパンの血漿中濃度は定量可能になり、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の増加は用量比を下回る傾向であった。
- T_{max} の中央値は 1.50～2.50 時間であり、空腹時に投与した用量範囲（200～1200 mg）で同様であった。
- 空腹時に単回投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は 6.98～9.86 時間であった。
- ダニコパンの腎排泄はほとんどなく、空腹時に単回投与したときの尿中排泄率は 1%未満であった。
- いずれのコホートでも単回投与直後から AP 活性はほぼ完全に阻害され、その阻害は高用量コホートでより長く持続した。
- 血漿中 Bb 濃度は、ダニコパンの用量に依存して投与 8～16 時間後に最低値となり、その後投与 48 時間後までにベースラインに回復した。
- 以上の結果から、ダニコパン 200～1200 mg の単回投与により AP 活性が急速かつ強力に阻害されることが明らかとなった。

2.1.2 ACH471-002 試験

2.1.2.1 試験の目的と方法

ACH471-002 試験は、健康成人被験者を対象としたランダム化、二重盲検（被験者と治験責任医師は盲検下、治験依頼者は非盲検）、プラセボ対照、1 施設、ダニコパンの MAD 試験で、ダニコパンの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 1 相試験である。本試験はニュージーランドで実施した。

ACH471-002 試験の投与及び検体採取のスケジュールを Table 6 に示す。本試験は、最長 30 日間のスクリーニング期間、その後 14 日間（コホート 1～3）又は 7 日間（コホート 4）の投与期間で構成した。最終の来院はおおよそ Day 42（コホート 1～3）又は Day 35（コホート 4）に設定した。

4 用量のコホート（MAD グループ）に 45 名の健康被験者を割り付けた。以下に示すように、31 名をダニコパンに、14 名をプラセボに割り付けた。

コホート 1：ダニコパン 200 mg bid（8 名）又はプラセボ（8 名）
コホート 2：ダニコパン 500 mg bid（7 名）又はプラセボ（2 名）
コホート 3：ダニコパン 800 mg bid（8 名）又はプラセボ（2 名）
コホート 4：ダニコパン 75 mg tid（8 名）又はプラセボ（2 名）

すべての投与コホートの被験者に空腹時投与した。MAD 試験での各被験者は 1 コホートのみに割り付けられ、1 用量のみの 1 日 2 回又は 1 日 3 回の反復投与を受けた。

Table 6: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-002 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Danicopan dosage regimen	Cohort 1: 200 mg (bid, LFC), fasting Cohort 2: 500 mg (bid, LFC), fasting Cohort 3: 800 mg (bid, LFC), fasting Cohort 4: 75 mg (tid, LFC), fasting
PK plasma and serum[a] (danicopan)	Cohorts 1 – 3: 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10[b], 12[b], (D1); 24/0 (D2, D3, D6); 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10[b], 12[b], (D7); 24/0 (D8, D9, D13); 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10[b], 12[b], 16 (D14); 24/0 (D15, D16, D17); D21 Cohort 4: 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10[b], 12[b], (D1); 24/0 (D2, D3, D4, D5, D6); 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10[b], 12[b], (D7); 24, 32, 40 (D8); 48, 56, 64 (D9); 72, 80 (D10)
PK urine sample (danicopan)	Cohorts 1 – 3: 0, 0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-12 (D1, D7, D14) Cohort 4: NA
PD (AP activity[c] serum, Bb plasma)	Cohorts 1 – 3: 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10[b], 12[b], (D1); 24/0 (D2, D3, D6); 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10[b], 12[b], (D7); 24/0 (D8, D9, D13); 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10[b], 12[b], 16 (D14); 24/0 (D15, D16, D17); D21, and D28 Cohort 4: 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10[b], 12[b], (D1); 24/0 (D2, D3, D4, D5; D6); 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10[b], 12[b], (D7); 24, 32, 40 (D8); 48, 56, 64 (D9); 72, 80 (D10); 96 (D11); 120 (D12); 144 (D13); 168 (D14); 192 (D15); 216 (D16); 240 (D17); 480 (D21)

Note: Sampling timepoints are shown by hours relative to the first daily dose at the respective study days; 0 = predose, 24/0 = hours relative to the first daily dose.
[a] Only plasma for Cohort 4.
[b] Applicable for bid dosing only.
[c] AP activity was measured using the AP Wieslab assay.
Abbreviations: AP = alternative pathway; bid = 2 times a day; Bb = Bb fragment of complement factor B; D = day; LFC = liquid-filled capsule; NA = not applicable; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-002 CSR Tables 3, 4, 5, 6, 7, 8, and 17

2.1.2.2 結果

本試験の被験者はすべて男性であった。組み入れた被験者の多くは白人であり、ダニコパン及びプラセボに割り付けた被験者のそれぞれ 16 名／31 名（51.6%）及び 12 名／14 名（85.7%）が

白人であった。すべての被験者の年齢及び体重の平均値（SD）はそれぞれ 30.1（5.550）歳及び 76.64（11.560） kg であった（ACH471-002 試験 CSR Table 14.1.1）。

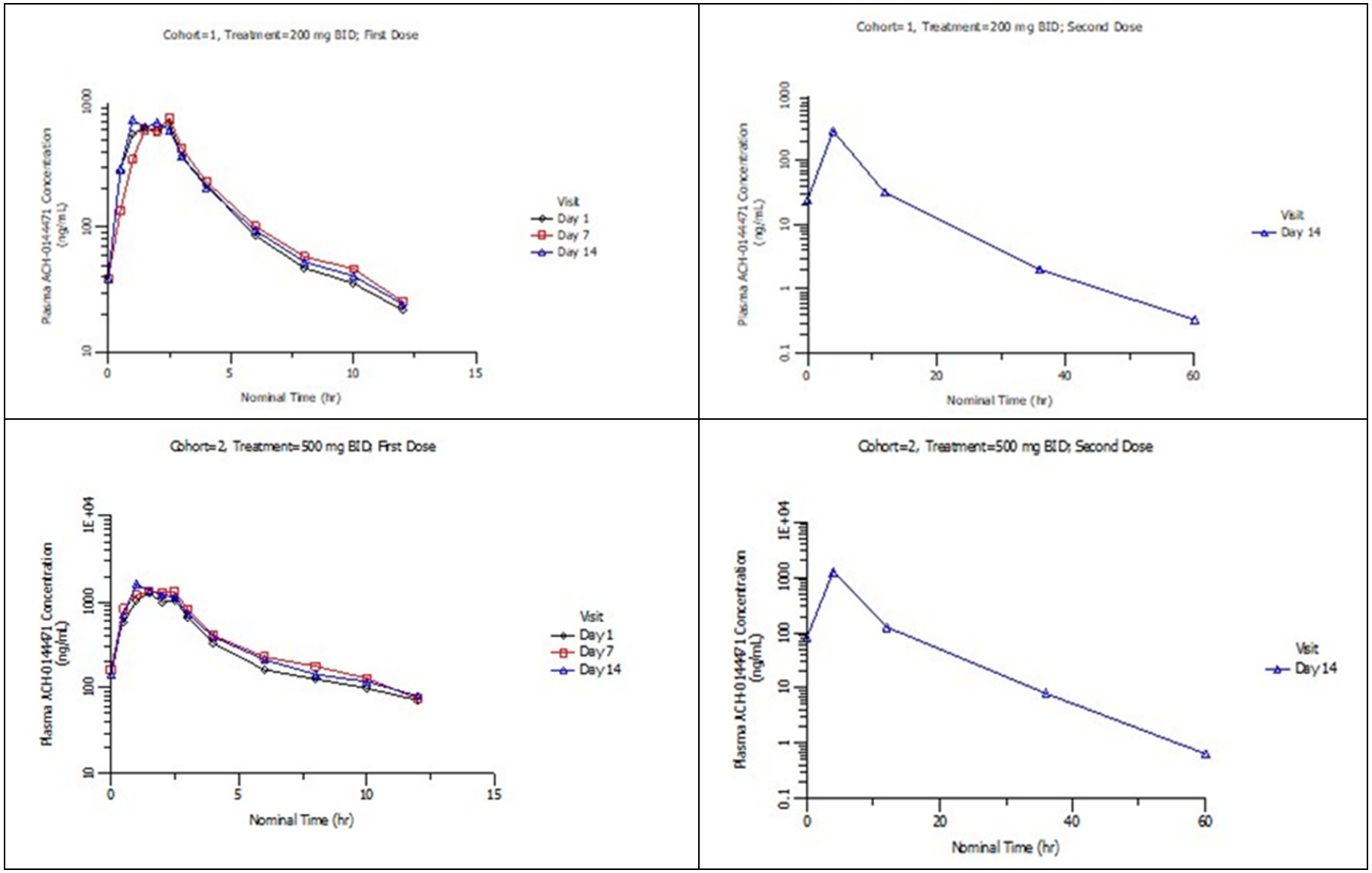
2.1.2.2.1 薬物動態の結果

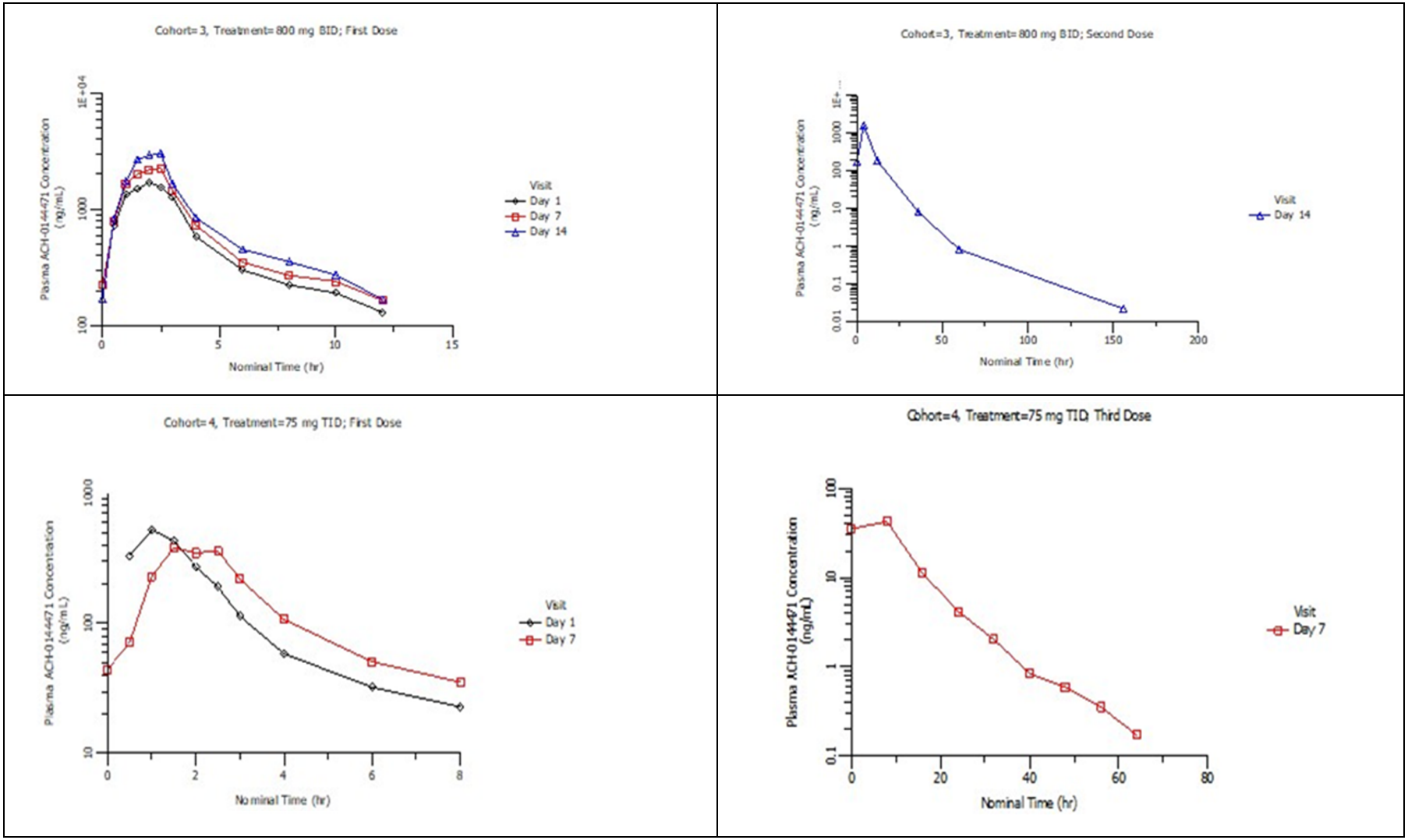
PK の評価には、ダニコパンを投与した 31 名すべての被験者のデータを用いた。各コホートのダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移を片対数表示で Figure 4 に示す。コホート 1～4 のダニコパンの血漿中 PK パラメータの要約統計量を Table 7 に示す。

C_{max} の平均値は、用量依存的に増加する傾向を示した。検討した用量範囲（200～800 mg 1 日 2 回［bid］投与及び 75 mg 1 日 3 回［tid］投与）では、ダニコパンの血漿中濃度は投与 1.0～2.3 時間後（中央値の範囲）に最高値となった。C_{max} に到達後、ダニコパンの血漿中濃度は多相性に低下する傾向であった。他のコホート（60～64 時間まで定量可能）と比較して、コホート 3 のダニコパンの血漿中濃度は投与 156 時間後まで定量可能で、より長い時間まで測定可能であった。

$t_{1/2}$ は Day 14 の 2 回目投与（コホート 1～3）及び Day 7 の 3 回目投与（コホート 4）でのみ算出した。コホート 1～3 で検討した用量範囲（200～800 mg）では、bid 投与後のダニコパンの $t_{1/2}$（平均値）は、6.27～7.81 時間であった。コホート 4（75 mg tid 投与）での $t_{1/2}$（平均値）は、9.85 時間であった。投与間隔内の血漿中最小濃度（C_{min}）、投与間隔内の平均血漿中濃度（C_{ave}）、投与間隔内の血漿中濃度の変動（% fluctuation、投与間隔内の［C_{max}－C_{min}］／平均血漿中濃度［C_{avg}］×100 で算出）、累積係数、投与 12 時間後（bid）又は 8 時間後（tid）の血漿中濃度（C_{tau}）及び経口クリアランス（CL/F）は、Day 1 については算出しなかった。コホート 1～3 での CL/F（平均値）は 79.0～101 L/h であり、コホート 4 では 70.9 L/h であった。$t_{1/2}$ 及び CL/F は、検討した用量範囲（200～800 mg bid 投与及び 75 mg tid 投与）で概ね同様であった。

Figure 4: 健康成人被験者の各投与グループのダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移（片対数表示）（ACH471-002 試験）





Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; BID = 2 times a day; hr = hour(s); TID = 3 times a day
Source: ACH471-002 CSR Figure 14.2.1-2

Table 7: 健康成人被験者でのダニコパンの PK パラメータの要約統計量（ACH471-002 試験）

Parameter (unit)	Statistic	Danicopan			
		Cohort 1 200 mg bid (N = 8)	Cohort 2 500 mg bid (N = 7)	Cohort 3 800 mg bid (N = 8)	Cohort 4 75 mg tid (N = 8)
Day 1					
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	944 (471)	1550 (558)	1980 (523)	615 (234)
	Geo mean (Geo mean %CV)	866 (44)	1470 (37)	1930 (27)	576 (41)
T_{max} (h)	Median (Min, max)	1.50 (1.00, 2.50)	1.50 (1.00, 2.50)	1.76 (1.00, 3.00)	1.00 (0.50, 1.50)
AUC_{tau} (h × ng/mL)	Mean (SD)	2340 (613)	4300 (1370)	6830 (1010)	1140 (270)
	Geo mean (Geo mean %CV)	2270 (25)	4110 (34)	6760 (16)	1110 (25)
C_{max}/D (ng/mL/mg)	Mean (SD)	4.72 (2.36)	3.10 (1.12)	2.48 (0.653)	8.20 (3.13)
	Geo mean (Geo mean %CV)	4.33 (44)	2.94 (37)	2.41 (27)	7.68 (41)
AUC_{tau}/D ([h × ng/mL]/mg)	Mean (SD)	11.7 (3.07)	8.60 (2.75)	8.54 (1.27)	15.2 (3.60)
	Geo mean (Geo mean %CV)	11.4 (25)	8.22 (34)	8.45 (16)	14.8 (25)
Day 7					
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	933 (401)	1770 (542)	2570 (648)	569 (233)
	Geo mean (Geo mean %CV)	869 (41)	1700 (29)	2490 (27)	527 (44)
T_{max} (h)	Median (Min, max)	2.25 (1.50, 2.50)	1.50 (1.00, 2.60)	2.25 (1.00, 3.00)	1.50 (1.02, 2.50)
AUC_{tau} (h × ng/mL)	Mean (SD)	2340 (654)	5390 (982)	8610 (1080)	1170 (378)
	Geo mean (Geo mean %CV)	2270 (25)	5320 (18)	8550 (13)	1110 (35)
C_{min} (ng/mL)	Mean (SD)	25 (9.20)	75.1 (18.6)	160 (46.6)	34.4 (11.9)
	Geo mean (Geo mean %CV)	23.4 (40)	73.2 (25)	154 (28)	32.4 (40)
C_{avg} (ng/mL)	Mean (SD)	195 (54.5)	449 (81.8)	717 (89.9)	146 (47.3)
	Geo mean (Geo mean %CV)	189 (25)	443 (18)	712 (13)	139 (35)
Fluctuation% (%)	Mean (SD)	456 (110)	373 (78.9)	332 (66.6)	359 (53.6)
	Geo mean (Geo mean %CV)	NR	NR	NR	NR
λ_z (1/h)	Mean (SD)	NR	NR	NR	0.0759 (0.0224)
	Geo mean (Geo mean %CV)	NR	NR	NR	0.0730 (30)
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	NR	NR	NR	9.85 (2.78)
	Geo mean (Geo mean %CV)	NR	NR	NR	9.49 (30)
CL/F (L/h)	Mean (SD)	90.1 (19)	95.3 (16.6)	94.3 (12.6)	70.9 (24.2)
	Geo mean (Geo mean %CV)	88.1 (25)	94.0 (18)	93.6 (13)	67.4 (35)

Parameter (unit)	Statistic	Danicopan			
		Cohort 1 200 mg bid (N = 8)	Cohort 2 500 mg bid (N = 7)	Cohort 3 800 mg bid (N = 8)	Cohort 4 75 mg tid (N = 8)
AI	Mean (SD)	1.07 (0.0404)	1.08 (0.0440)	1.18 (0.0938)	1.11 (0.0685)
	Geo mean (Geo mean %CV)	1.06 (4)	1.07 (4)	1.17 (8)	1.11 (6)
C_{max}/D (ng/mL/mg)	Mean (SD)	4.67 (2.00)	3.53 (1.08)	3.21 (0.810)	7.58 (3.11)
	Geo mean (Geo mean %CV)	4.35 (41)	3.40 (29)	3.11 (27)	7.03 (44)
AUC_{tau}/D ([h × ng/mL]/mg)	Mean (SD)	11.7 (3.27)	10.8 (1.96)	10.8 (1.35)	15.6 (5.04)
	Geo mean (Geo mean %CV)	11.4 (25)	10.6 (18)	10.7 (13)	14.8 (35)
Day 14					
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	901 (248)	1870 (547)	3730 (1710)	NR
	Geo mean (Geo mean %CV)	871 (29)	1810 (30)	3410 (48)	NR
T_{max} (h)	Median (Min, max)	1.25 (1.00, 2.50)	1.00 (1.00, 2.50)	2.00 (1.50, 2.50)	NR
AUC_{tau} (h × ng/mL)	Mean (SD)	2470 (871)	5220 (1290)	10500 (2160)	NR
	Geo mean (Geo mean %CV)	2340 (34)	5090 (25)	10300 (21)	NR
C_{min} (ng/mL)	Mean (SD)	24.3 (9.09)	80.6 (40.8)	144 (80.5)	NR
	Geo mean (Geo mean %CV)	22.8 (40)	72.5 (53)	129 (52)	NR
C_{avg} (ng/mL)	Mean (SD)	206 (72.6)	435 (108)	877 (180)	NR
	Geo mean (Geo mean %CV)	195 (34)	424 (25)	861 (21)	NR
Fluctuation% (%)	Mean (SD)	437 (56.3)	412 (62.8)	394 (123)	NR
	Geo mean (Geo mean %CV)	NR	NR	NR	NR
λ_z (1/h)	Mean (SD)	0.0965 (0.0147)	0.111 (0.0103)	0.107 (0.0334)	NR
	Geo mean (Geo mean %CV)	0.0954 (16)	0.111 (10)	0.0998 (48)	NR
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	7.35 (1.25)	6.27 (0.611)	7.81 (5.15)	NR
	Geo mean (Geo mean %CV)	(7.26) (16)	6.24 (10)	6.95 (48)	NR
CL/F (L/h)	Mean (SD)	89.2 (26.9)	101 (23.8)	79.0 (17.1)	NR
	Geo mean (Geo mean %CV)	85.3 (34)	98.3 (25)	77.5 (21)	NR
AI	Mean (SD)	1.06 (0.0391)	1.14 (0.0914)	1.16 (0.141)	NR
	Geo mean (Geo mean %CV)	1.06 (4)	1.13 (8)	1.15 (11)	NR
C_{max}/D (ng/mL/mg)	Mean (SD)	4.51 (1.24)	3.75 (1.09)	4.66 (2.14)	NR
	Geo mean (Geo mean %CV)	4.36 (29)	3.61 (30)	4.26 (48)	NR

Parameter (unit)	Statistic	Danicopan			
		Cohort 1 200 mg bid (N = 8)	Cohort 2 500 mg bid (N = 7)	Cohort 3 800 mg bid (N = 8)	Cohort 4 75 mg tid (N = 8)
AUC_{tau}/D ([h × ng/mL]/mg)	Mean (SD)	12.3 (4.36)	10.4 (2.59)	13.2 (2.70)	NR
	Geo mean (Geo mean %CV)	11.7 (34)	10.2 (25)	12.9 (21)	NR

Note: λ_z and $t_{1/2}$ were only calculated for the second daily dose on Day 14 (for Cohorts 1 to 3) and for the third daily dose on Day 7 (for Cohort 4); C_{min}, C_{avg}, Fluctuation%, AI, and CL/F were not calculated for Day 1.
Abbreviations: λ_z = terminal elimination rate constant; AI = accumulation index; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve from time of administration to the end of the dosing interval; AUC_{tau}/D = dose normalized area under the concentration-time curve from time of administration to the end of the dosing interval; bid = 2 times a day; C_{avg} = average observed concentration during a dosing interval; CL/F = apparent oral drug clearance; C_{max} = maximum observed concentration; C_{max}/D = dose normalized maximum observed concentration during a dosing interval; C_{min} = minimum observed concentration during a dosing interval; CV = coefficient of variation; Fluctuation% = fluctuation of plasma concentration during a dosing interval; Geo = geometric; max = maximum; Min = minimum; N = number of participants; NR = not reported; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; tid = 3 times a day; T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration
Source: ACH471-002 CSR Table 16.2.6-2

定常状態（Day 7 及び Day 14）での C_{max} 及び一投与間隔内の濃度時間曲線下面積（AUC_{tau}）の累積係数をそれぞれ Table 8 及び Table 9 に示す。C_{max} の累積係数は、Day 1 の C_{max} に対する定常状態（Day 7 及び Day 14）での C_{max} の比として、また、AUC_{tau} の累積係数は、Day 1 の AUC_{tau} に対する定常状態（Day 7 及び Day 14）での AUC_{tau} の比として算出した。コホート 1 及び 4 の C_{max} 及び AUC_{tau} の累積係数（幾何平均値）は 0.9162～1.032 であり、ダニコパンの反復投与による累積は認められなかった。コホート 2 及び 3 の C_{max} の累積係数（幾何平均値）は 1.158～1.768、AUC_{tau} の累積係数（幾何平均値）は 1.237～1.527 であり、ダニコパンの反復投与による蓄積の程度は大きくなかった。

Table 8: 健康成人被験者での Day 7 及び Day 14 の C_{max} の累積係数（ACH471-002 試験）

Statistic	Cohort 1 (200 mg bid)		Cohort 2 (500 mg bid)		Cohort 3 (800 mg bid)		Cohort 4 (75 mg tid)
	Day 7	Day 14	Day 7	Day 14	Day 7	Day 14	Day 7
N	8	8	7	7	8	8	8
Geometric mean	1.004	1.006	1.158	1.230	1.293	1.768	0.9162
Geometric mean %CV	24	40	18	27	22	34	21

Note: Accumulation Ratio = C_{max},Day 7 or 14/C_{max},Day 1
Abbreviations: bid = 2 times a day; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; tid = 3 times a day
Source: ACH471-002 CSR Table 14.2.3-1 and Table 14.2.3-2

Table 9: 健康成人被験者での Day 7 及び Day 14 の AUC_{tau} の累積係数（ACH471-002 試験）

Statistic	Cohort 1 (200 mg bid)		Cohort 2 (500 mg bid)		Cohort 3 (800 mg bid)		Cohort 4 (75 mg tid)
	Day 7	Day 14	Day 7	Day 14	Day 7	Day 14	Day 7
N	8	8	7	7	8	8	8
Geometric mean	0.9995	1.032	1.293	1.237	1.264	1.527	1.002
Geometric mean %CV	15	16	20	17	17	20	12

Note: Accumulation Ratio = AUC_{tau},Day 7 or 14/AUC_{tau},Day 1
Abbreviations: AUC_{tau} = area under the concentration-time curve from time of administration to the end of the dosing interval; bid = 2 times a day; CV = coefficient of variation; N = number of participants; tid = 3 times a day
Source: ACH471-002 CSR Table 14.2.4-1 and Table 14.2.4-2

2.1.2.2.2 用量比例性評価の結果

コホート 1、2 及び 3 の被験者のデータを用量比例性の解析に用いた。ダニコパンの C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値を Table 10 に示す。ダニコパン反復投与時の PK の用量比例性を、Day 14 の 1 回目投与後の C_{max} 及び AUC_{tau} についてパワーモデルを用いて検討した（Table 11）。

パワーモデルを用いた検討の結果により、C_{max} 及び AUC_{tau} のべき係数（90% CI）はそれぞれ 0.96（0.74、1.18）及び 1.04（0.87、1.21）であった。C_{max} 及び AUC_{tau} の 90% CI は共に 1 を含んでおり、検討した用量範囲（200～800 mg bid）でダニコパンの曝露量は用量比で増加することが示された。

Table 10: 健康成人被験者でのダニコパンの用量比例性評価のための PK パラメータの幾何平均値（ACH471-002 試験）

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (h × ng/mL)
200 mg bid	N	8	8
	Geometric mean	871.4	2345
	Geometric mean %CV	29	34
500 mg bid	N	7	7
	Geometric mean	1807	5086
	Geometric mean %CV	30	25
800 mg bid	N	8	8
	Geometric mean	3406	10330
	Geometric mean %CV	48	21

Abbreviations: AUC_{tau} = area under the concentration-time curve from time of administration to the end of the dosing interval; bid = 2 times a day; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; PK = pharmacokinetics
Source: ACH471-002 CSR Table 14.2.6-1

Table 11: 健康成人被験者でのダニコパンの PK パラメータの用量比例性（パワーモデル）の評価（ACH471-002 試験）

Parameter	Estimate	Lower 90% CI	Upper 90% CI
C_{max}			
Ln(A)	1.65	0.33	2.97
B	0.96	0.74	1.18
AUC_{tau}			
Ln(A)	2.20	1.16	3.24
B	1.04	0.87	1.21

Note: Ln (C_{max}) = ln (A) + B × ln (dose), where ln (A) is a constant, B is the proportionality coefficient.
Ln (AUC_{tau}) = ln (A) + B × ln (dose), where A is a constant and B is the proportionality coefficient.
Abbreviations: AUC_{tau} = area under the concentration-time curve from time of administration to the end of the dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; Ln = natural log; PK = pharmacokinetic(s)
Source: ACH471-002 CSR Table 14.2.7-1 and Table 14.2.8-1

2.1.2.2.3 薬力学的作用の結果

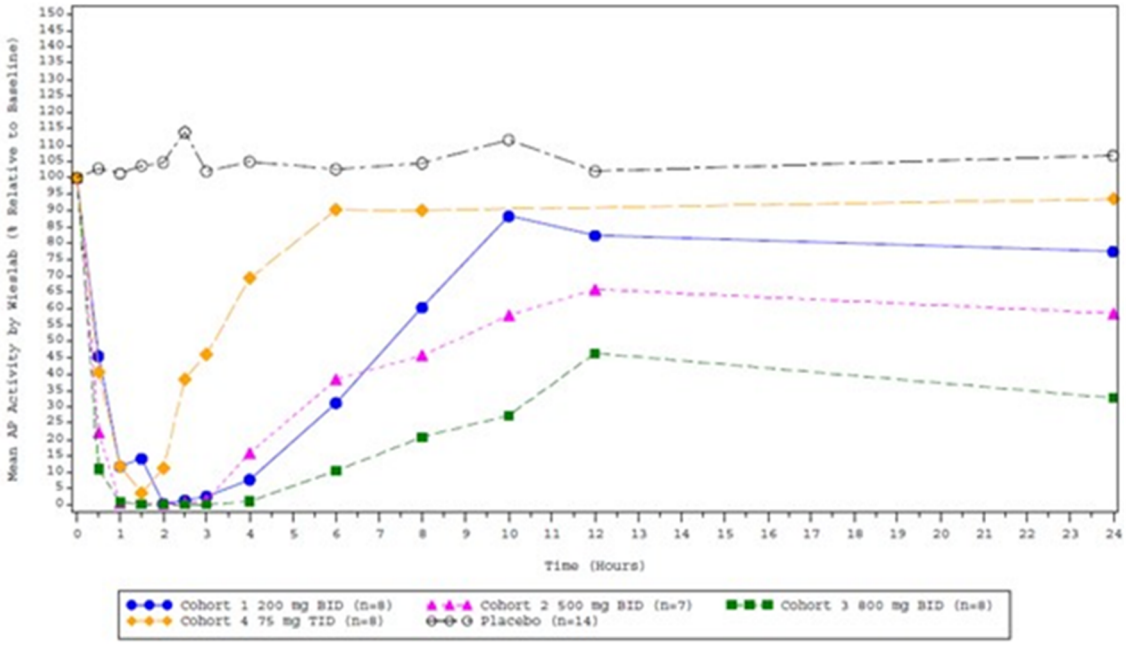
コホート 1～4 にランダム割付けされた 45 名の被験者すべてを含めて、AP 活性（APW）（Figure 5）及び血漿中 Bb 濃度（Figure 6）の PD 解析を実施した。測定用検体は、治験実施計画書で特定した Day 1～Day 28 の間の時点に、すべての被験者から採取した。

コホート 1～3 の Day 7 及び Day 14、並びにコホート 4 の Day 1 での APW は、ダニコパン投与後 2 時間以内に、完全に又はほぼ完全に阻害された。一方、プラセボを投与した被験者では APW の変化は認められなかった。ダニコパンの阻害作用の持続及び程度は用量依存的であった。コホート 1～3 でダニコパンを投与した被験者での APW のほぼ完全な阻害は、Day 7 及び Day 14 で投与後約 1.5～4 時間持続した。コホート 4 でダニコパンを投与した被験者での APW のほぼ完全な

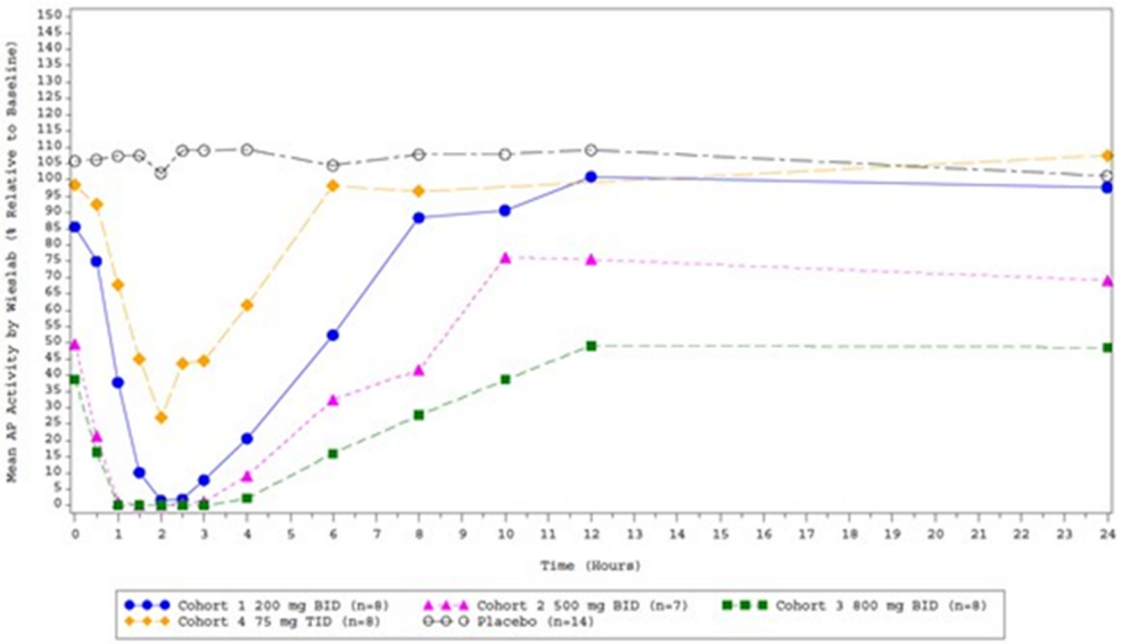
阻害は、Day 1 で投与後約 1 時間持続した。

Figure 5: 各コホートの健康成人被験者の APW（ベースラインに対する%）（平均値）の推移（ACH471-002 試験）

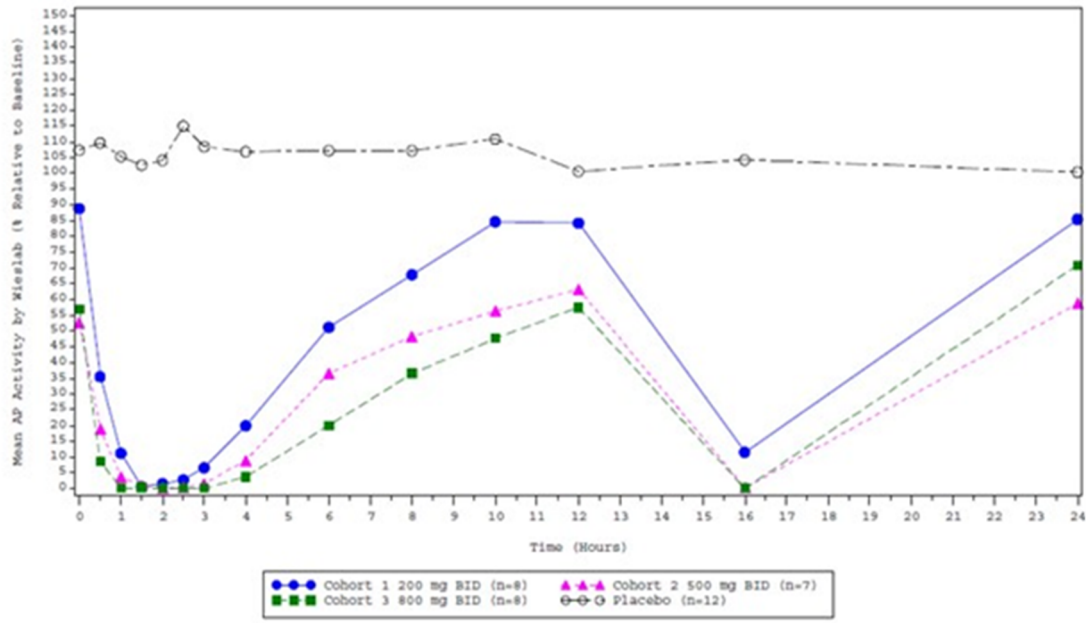
Day 1



Day 7



Day 14



Note: Cohorts 1 through 3 (200, 500, and 800 mg dose groups) were administered danicopan/ placebo bid.
Cohort 4 (75 mg dose group) was administered danicopan/ placebo tid; bid dosing was administered at Hour 0 and Hour 12 on Days 1 through 14; tid dosing was administered at Hour 0, Hour 8, and Hour 16 on Days 1 through 7.
AP activity was measured using the AP Wieslab assay.
Abbreviations: AP = alternative pathway; APW = alternative pathway activity by Wieslab assay; bid/BID = 2 times a day; n = number of participants per cohort; tid/TID = 3 times a day
Source: ACH471-002 CSR Figure 4, Figure 5, Figure 6, and Listing 16.2.8.3.4

健康成人被験者での血漿中 Bb 濃度（平均値）の推移を Figure 6 に示す。ダニコパンを投与したすべての被験者で、血漿中 Bb 濃度は顕著に低下し、定量下限値（LLOQ）に近い値となった。これに対して、プラセボを投与した被験者では血漿中 Bb 濃度に変化は認められなかった。AP 活性に対する阻害作用とは異なり、ダニコパンを投与した被験者での血漿中 Bb 濃度は緩やかに低下し、低下は投与期間中維持され、すべてのコホートで最終投与約 1 日（24 時間）後に回復を始めた。