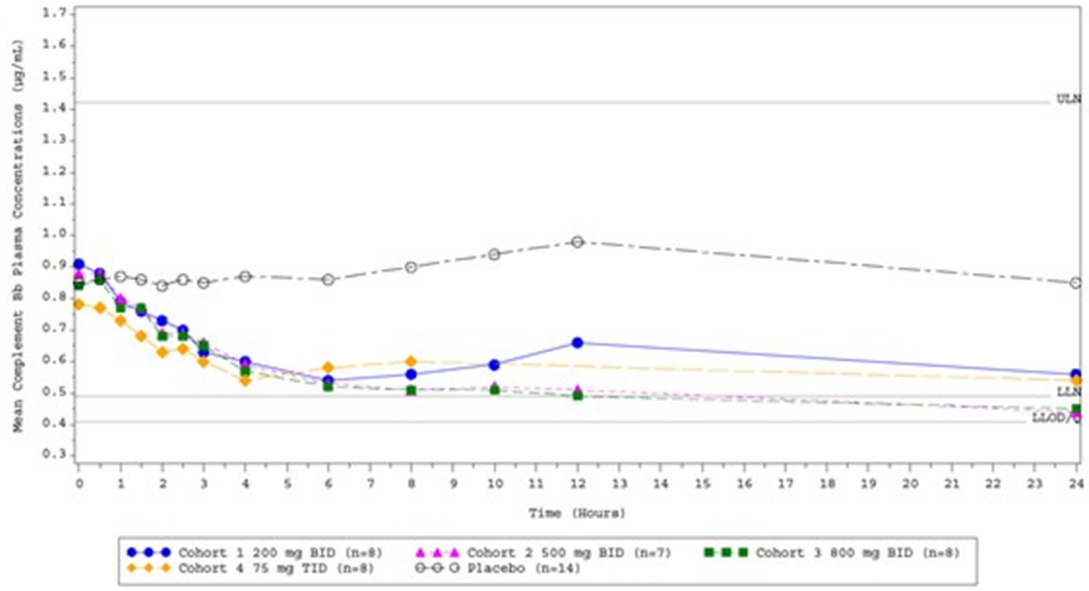
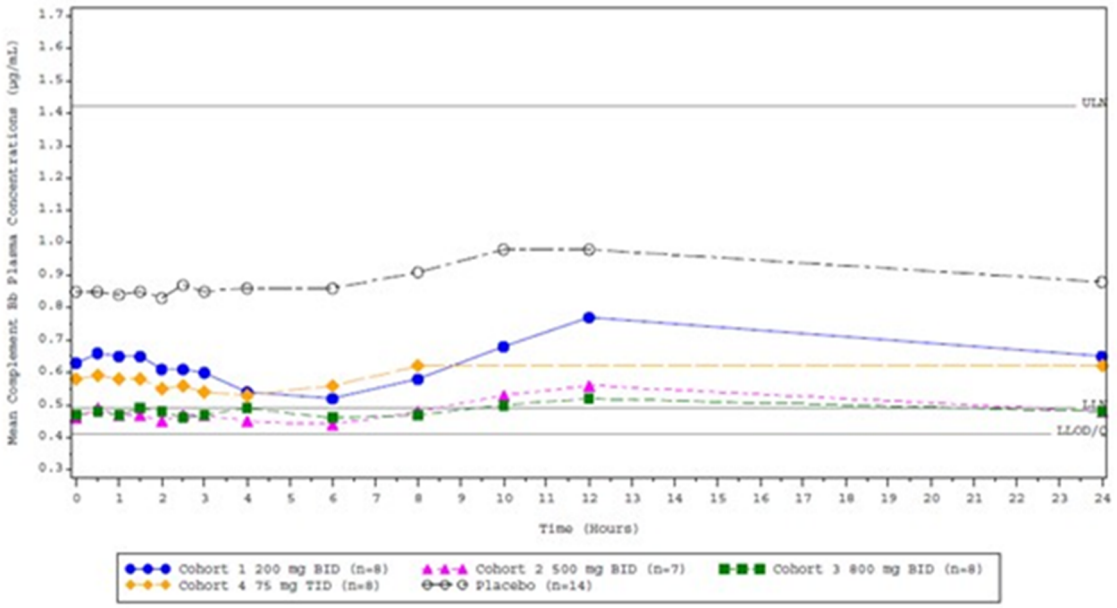
Figure 6: 各コホートの健康成人被験者での血漿中 Bb 濃度（平均値）の推移（ACH471-002 試験）

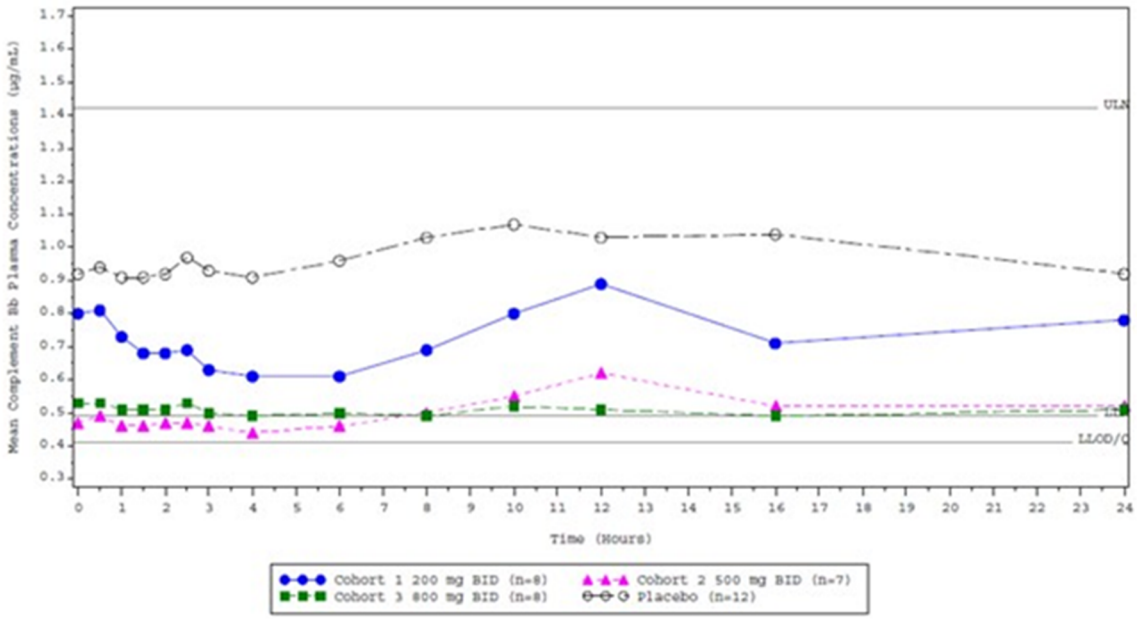
Day 1



Day 7



Day 14



Notes: Cohorts 1-3 (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.
ULN = 1.42 µg/mL. LLN = 0.49 µg/mL. LLOD/Q = 0.41 µg/mL.
Abbreviations: Bb = Bb fragment of complement factor B; bid/BID = 2 times a day; LLN = lower limit of normal; LLOD/Q = lower limit of detection/quantification; tid/TID = 3 times a day; n = number of participants per cohort; ULN = upper limit of normal
Source: ACH471-002 CSR Figure 8, Figure 9, Figure 10, and Listing 16.2.8.3.4

2.1.2.2.4 薬物動態及び薬力学的作用の関係

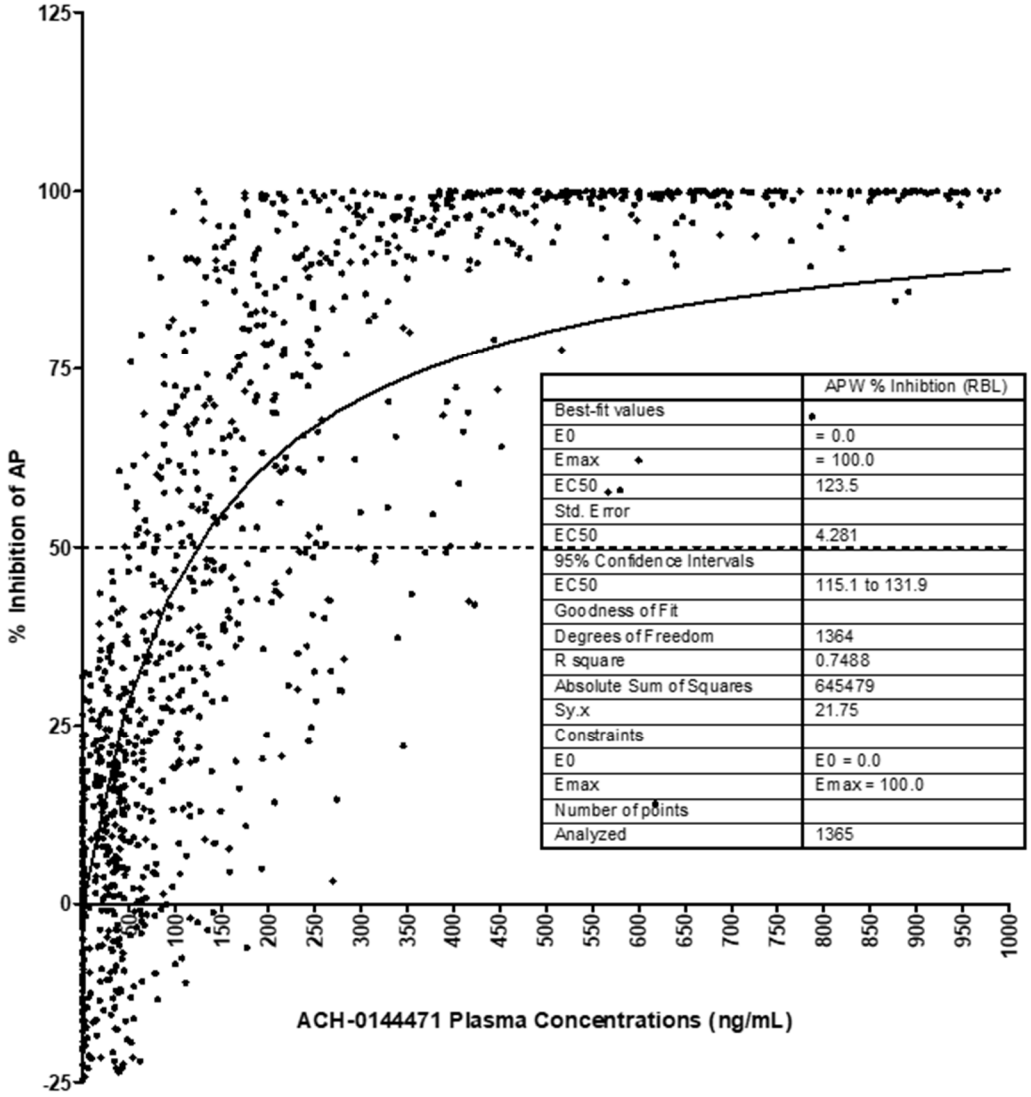
ダニコパンの血漿中濃度（ng/mL）と AP 活性阻害率（%）をプロットして PK/PD の関係性を評価した（Figure 7）。以下の E_{max} モデルを用いて ER 解析を実施した。

$$Y = E_0 + E_{max} \times X/(EC_{50} + X)$$

E_0：AP 活性が阻害されていない状態（0%）、E_{max}：AP 活性が完全に阻害された状態（100%）、X：ある時点でのダニコパンの血漿中濃度、Y：X と同じ時点での AP 活性阻害率（%）

解析の結果、ダニコパンの血漿中濃度が高いほど AP 活性阻害率が高くなることが示された。最大反応の 50%の効果を生じるダニコパンの血漿中濃度（EC_{50}）は 123.5 ng/mL と算出された。

Figure 7: ダニコパンの血漿中濃度 vs AP 活性（ACH471-002 試験）



Note: Calculated with simple E_{max} exposure-response model using Prism 5® (Version 5.02, GraphPad Software, La Jolla CA, USA). AP activity was measured using the AP Wieslab assay.
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; AP = alternative pathway; APW = AP activity by Wieslab assay; E_0 = uninhibited AP activity; EC_{50} = danicopan plasma concentration at 50% inhibition of AP activity; E_{max} = fully inhibited AP activity; RBL = relative to baseline
Source: ACH471-002 CSR Appendix 16.2.8.3.4 and Appendix 16.2.6-1

2.1.2.3 結論

- ダニコパンの反復投与時の PK プロファイルは単回投与時の PK プロファイルと同様であった。
- 反復投与時のダニコパンの血漿中濃度の累積係数は、高用量になると大きくなったが、定常状態での最大の累積係数は 2 倍未満であり、累積の程度は大きくなかった。
- 用量範囲 200～800 mg bid で、全身曝露量の平均値は用量比で増加した。
- ダニコパン投与開始後、概ね Day 2 には定常状態に達していることが示唆された。
- すべての用量で $t_{1/2}$ は約 6～10 時間であった。
- AP 活性はダニコパン投与後急速かつ強力に阻害され、阻害の持続時間はダニコパンの用

量と相関した。

- ダニコパン投与後、血漿中 Bb 濃度は低下し、LLOQ に近づいた。プラセボを投与した被験者では血漿中 Bb 濃度の変化は認められなかった。血漿中 Bb 濃度の低下は、投与期間（7 日間又は 14 日間）中維持された。

2.1.3 ALXN2040-HV-101 試験

2.1.3.1 試験の目的と方法

ALXN2040-HV-101 試験は、日本人の健康成人被験者を対象とした非盲検、ランダム化、3 期、3 投与クロスオーバーでダニコパン（200 mg 空腹時、200 mg 食後、400 mg 食後）を単回投与し、日本人の健康被験者での安全性、忍容性及び PK を評価する第 1 相試験であった。

組み入れた 9 名の被験者すべてにダニコパンを投与し、3 回の投与を完了した。本試験はオーストラリアの 1 施設で実施した。

ALXN2040-HV-101 試験の投与及び検体採取スケジュールを Table 12 に示す。

Table 12: 投与及び検体採取スケジュール（ALXN2040-HV-101 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Dosage regimen	Each participant will receive 3 doses of danicopan, washout of at least 7 days between doses: Period 1, Treatment A Danicopan (200 mg, 2 × 100 mg tablet), single dose, oral, fasting state Period 2, Treatment B Danicopan (200 mg, 2 × 100 mg tablet), single dose, oral, fed state Period 3, Treatment C Danicopan (400 mg, 4 × 100 mg tablet), single dose, oral, fed state
PK	Period 1, Period 2, Period 3 D1 (predose; 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, and 16 hours postdose) D2 (24 hours postdose) D3 (48 hours postdose) D4 (72 hours postdose)

Abbreviations: D = day; PK = pharmacokinetic(s)
Source: ALXN2040-HV-101 CSR Section 3.4 and Appendix 16.1.1 Protocol Table 2

2.1.3.2 結果

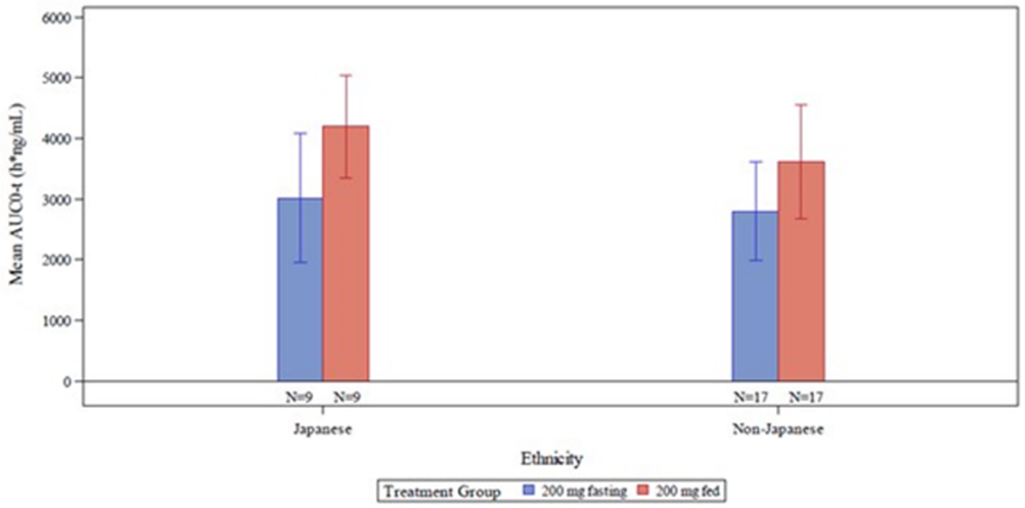
9 名すべての被験者は日本人であり、4 名（44.4%）は男性、5 名（55.6%）は女性であった。年齢及び体格指数（BMI）の平均値（SD）はそれぞれ 28.4（4.48）歳及び 23.36（2.452） kg/m^2 であった（ACH471-101 試験 CSR Table 14.1.3.1）。

2.1.3.2.1 薬物動態の結果

PK の評価には、本試験に組み入れた 9 名のすべての被験者のデータを用いた。日本人（ALXN2040-HV-101 試験）及び外国人（ACH471-016 試験）に、ダニコパン 200 mg を経口投与したときのダニコパンの曝露量パラメータ（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_{0-t}］、AUC_{0-inf}、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）をそれぞれ Figure 8、Figure 9、Figure 10、Figure 11 及び Figure 12 に示す。また、日本人及び外国人の PK パラメータの比較を Table 13 に示す。

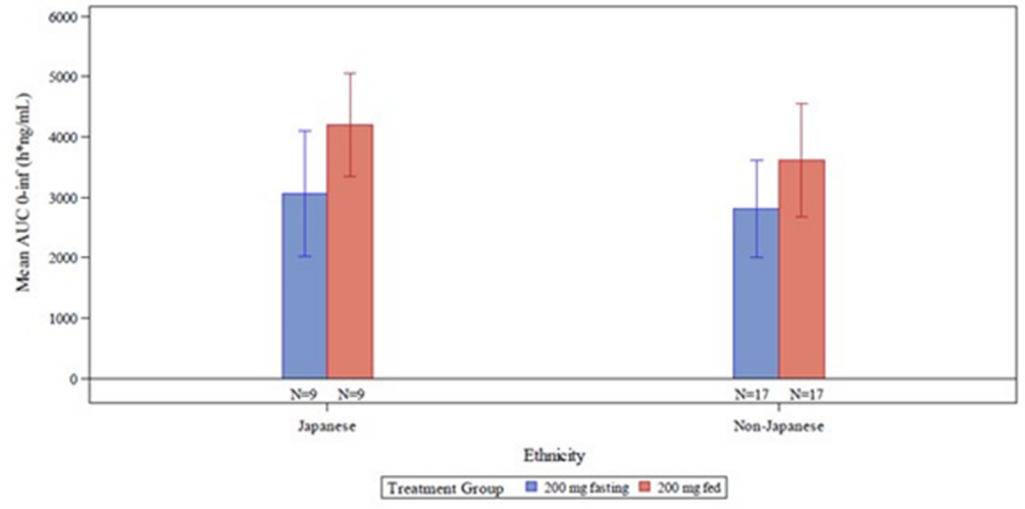
日本人及び外国人にかかわらず、ダニコパンの曝露量は、空腹時投与に比較して、食後投与の方が大きかった。食後投与又は空腹時投与のいずれにおいてもダニコパンの曝露量に日本人と外国人の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

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）



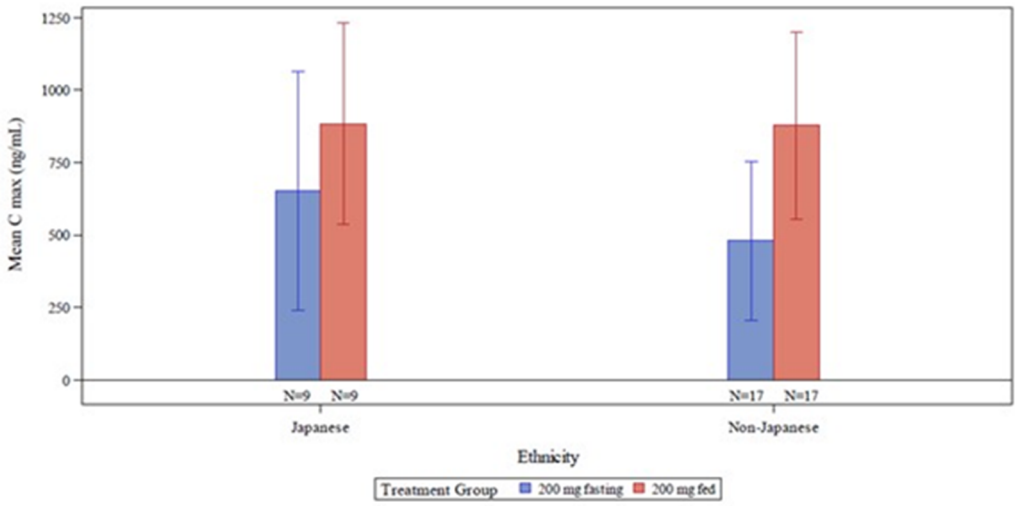
Note: The treatment administered was danicopan (oral administration). Data for Japanese participants are from Study ALXN2040-HV-101; data for non-Japanese participants are from Study ACH471-016.
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; N = number of participants; SD = standard deviation
Source: ALXN2040-HV-101 CSR Figure 14.2.1.3.1

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）



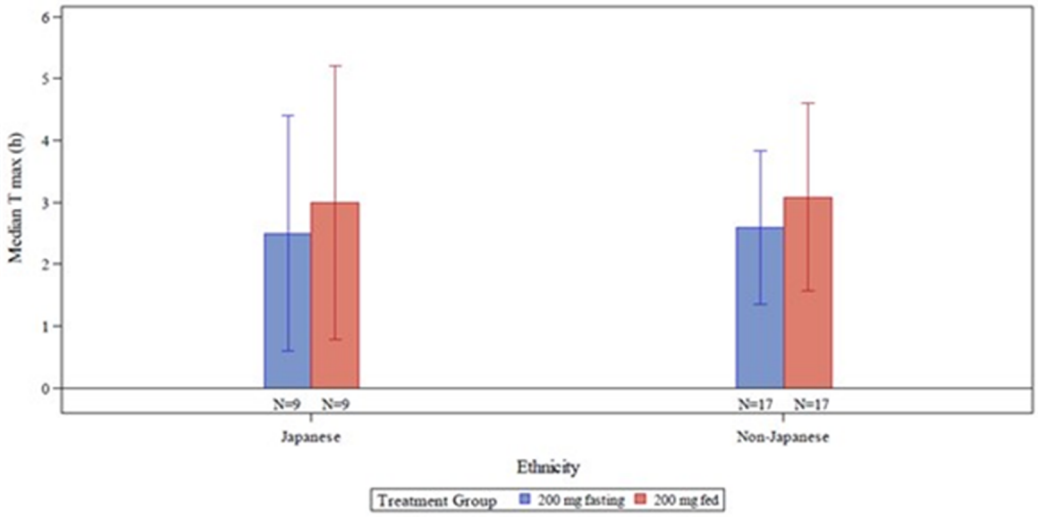
Note: The treatment administered was danicopan (oral administration). Data for Japanese participants are from Study ALXN2040-HV-101; data for non-Japanese participants are from Study ACH471-016.
Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; N = number of participants; SD = standard deviation
Source: ALXN2040-HV-101 CSR Figure 14.2.1.3.2

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）



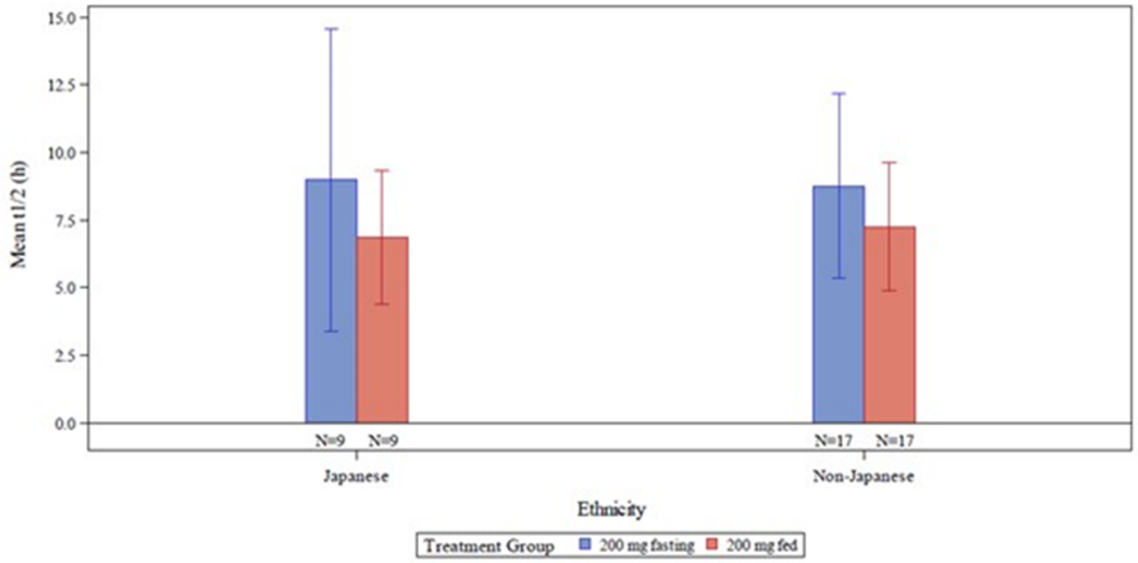
Note: The treatment administered was danicopan (oral administration). Data for Japanese participants are from Study ALXN2040-HV-101; data for non-Japanese participants are from Study ACH471-016.
Abbreviations: C_{max} = maximum observed concentration; N = number of participants; SD = standard deviation
Source: ALXN2040-HV-101 CSR Figure 14.2.1.3.3

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）



Note: The treatment administered was danicopan (oral administration). Data for Japanese participants are from Study ALXN2040-HV-101; data for non-Japanese participants are from Study ACH471-016.
Abbreviations: N = number of participants; SD = standard deviation: T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration
Source: ALXN2040-HV-101 CSR Figure 14.2.1.3.4

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）



Notes: The treatment administered was danicopan (oral administration). Data for Japanese participants are from Study ALXN2040-HV-101; data for non-Japanese participants are from Study ACH471-016.
Abbreviations: N = number of participants; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life
Source: ALXN2040-HV-101 CSR Figure 14.2.1.3.5

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）

PK Parameter (unit)	Japanese (N = 9)	Non-Japanese (N = 17)	Ratio (Japanese/Non-Japanese)
Treatment A (200 mg Fasting)			
$AUC_{0\text{-}t}$ (h × ng/mL)	3018	2802	1.0771
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h × ng/mL)	3059	2812	1.0878
C_{max} (ng/mL)	651.4	479.8	1.3576
T_{max} (h)	3.000	2.591	0.4090[a]
$t_{1/2}$ (h)	8.989	8.757	1.0265
Treatment B (200 mg Fed)			
$AUC_{0\text{-}t}$ (h × ng/mL)	4196	3615	1.1607
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h × ng/mL)	4201	3620	1.1605
C_{max} (ng/mL)	883.2	878.3	1.0056
T_{max} (h)	3.707	3.088	0.6190[a]
$t_{1/2}$ (h)	6.853	7.249	0.9454

Note: Treatment A = danicopan 200 mg oral under fasting conditions; Treatment B = danicopan 200 mg oral under fed conditions.
[a]: For T_{max}, the difference is presented.
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 to time t; C_{max} = maximum observed concentration; h = hour(s); N = number of participants; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration
Source: ALXN2040-HV-101 CSR Table 14.2.1.3

2.1.3.3 結論

- 空腹時にダニコパンを投与したときの C_{max} の平均値は日本人の方が外国人より約 36%高値を示したが、個別値の分布は重なり合っていた。AUC は日本人と外国人で同様であった。また、食後に投与したときの曝露量には日本人と外国人で差は認められなかった。
- 日本人及び外国人共に、ダニコパン投与後の曝露量は、空腹時投与と比較して、食後投与

の方が高い傾向であった。

- 以上の結果から、ダニコパンの PK について、日本人と外国人との間に臨床的に意味のある差はないことが示された。

2.2 薬物相互作用試験

非臨床試験の結果から（M2.6.4 参照）、ダニコパンの主な消失経路は非チトクローム P450（CYP）介在性の肝臓での代謝であることが示されており、ダニコパンが CYP を介した DDI の影響を受ける可能性は極めて低いと考えられる。また、ダニコパンは P 糖タンパク（P-gp）の基質ではあるが、膜透過性が高く、efflux ratio が低いため、消化管での P-gp による排出の影響を受けにくいと考えられる。ダニコパンは、breast cancer resistance protein（BCRP）、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。

ダニコパンの CYP 分子種に対する 50%阻害するダニコパン濃度（IC_{50}）は、CYP1A2 で 30 μM 超、CYP2B6 で 13 μM、CYP2C8 で 25 μM、CYP2C9 で 20 μM、CYP2C19 で 11 μM、CYP2D6 で 22 μM、CYP3A で 14～16 μM（ミダゾラム及びテストステロン）であった。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（UGT）分子種に対する IC_{50} は、UGT1A1 で 0.81 μM 及び UGT2B7 で 0.82 μM であった。

ダニコパンのトランスポーターに対する IC_{50} は、P-gp で 3.96 μM、BCRP で 5.72 μM、OATP1B1 で 10.8 μM、OATP1B3 で 30 μM 超、OAT3 で 30 μM 超、OCT2 で 27.4 μM、MATE1 で 19.9 μM 及び MATE2-K で 11.6 μM であった。OAT1 に対する阻害は認められなかった。

ダニコパンは CYP1A2、2B6 及び 2C9 のメッセンジャーRNA（mRNA）を誘導しなかったが、CYP2C8 の mRNA は肝細胞 3 ロット中 2 ロットで 2.1 倍に誘導され、CYP3A4 の mRNA は 3.9～16 倍に誘導された。ミダゾラムに対する既知の CYP3A4 誘導剤で作成した相対誘導スコアの検量線により、ダニコパンの臨床での予測 C_{max}（840 ng/mL 又は 1.4 μM）でのミダゾラムの AUC の減少は 15%と予測され、ダニコパンによる臨床上問題となる CYP3A4 誘導のリスクはないか、低いことが示唆された。

以上の非臨床試験の結果及び臨床で併用される可能性のある薬剤を考慮し、次に示す薬剤間の DDI を臨床薬理試験で評価した。

- ACH471-010 試験
  - ダニコパン - ミダゾラム（CYP3A 基質）
  - ダニコパン - フェキソフェナジン（P-gp 基質、OATP1B1 基質）
  - ダニコパン - ミコフェノール酸モフェチル（ミコフェノール酸：UGT 基質）
- ACH471-014 試験
  - ダニコパン - シクロスポリン（CYP3A 基質）
  - ダニコパン - タクロリムス（CYP3A 基質、P-gp 基質）
  - ダニコパン - 炭酸カルシウム（制酸剤）
  - ダニコパン - 水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／シメチコン（制酸剤）
  - ダニコパン - オメプラゾール（CYP2C19 基質）
- ACH471-017 試験
  - ダニコパン - ワルファリン（R 体：CYP1A2、3A 基質、S 体：CYP2C9 基質）
  - ダニコパン - ブプロピオン（CYP2B6 基質）

- ダニコパン - エチニルエストラジオール／ノルエチステロン（経口避妊薬）

2.2.1 ACH471-010 試験

2.2.1.1 試験の目的と方法

ACH471-010 試験は、健康成人被験者を対象とした 1 施設、3 コホート、非盲検、固定順序、2 期で、ダニコパンとミダゾラム、フェキソフェナジン及びミコフェノール酸モフェチル（MMF）の DDI、安全性及び忍容性を評価する第 1 相 DDI 試験である。本試験はニュージーランドで実施した。

本試験では、ミダゾラム及びフェキソフェナジンの PK に及ぼすダニコパンの影響を検討した。同様に、MMF の主要代謝物であるミコフェノール酸（MPA）とミコフェノール酸グルクロニド（MPAG）の PK に及ぼすダニコパンの影響を検討した。

本試験では、3 コホートで 35 名の被験者に、ダニコパンをミダゾラム、フェキソフェナジン又は MMF と併用して投与した。34 名の被験者が、治験実施計画書に従って試験を完了した（1 名の被験者はコホート 3 で MMF を 1 回投与後、同意を撤回した）。ACH471-010 試験の投与及び検体採取スケジュールを Table 14 に示す。

Table 14: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-010 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Dosage regimen	Cohort 1 Treatment A (Period 1): Midazolam 2 mg (1 mL of 2 mg/mL syrup) (D1) Treatment B (Period 2): Danicopan 150 mg (1 × 100 mg and 1 × 50 mg tablets) administered tid (D1 – D4), single oral dose of midazolam 2 mg (1 mL of 2 mg/mL syrup) (coadministered on D4) Cohort 2 Treatment C (Period 1): Fexofenadine 180 mg (1 × 180 mg tablet) (D1) Treatment D (Period 2): Danicopan 150 mg (1 × 100 mg and 1 × 50 mg tablets) administered tid (D1 – D6), single oral dose of fexofenadine 180 mg (1 × 180 mg tablet) (coadministered on D4) Cohort 3 Treatment E (Period 1): MMF 1 g (2 × 500 mg tablets) (D1) Treatment F (Period 2): Danicopan 150 mg (1 × 100 mg and 1 × 50 mg tablets) administered tid (D1 – D6), single oral dose of MMF 1 g (2 × 500 mg tablets) (coadministered on D4)
PK sampling (danicopan)	Cohorts 1, 2, and 3 D3 (Period 1): 0 (prior to dosing) and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, and 8 hours post danicopan dose D4 (Period 2): 0 (prior to dosing) and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, and 8 hours post danicopan + midazolam (Part 1), danicopan + fexofenadine (Part 2), or danicopan + MMF (Part 3) dose
PK sampling (midazolam)	Cohort 1 D1 (Period 1): 0 (prior to dosing) and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, and 24 hours post midazolam dose D4 (Period 2): 0 (prior to dosing) and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, and 24 hours post danicopan + midazolam dose
PK sampling (fexofenadine)	Cohort 2 D1 (Period 1): 0 (prior to dosing) and 0.333, 0.667, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, and 72 hours post fexofenadine dose D4 (Period 2): 0 (prior to dosing) and 0.333, 0.667, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, and 72 hours post danicopan + fexofenadine dose
PK sampling (MMF [MPA, MPAG])	Cohort 3 D1 (Period 1): 0 (prior to dosing) and 0.167, 0.333, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48, and 72 hours post MMF dose D4 (Period 2): 0 (prior to dosing) and 0.167, 0.333, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48, and 72 hours post danicopan + MMF dose

Abbreviations: D = day; MMF = mycophenolate mofetil; MPA = mycophenolic acid; MPAG = mycophenolic acid glucuronide; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-010 CSR Section 9.4.1 and Section 9.5.4

2.2.1.2 結果

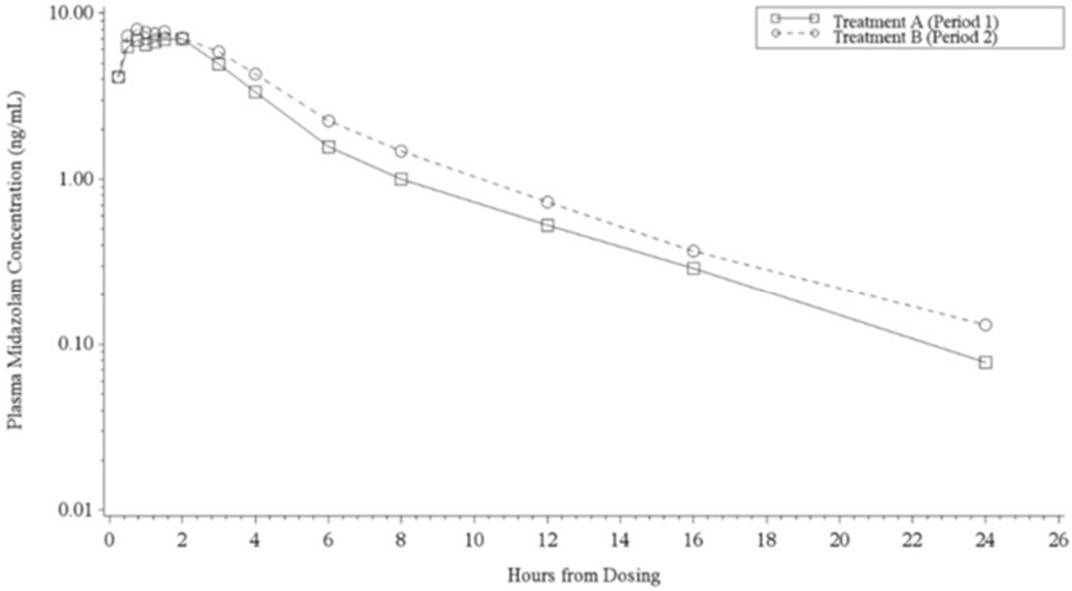
35 名の被験者はすべて男性であり、組み入れた被験者の多くは白人（21 名/35 名［60%］）であった。年齢及び体重の平均値（SD）はそれぞれ 27.5（9.02）歳及び 76.45（10.469） kg であった（ACH471-010 試験 CSR Table 14.1.3）。PK の評価には、本試験に組み入れた 35 名のすべての被験者のデータを用いた。

2.2.1.2.1 ミダゾラム

Day 1 にミダゾラム 2 mg を単剤で単回経口投与（Treatment A - Period 1）後及び Day 1～Day 4 にダニコパン 150 mg を tid で経口投与し、Day 4 にミダゾラム 2 mg を併用投与（Treatment B – Period 2）後の血漿中ミダゾラム濃度（平均値）の推移を Figure 13 に示す。また、ミダゾラムの PK パラメータを Table 15 に、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の統計学的比較を Table 16 に示す。

ミダゾラムの曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}）は、ダニコパンと併用投与したときの方がミダゾラムを単剤投与したときよりも 22～23%高値を示した。T_{max} は、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間で有意な差はなかった（$p \geq 0.05$）。

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）



Note: Treatment A (Period 1): A single dose of midazolam 2 mg administered on Day 1. Treatment B (Period 2): Danicopan 150 mg tid administered on Days 1 through 4 with a single dose of midazolam 2 mg coadministered on Day 4.
Abbreviation: tid = 3 times a day
Source: ACH471-010 CSR Figure 14.2.8.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Treatment A (N = 11)	Treatment B (N = 11)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	34.31 (24.9)	42.22 (23.9)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	35.58 (25.0)	43.87 (24.8)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	8.027 (21.2)	9.819 (27.9)
T_{max} (h)	Median (min, max)	1.250 (0.50, 2.00)	1.000 (0.50, 2.00)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.1629 (0.044512)	0.1635 (0.056657)

PK Parameter (Units)	Statistic	Treatment A (N = 11)	Treatment B (N = 11)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	4.557 (1.2533)	4.816 (1.8792)
CL/F (L/h)	Arithmetic mean (SD)	57.69 (13.048)	46.81 (10.959)

Note: Treatment A (Period 1): A single dose of midazolam 2 mg administered on Day 1. Treatment B (Period 2): Danicopan 150 mg tid administered on Days 1 through 4 with a single dose of midazolam 2 mg coadministered on Day 4.
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 to time t; 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; N = number of participants; PK = pharmacokinetic(s); 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: ACH471-010 CSR Table 14.2.1.3 and Table 14.2.1.4

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）

Parameter (Units)	Treatment B (Test) (N = 11)	Treatment A (Reference) (N = 11)	GMR (%)	90% CI	Intra-subject %CV
	Geo LSM	Geo LSM			
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng × h/mL)	42.22	34.31	123.04	115.56 - 131.01	8.13
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng × h/mL)	43.87	35.58	123.30	116.29 - 130.73	7.59
C_{max} (ng/mL)	9.819	8.027	122.33	107.34 - 139.40	17.03

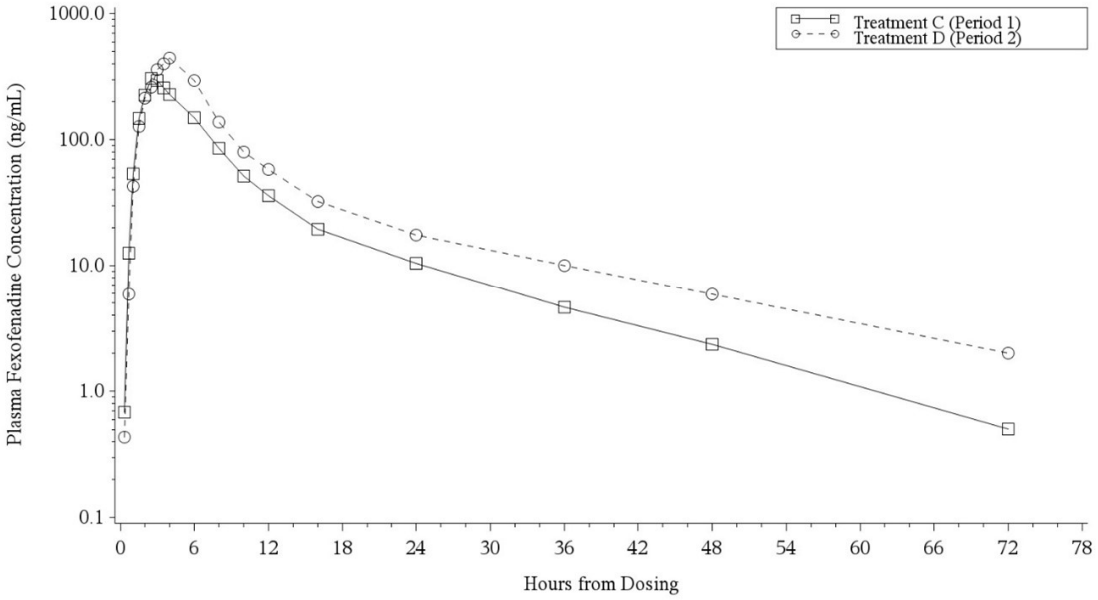
Note: Treatment A (Period 1): A single dose of midazolam 2 mg administered on Day 1 (reference). Treatment B (Period 2): Danicopan 150 mg tid administered on Days 1 through 4 with a single dose of midazolam 2 mg coadministered on Day 4 (test).
Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × (square root (exp[MSE]-1)), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}inf}$ = 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 to time t; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-010 CSR Table 14.2.1.6

2.2.1.2.2 フェキソフェナジン

Day 1 にフェキソフェナジン 180 mg を単剤で単回経口投与（Treatment C - Period 1）後及び Day 1～Day 6 にダニコパン 150 mg を tid で経口投与し、Day 4 にフェキソフェナジン 180 mg を併用投与（Treatment D - Period 2）後の血漿中フェキソフェナジン濃度（平均値）の推移を Figure 14 に示す。また、フェキソフェナジンの PK パラメータを Table 17 に、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の統計学的比較を Table 18 に示す。

フェキソフェナジンの C_{max} は、フェキソフェナジンを単剤投与したときよりもダニコパンと併用投与したときの方が約 42%高値を示した。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ もダニコパンと併用投与したときの方がそれぞれ約 60%及び約 62%高値を示した。T_{max} は、ダニコパンと併用投与したときの方が 45 分遅くなり、有意に遅延した（$p < 0.05$）。

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）



Note: Treatment C (Period 1): A single dose of fexofenadine 180 mg administered on Day 1. Treatment D (Period 2): Danicopan 150 mg tid administered on Days 1 through 6 with a single dose of fexofenadine 180 mg coadministered on Day 4.
Abbreviation: tid = 3 times a day
Source: ACH471-010 CSR Figure 14.2.10.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Treatment C (N = 12)	Treatment D (N = 12)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	1840 (26.8)	2936 (28.4)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	1912 (28.9) [n=11]	3048 (28.9)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	347.4 (24.7)	494.3 (28.1)
T_{max} (h)	Median (min, max)	2.500 (1.50, 3.50)	3.750 (1.50, 4.00)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.07855 (0.032988) [n=11]	0.05639 (0.024431)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	11.293 (6.6765) [n=11]	15.285 (7.8509)
CL/F (L/h)	Arithmetic mean (SD)	97.15 (22.337) [n=11]	61.11 (15.801)

Note: Treatment C (Period 1): A single dose of fexofenadine 180 mg administered on Day 1. Treatment D (Period 2): Danicopan 150 mg tid administered on Days 1 through 6 with a single dose of fexofenadine 180 mg coadministered on Day 4.
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 to time t; 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; N = number of participants; 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: ACH471-010 CSR Table 14.2.3.3 and Table 14.2.3.4

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）

Parameter (Units)	Treatment D (Test) N = 12 Geo LSM	Treatment C (Reference) N = 12 Geo LSM	GMR (%)	90% CI	Intra-subject % CV
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng × h/mL)	2936	1840	159.53	145.27 - 175.18	12.82

Parameter (Units)	Treatment D (Test) N = 12 Geo LSM	Treatment C (Reference) N = 12 Geo LSM	GMR (%)	90% CI	Intra-subject % CV
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng × h/mL)	3048	1878 [n=11]	162.27	146.72 - 179.47	13.14
C_{max} (ng/mL)	494.3	347.4	142.28	127.52 - 158.75	15.02

Note: Treatment C (Period 1): A single dose of fexofenadine 180 mg administered on Day 1 (reference). Treatment D (Period 2): Danicopan 150 mg tid administered on Days 1 through 6 with a single dose of fexofenadine 180 mg coadministered on Day 4 (test).
Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × (square root (exp[MSE]-1)), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}inf}$ = 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 to time t; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-010 CSR Table 14.2.3.6

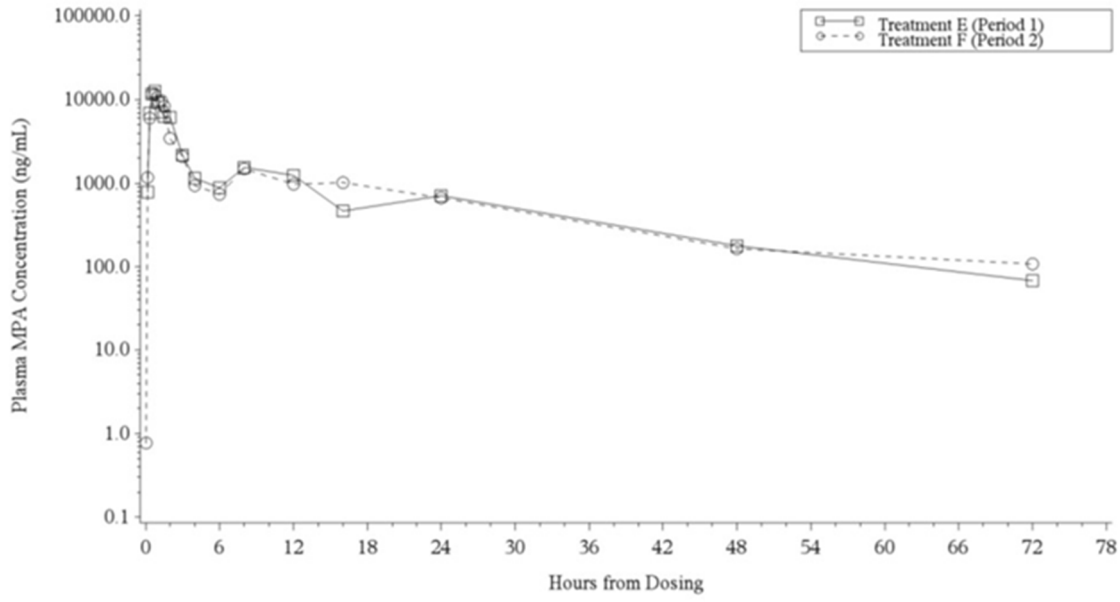
2.2.1.2.3 ミコフェノール酸モフェチル

ミコフェノール酸（MPA）:

Day 1 に MMF 1 g を単剤で単回経口投与（Treatment E - Period 1）後及び Day 1～Day 6 にダニコパン 150 mg を tid で経口投与し、Day 4 に MMF 1 g を併用投与（Treatment F – Period 2）後の血漿中 MPA 濃度（平均値）の推移を Figure 15 に示す。また、MPA の PK パラメータを Table 19 に、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の統計学的比較を Table 20 に示す。

MPA の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、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で同様（10%以内の差）であった。T_{max} は、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間で有意な差はなかった（$p \geq 0.05$）。

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）



Note: Treatment E (Period 1): A single dose of MMF 1 g administered on Day 1. Treatment F (Period 2): Danicopan 150 mg tid administered on Days 1 through 6 with a single dose of MMF 1 g coadministered on Day 4.
Abbreviations: MMF = mycophenolate mofetil; MPA = mycophenolic acid; tid = 3 times a day
Source: ACH471-010 CSR Figure 14.2.12.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Treatment E (N = 12)	Treatment F (N = 11)
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	50410 (20.5)	52110 (10.9)
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	51700 (23.0) [n=11]	53110 (11.8) [n=10]
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	16180 (56.2)	16020 (33.6)
T_{max} (h)	Median (min, max)	0.750 (0.50, 3.00)	0.750 (0.33, 3.00)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.05412 (0.013571) [n=11]	0.05214 (0.012763) [n=10]
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	13.734 (4.3194) [n=11]	14.162 (4.0609) [n=10]

Note: Treatment E (Period 1): A single dose of MMF 1 g administered on Day 1. Treatment F (Period 2): Danicopan 150 mg tid administered on Days 1 through 6 with a single dose of MMF 1 g coadministered on Day 4.
Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); K_{el} = terminal elimination rate constant; max = maximum; min = minimum; MMF = mycophenolate mofetil; MPA = mycophenolic acid; N = number of participants; 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: ACH471-010 CSR Table 14.2.5.3 and Table 14.2.5.4

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）

Parameter (Units)	Treatment F (Test) N = 11 Geo LSMs	Treatment E (Reference) N = 12 Geo LSMs	GMR (%)	90% CI	Intra-subject %CV
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	52250	50410	103.65	95.01 - 113.09	11.45
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	54030 [n=10]	51700 [n=11]	104.51	94.78 - 115.24	11.96
C_{max} (ng/mL)	16020	16180	99.00	72.12 - 135.91	46.34

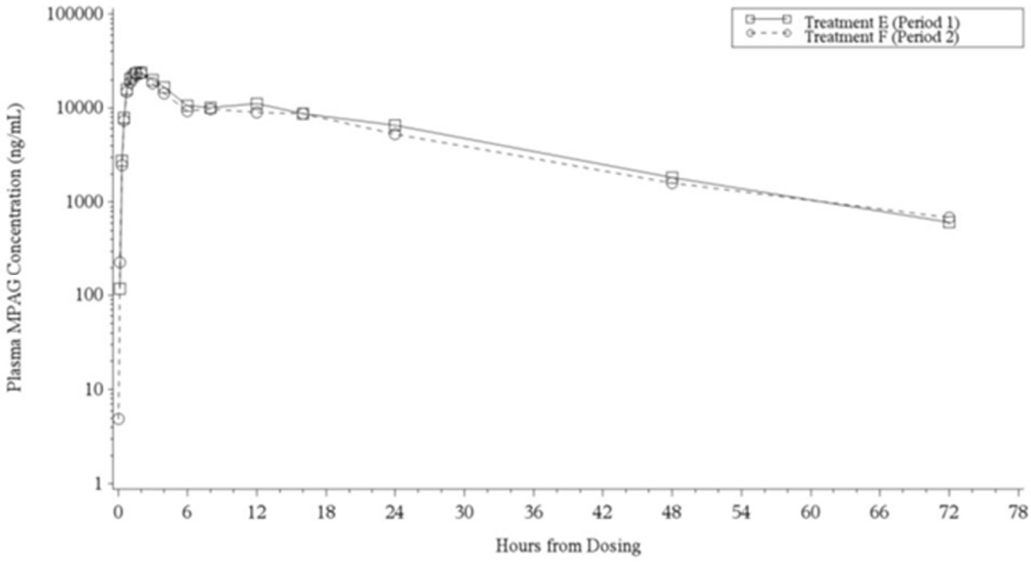
Note: Treatment E (Period 1): A single dose of MMF 1 g administered on Day 1 (reference). Treatment F (Period 2): Danicopan 150 mg tid administered on Days 1 through 6 with a single dose of MMF 1 g coadministered on Day 4 (test).
Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × (square root (exp[MSE]-1)), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MMF = mycophenolate mofetil; MPA = mycophenolic acid; MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-010 CSR Table 14.2.5.6

ミコフェノール酸グルクロニド（MPAG）

Day 1 に MMF 1 g を単剤で単回経口投与（Treatment E - Period 1）後及び Day 1～Day 6 にダニコパン 150 mg を tid で経口投与し、Day 4 に MMF 1 g を併用して単回経口投与（Treatment F – Period 2）後の血漿中 MPAG 濃度（平均値）の推移を Figure 16 に示す。また、MPAG の PK パラメータを Table 21 に、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の統計学的比較を Table 22 に示す。

MPAG の AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、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で同様（10%以内の差）であった。C_{max} は、MMF をダニコパンと併用投与したときの方が、MMF を単剤投与したときよりも約 12%低値であった。T_{max} は、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間で有意な差はなかった（$p \geq 0.05$）。

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）



Note: Treatment E (Period 1): A single dose of MMF 1 mg administered on Day 1. Treatment F (Period 2): Danicopan 150 mg tid administered on Days 1 through 6 with a single dose of MMF 1 mg coadministered on Day 4.
Abbreviations: MMF = mycophenolate mofetil; MPAG = mycophenolic acid glucuronide; tid = 3 times a day
Source: ACH471-010 CSR Figure 14.2.13.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Treatment E (N = 12)	Treatment F (N = 11)
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	373200 (20.2)	343600 (22.4)
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	399900 (22.2)	361700 (21.3)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	28650 (33.4)	24300 (49.1)
T_{max} (h)	Median (min, max)	1.500 (0.75, 4.00)	1.500 (1.00, 3.00)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.04924 (0.0097246)	0.04760 (0.011138)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	14.600 (2.9338)	15.473 (4.4221)

Note: Treatment E (Period 1): A single dose of MMF 1 g administered on Day 1. Treatment F (Period 2): Danicopan 150 mg tid administered on Days 1 through 6 with a single dose of MMF 1 g coadministered on Day 4.
Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); K_{el} = terminal elimination rate constant; max = maximum; min = minimum; MMF = mycophenolate mofetil; MPAG = mycophenolic acid glucuronide; N = number of participants; 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: ACH471-010 CSR Table 14.2.6.3 and Table 14.2.6.4

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）

Parameter (Units)	Treatment F (Test) N = 11	Treatment E (Reference) N = 12	GMR (%)	90% CI	Intra-subject %CV
	Geo LSM	Geo LSM			
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	343300	373200	91.99	88.71 - 95.39	4.70
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	372500	399900	93.14	90.07 - 96.31	4.34
C_{max} (ng/mL)	25100	28650	87.62	71.64 - 107.17	26.55

Note: Treatment E (Period 1): A single dose of MMF 1 g administered on Day 1 (reference). Treatment F (Period 2): Danicopan 150 mg tid administered on Days 1 through 6 with a single dose of MMF 1 g coadministered on Day 4 (test).
Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test/reference).

Intrasubject %CV was calculated as 100 × (square root (exp[MSE]-1)), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MPAG = mycophenolic acid glucuronide; MMF = mycophenolate mofetil; MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-010 CSR Table 14.2.6.6

2.2.1.3 結論

ミダゾラム

- ダニコパンと併用投与したときのミダゾラムの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、ミダゾラムを単剤投与したときと比較して 22～23%高値を示した。
- 以上の結果から、ダニコパンは CYP3A の弱い阻害薬であることが示唆されたが、ミダゾラムとの併用では臨床的に問題となる相互作用は認められず、用量調節せずに投与可能であると考えられる。

フェキソフェナジン

- フェキソフェナジンを単剤投与したときと比較して、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 C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、それぞれ約 42%、約 60%及び約 62%高値を示した。T_{max} は 45 分遅くなり、有意に遅延した（$p < 0.05$）。
- 以上の結果から、ダニコパンは P-gp の阻害薬であることが示唆された。

ミコフェノール酸モフェチル

- 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代謝物 MPA の PK は同様であった。
- 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代謝物 MPAG の AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は同様であった。MPAG の C_{max} はわずかに低下した。
- 以上の結果から、ダニコパンは UGT 活性を阻害せず、ミコフェノール酸モフェチルとの併用では、用量調節せずに投与可能であると考えられる。

2.2.2 ACH471-014 試験

2.2.2.1 試験の目的と方法

ACH471-014 試験は健康成人被験者を対象とした 3 コホート、非盲検、固定順序、2 期で、ダニコパンとシクロスポリン、タクロリムス、制酸剤及びオメプラゾールとの間の DDI、並びに安全性及び忍容性を評価する第 1 相 DDI 試験である。本試験は米国で実施した。

骨髄移植を必要とする PNH 患者に対しては、ダニコパンと免疫抑制剤を併用投与することが想定される。シクロスポリン及びタクロリムスは治療域の狭い免疫抑制剤である。タクロリムスは、固形臓器移植及び幹細胞移植で使用されている。シクロスポリンはカルシニューリン阻害剤であり、タクロリムスの忍容性が悪い場合のセカンドラインの薬剤として使用される。

ダニコパンは溶解性が低く、受動的膜透過性が高いため、ダニコパンの吸収は溶出／溶解律速である可能性が高い。ダニコパンの空腹時投与と比較して、食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、それぞれ 102%及び 44%高値を示したため（ACH471-001 試験 CSR）、胃内 pH のダニコパンの PK に及ぼす影響を、2 種類の制酸剤（炭酸カルシウム及び水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／シメチコン）及びプロトンポンプ阻害剤（PPI）のオメプラゾールを用いて評価した。

本試験では、3 コホートで 72 名の被験者に、ダニコパンをシクロスポリン、タクロリムス又は

制酸剤若しくはオメプラゾールと併用して投与した。ACH471-014 試験の投与及び検体採取スケジュールを Table 23 に示す。

- コホート 1：ダニコパンとシクロスポリンとの DDI（14 名）
- コホート 2：ダニコパンとタクロリムスとの DDI（28 名）
- コホート 3：ダニコパンと制酸剤又はオメプラゾールとの DDI（30 名）

Table 23: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-014 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Dosage regimen	Cohort 1 Treatment A (Period 1): Cyclosporine oral 300 mg, D1 Treatment B (Period 2): Danicopan oral 200 mg tid, D1 - D7 with cyclosporine 300 mg coadministered on D5 Treatment B was further divided into the following: Treatment B1 (Period 2): Danicopan oral 200 mg tid, D1 - D4 Treatment B2 (Period 2): Danicopan oral 200 mg tid, D5 - D7 with cyclosporine 300 mg coadministered on D5 Cohort 2 Treatment C (Period 1): Tacrolimus oral 2 mg, D1 Treatment D (Period 2): Danicopan oral 200 mg tid, D1 - D10 with tacrolimus 2 mg coadministered on D5 Cohort 3 Treatment E1 (Period 1): Danicopan oral 200 mg tid, D1 - D4 Treatment E2 (Period 1): Danicopan oral 200 mg with calcium carbonate 1 g coadministered on D5 Treatment F1 (Period 1): Danicopan oral 200 mg tid, D1 - D4 Treatment F2 (Period 1): Danicopan oral 200 mg with aluminum hydroxide 200 mg / magnesium hydroxide 200 mg / simethicone 25 mg on D5 Treatment G1 (Period 2): Omeprazole oral 40 mg qd, D1 - D4 Treatment G2 (Period 2): Omeprazole oral 40 mg qd, with danicopan 200 mg administered orally tid on D5 - D8
PK sampling (cyclosporine)	Cohort 1 D1 (Period 1) and D5 (Period 2): Predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48, and 72 hours post cyclosporine dose
PK sampling (tacrolimus)	Cohort 2 D1 (Period 1) and D5 (Period 2): Predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, and 144 hours post tacrolimus dose
PK sampling (omeprazole)	Cohort 3 D1: Predose D4 and D8: Predose and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, and 24 hours post omeprazole dose
PK sampling (danicopan)	Cohorts 1, 2, and 3 D1 and D3: Predose D4 and D5: Predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, and 8 hours post danicopan dose Only Cohort 3 D5: Predose D8: Predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, and 8 hours post danicopan dose

Note: Treatments E1 and F1 of Cohort 3 were combined as Treatment H for PK analyses.
Danicopan, 100 mg tablets.
Cyclosporine, 100 mg capsules (Neoral®).
Tacrolimus, 1 mg capsules (Prograf®).
Calcium carbonate (antacid), 500 mg calcium carbonate chewable tablets.
Aluminum/magnesium hydroxide (antacid), 200 mg aluminum hydroxide/200 magnesium hydroxide/25 mg simethicone chewable tablets.
Omeprazole, 40 mg omeprazole capsules.
Danicopan tid doses were administered approximately at Hour 0, Hour 9, and Hour 15 with doses taken within 30 minutes of the beginning of respective meals/snacks. Hour 0 in each day was within ±1 hour relative to Hour 0 on Day 1.
Abbreviations: D = day; PK = pharmacokinetics; qd = once a day; tid = 3 times a day
Source: ACH471-014 CSR Section 9.4.1 and Section 9.5.4

2.2.2.2 結果

本試験に組み入れた 72 名の被験者の内訳は、65 名（90%）が男性で、7 名（10%）が女性であった。被験者の多くは白人（63 名［88%］）であった。年齢及び体重の平均値（SD）はそれぞれ

40.4（9.30）歳及び 82.54（11.097）kg であった（ACH471-014 試験 CSR Table 14.1.3）。

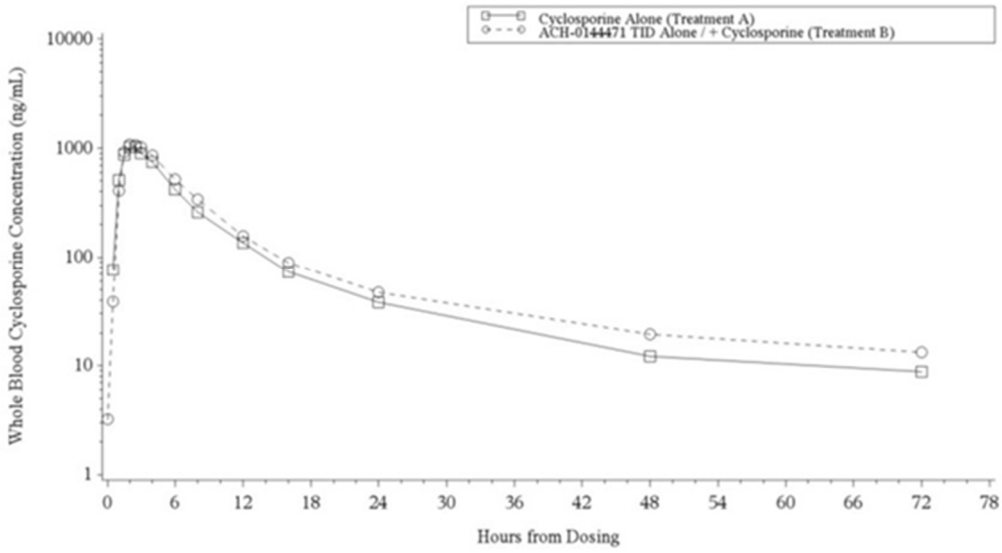
本項には、シクロスポリン、タクロリムス、オメルラゾール及び制酸剤の PK の結果を記載した。PK の評価には、コホート 1 の 14 名、コホート 2 の 28 名及びコホート 3 の 30 名のすべての被験者のデータを用いた。

2.2.2.2.1 シクロスポリン

Day 1 にシクロスポリン 300 mg を単剤で単回経口投与（Treatment A - Period 1）後及び Day 1～Day 7 にダニコパン 200 mg を tid で経口投与し、Day 5 にシクロスポリン 300 mg を併用して単回投与（Treatment B - Period 2）後の全血中シクロスポリン濃度（平均値）の推移を Figure 17 に示す。また、シクロスポリンの PK パラメータを Table 24 に、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の統計学的比較を Table 25 に示す。

シクロスポリンの C_{max} は、ダニコパンとの併用投与による影響を受けなかった（3%未満の差）。T_{max} は、ダニコパンと併用投与したときの方が、シクロスポリンを単剤投与したときよりも 13 分遅延した（$p < 0.05$）。シクロスポリンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ダニコパンと併用投与したときの方が約 18%～約 20%高値を示した。この増加は、ダニコパンと併用投与したときの半減期が約 3 時間延長していること及びクリアランスが約 16%低下していることを反映したものであった。

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）**



Note: Treatment A (Period 1): Cyclosporine oral 300 mg administered on Day 1. Treatment B (Period 2): Danicopan oral 200 mg tid administered on Days 1 through 7 with cyclosporine 300 mg coadministered on Day 5.
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; tid = 3 times a day
Source: ACH471-014 CSR Figure 14.2.7.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Treatment A (N = 14)	Treatment B (N = 14)
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	7034 (18.7)	8276 (18.4)
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	7293 (19.2)	8717 (19.1)
$AUC_{\%extrap}$	Arithmetic mean (SD)	3.533 (1.7219)	5.050 (1.6782)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	1137 (14.8)	1168 (18.9)
T_{max} (h)	Median (min, max)	1.999 (1.50, 3.01)	2.257 (1.50, 3.01)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.03605 (0.0084395)	0.02979 (0.0044138)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	20.306 (5.1114)	23.721 (3.3189)
CL/F (L/h)	Arithmetic mean (SD)	41.81 (7.6405)	34.97 (6.3736)

Note: Treatment A (Period 1): Cyclosporine oral 300 mg administered on Day 1.Treatment B (Period 2): Danicopan oral 200 mg tid administered on Days 1 through 7 with cyclosporine 300 mg coadministered on Day 5.
Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; $AUC_{\%extrap}$ = 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; N = number of participants; 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: ACH471-014 CSR Table 14.2.1.3 and Table 14.2.1.4

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）

Parameter (Units)	Treatment B (Test) (N = 14) Geo LSM	Treatment A (Reference) (N = 14) Geo LSM	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	8276	7034	117.66	112.54 - 123.01	6.65
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	8717	7293	119.54	114.21 - 125.11	6.82
C_{max} (ng/mL)	1168	1137	102.72	95.36 - 110.64	11.14

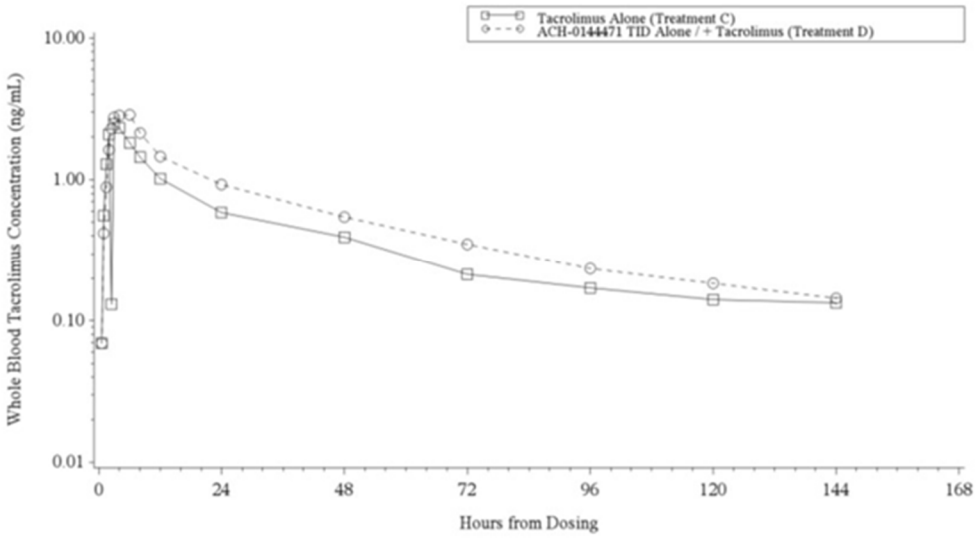
Note: Treatment A (Period 1): Cyclosporine 300 mg oral administered on Day 1 (reference).
Treatment B (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 7 with cyclosporine 300 mg coadministered on Day 5 (test).
Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × square root (exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-014 CSR Table 14.2.1.6

2.2.2.2.2 タクロリムス

Day 1 にタクロリムス 2 mg を単剤で単回経口投与（Treatment C - Period 1）後及び Day 1～Day 10 にダニコパン 200 mg を tid で経口投与し、Day 5 にタクロリムス 2 mg を併用投与（Treatment D - Period 2）後の全血中タクロリムス濃度（平均値）の推移を Figure 18 に示す。また、タクロリムスの PK パラメータを Table 26 に、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の統計学的比較を Table 27 に示す。

タクロリムスの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、タクロリムスを単剤投与したときと比較して、ダニコパンと併用投与したときの方がそれぞれ約 55%及び約 49%高値を示した。C_{max} は、ダニコパンと併用投与したときの方が約 13%高値を示した。

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）



Note: Treatment C (Period 1): Tacrolimus 2 mg oral administered on Day 1.
Treatment D (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 10 with tacrolimus 2 mg coadministered on Day 5.
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; tid/TID = 3 times a day
Source: ACH471-014 CSR Figure 14.2.9.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Treatment C (N = 28)	Treatment D (N = 27)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	48.91 (40.7)	74.67 (37.8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	55.68 (38.5)	81.99 (36.5)
$AUC_{\%extrap}$	Arithmetic mean (± SD)	12.07 (± 4.0126)	8.892 (± 2.4203)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	2.988 (42.6)	3.324 (36.0)
T_{max} (h)	Median (min, max)	3.998 (1.49, 12.00)	4.015 (1.99, 8.01)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.02100 (0.0055504)	0.01909 (0.0030575)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	35.072 (8.5150)	37.206 (5.9491)
CL/F (L/h)	Arithmetic mean (SD)	38.47 (15.274)	25.91 (9.3297)

Note: Treatment C (Period 1): Tacrolimus 2 mg oral administered on Day 1.
Treatment D (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 10 with tacrolimus 2 mg coadministered on Day 5.
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 to time t; $AUC_{\%extrap}$ = 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; N = number of participants; 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: ACH471-014 CSR Table 14.2.3.3 and Table 14.2.3.4

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）

Parameter (Units)	Treatment D (Test) (N = 27) Geo LSM	Treatment C (Reference) (N = 28) Geo LSM	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng × h/mL)	75.63	48.91	154.64	143.89 - 166.19	15.63

Parameter (Units)	Treatment D (Test) (N = 27) Geo LSM	Treatment C (Reference) (N = 28) Geo LSM	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng × h/mL)	82.90	55.68	148.88	139.80 - 158.56	13.64
C_{max} (ng/mL)	3.378	2.988	113.06	102.45 - 124.78	21.53

Note: Treatment C (Period 1): Tacrolimus 2 mg oral administered on Day 1 (reference). Treatment D (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 10 with tacrolimus 2 mg coadministered on Day 5 (test).
Geometric least squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × square root (exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}inf}$ = 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 to time t; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-014 CSR Table 14.2.3.6

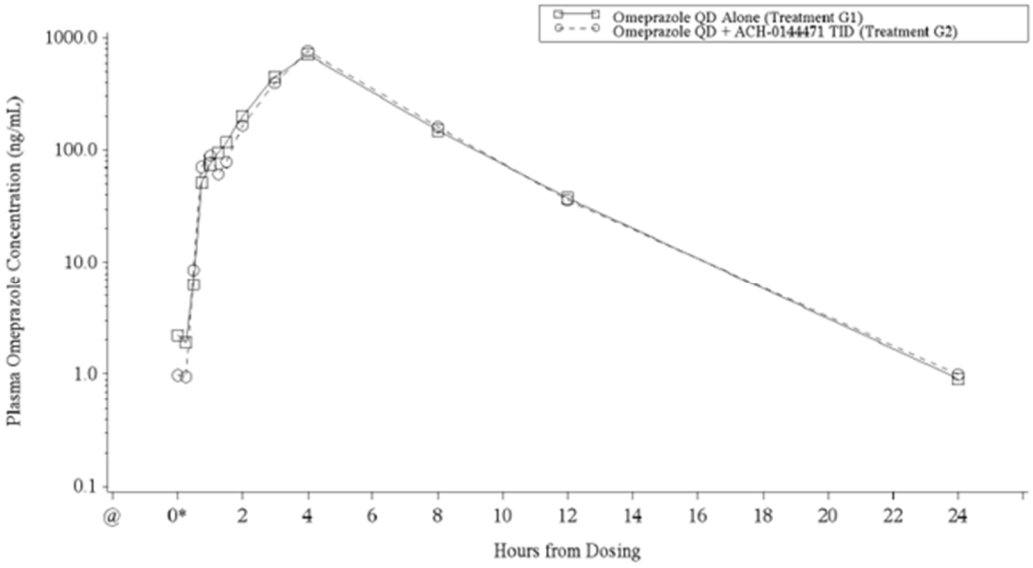
2.2.2.2.3 オメプラゾール及び 5-水酸化オメプラゾール

オメプラゾール：

Day 1～Day 4 にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回(qd)で単剤経口投与(Treatment G1 – Period 2)後及び Day 5～Day 8 にダニコパン 200 mg を tid で併用投与（Treatment G2 - Period 2）後の血漿中オメプラゾール濃度（平均値）の推移を Figure 19 に示す。また、オメプラゾールの PK パラメータを Table 28 に、時間 0 から投与 24 時間後までの濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）及び C_{max} の統計学的比較を Table 29 に示す。

オメプラゾールの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は、単剤投与したときと比較して、ダニコパンと併用投与したときの方がそれぞれ約 17%及び約 24%高値を示した。T_{max} は、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間で有意な差はなかった（$p \geq 0.05$）。

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）**



Note: Treatment G1 (Period 2): Omeprazole 40 mg oral qd administered on Days 1 through 4. Treatment G2 (Period 2): Omeprazole 40 mg oral qd with danicopan 200 mg oral tid administered on Days 5 through 8.
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; qd/QD = once a day; tid/TID = 3 times a day
Source: ACH471-014 CSR Figure 14.2.12.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Treatment G1 (N = 28)	Treatment G2 (N = 27)
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	2472 (125.5)	2933 (74.2)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	646.7 (133.8)	806.2 (76.2)
T_{max} (h)	Median (min, max)	3.996 (0.75, 12.00)	3.995 (0.90, 8.15)
C_{trough} (ng/mL)	Arithmetic mean (SD)	0.9075 (1.2952)	1.011 (1.5688)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.2977 (0.071574)[a]	0.3220 (0.059455)[b]
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	2.471 (0.6575)	2.235 (0.4827)

Note: Treatment G1 (Period 2): Omeprazole 40 mg oral qd administered on Days 1 through 4. Treatment G2 (Period 2): Omeprazole 40 mg oral qd administered with danicopan 200 mg oral tid administered on Days 5 through 8.
[a] N = 18
[b] N = 20
Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosing interval; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); K_{el} = terminal elimination rate constant; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; qd = once a day; 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: ACH471-014 CSR Table 14.2.6.3 to Table 14.2.6.4

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）

Parameter (Units)	Treatment G2 (Test) (N = 27) Geo LSM	Treatment G1 (Reference) (N = 28) Geo LSM	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
AUC_{0-24} (ng × h/mL)	2882	2472	116.57	98.78 - 137.57	36.91
C_{max} (ng/mL)	802.0	646.7	124.00	98.13 - 156.70	54.00

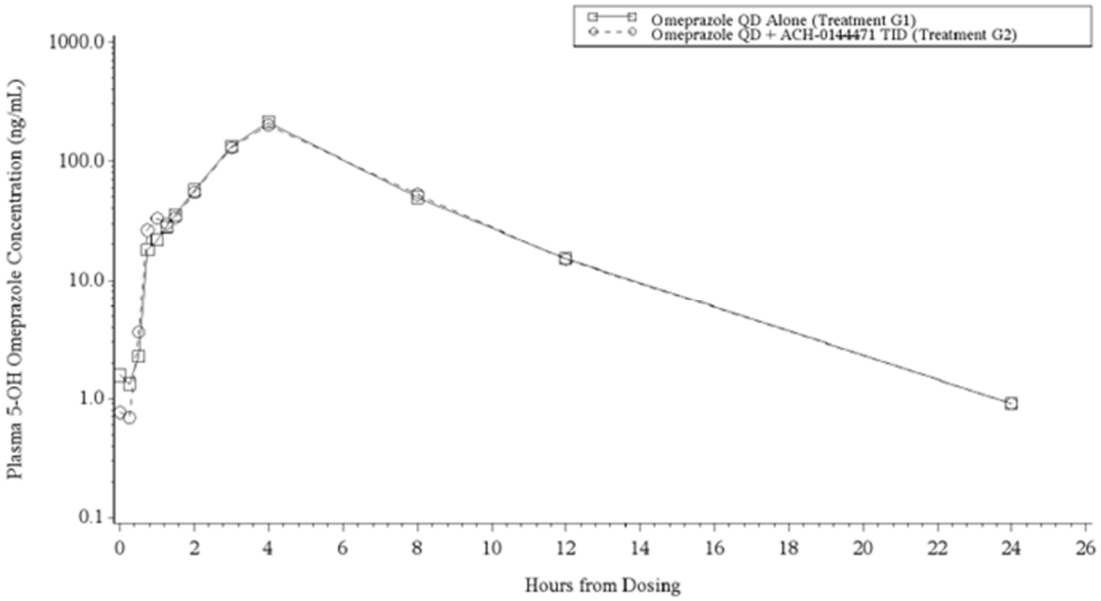
Note: Treatment G1 (Period 2): Omeprazole 40 mg oral qd administered on Days 1 through 4 (reference). Treatment G2 (Period 2): Omeprazole 40 mg oral qd with danicopan 200 mg oral tid administered on Days 5 through 8 (test). Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA. Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × square root (exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; qd = once a day; tid = 3 times a day
Source: ACH471-014 CSR Table 14.2.6.6

5-水酸化オメプラゾール：

Day 1～Day 4 にオメプラゾール 40 mg を qd で経口投与（Treatment G1 – Period 2）後及び Day 5 ～ Day 8 にダニコパン 200 mg を tid で、オメプラゾール 40 mg を qd で反復投与（Treatment G2 - Period 2）後の血漿中 5-水酸化オメプラゾール濃度（平均値）の推移を Figure 20 に示す。また、5-水酸化オメプラゾールの PK パラメータを Table 30 に、AUC_{0-24} 及び C_{max} の統計学的比較を Table 31 に示す。

オメプラゾールを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 AUC_{0-24} 及び C_{max} は、オメプラゾールを単剤投与したときと比較して、それぞれ約 6%及び約 11%高値を示した。T_{max} は、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間で有意な差はなかった（$p \geq 0.05$）。

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）



Note: Treatment G1 (Period 2): Omeprazole 40 mg oral qd administered on Days 1 through 4. Treatment G2 (Period 2): Omeprazole 40 mg oral qd with danicopan 200 mg oral tid administered on Days 5 through 8.
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; qd/QD = once a day; tid/TID = 3 times a day
Source: ACH471-014 CSR Figure 14.2.13.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Treatment G1 (N = 28)	Treatment G2 (N = 27)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	996.9 (43.6)	1044 (29.3)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	215.6 (69.3)	234.8 (53.9)
T_{max} (h)	Median (min, max)	3.996 (0.75, 12.00)	3.995 (0.90, 8.15)
C_{trough} (ng/ml)	Arithmetic mean (SD)	0.8968 (1.4071)	0.9144 (1.2968)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.2474 (0.049080)[a]	0.2608 (0.041636)[b]
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	3.007 (1.2125)[a]	2.734 (0.5143)[b]

Note: Treatment G1: Omeprazole 40 mg oral qd administered on Days 1 through 4. Treatment G2: Omeprazole 40 mg oral qd with danicopan 200 mg oral tid administered on Days 5 through 8.
[a] N = 24
[b] N = 23
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to time 24 h; C_{max} = maximum observed concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosing interval; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); K_{el} = terminal elimination rate constant; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; qd= once a day; 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: ACH471-014 CSR Table 14.2.6.10, Table 14.2.6.11

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）

Parameter (Units)	Treatment G2 (Test) (N = 27) Geo LSM	Treatment G1 (Reference) (N = 28) Geo LSM	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng × h/mL)	1054	996.9	105.68	95.24 - 117.27	22.77

Parameter (Units)	Treatment G2 (Test) (N = 27) Geo LSM	Treatment G1 (Reference) (N = 28) Geo LSM	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
C_{max} (ng/mL)	238.8	215.6	110.74	92.67 - 132.35	39.98

Note: Treatment G2: Omeprazole oral 40 mg qd with danicopan 200 mg oral tid administered on Days 5 through 8 (test).
Treatment G1: Omeprazole 40 mg oral qd administered on Days 1 through 4 (reference).
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA. Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × square root (exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time 0 to time 24 h; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; qd= once a day; tid = 3 times a day
Source: ACH471-014 CSR Table 14.2.6.13

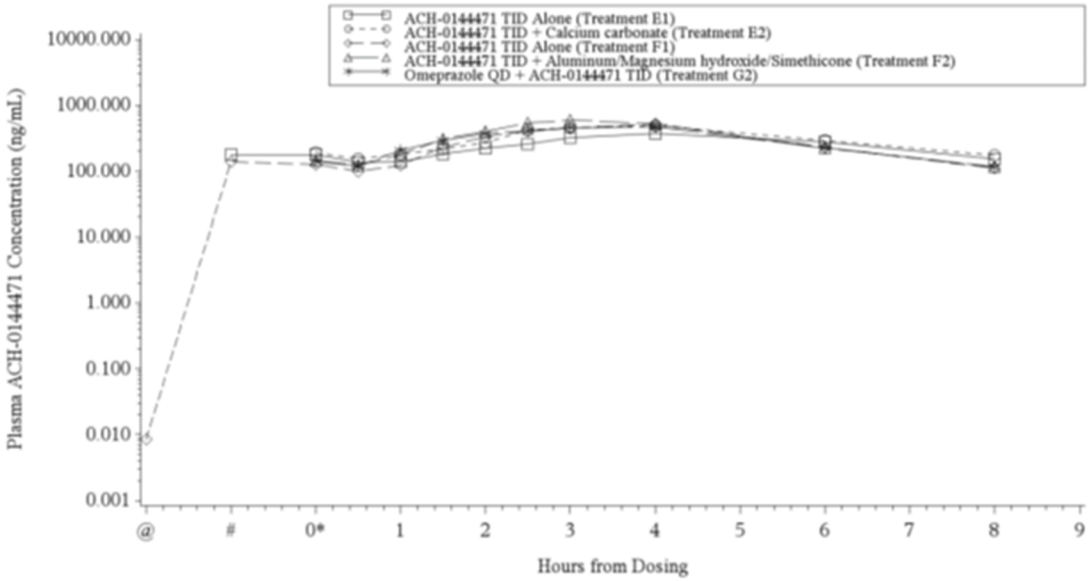
2.2.2.2.4 制酸剤又はオメプラゾール投与併用下でのダニコパンの薬物動態

Day 1～Day 4 にダニコパン 200 mg を tid で反復経口投与（Treatment H: Treatment E1 及び F1 を併合– Period 1）後、制酸剤と併用投与（Day 5 に炭酸カルシウム 1 g とダニコパンを併用投与［Treatment E2 – Period 1］又は Day 5 に水酸化アルミニウム 200 mg／水酸化マグネシウム 200 mg／シメチコン 25 mg とダニコパンを併用投与［Treatment F2 – Period 1］）後及び Day 5～Day 8 にオメプラゾール 40 mg とダニコパンを併用投与（Treatment G2 - Period 2）後のダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移を Figure 21 に示す。また、ダニコパンの PK パラメータを Table 32 に、時間 0 から投与 8 時間後までの濃度時間曲線下面積（AUC_{0-8}）及び C_{max} の統計学的比較を Table 33、Table 34 及び Table 35 に示す。

制酸剤（炭酸カルシウム又は水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／シメチコン）とダニコパンを併用投与したときのダニコパンの AUC_{0-8} 及び C_{max} は、ダニコパンを単剤投与したときと比較すると、約 22%～31%高値を示した。T_{max} は、炭酸カルシウムと併用投与しても有意な差はなかった（$p \geq 0.05$）が、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すると約 33 分早くなった（$p < 0.05$）。

オメプラゾールと併用投与したときのダニコパンの C_{max} は、約 22%高値を示した。オメプラゾールと併用投与するとダニコパンの T_{max} は約 46 分早くなった（$p < 0.05$）。ダニコパンの AUC_{0-8} は、オメプラゾールと併用投与しても有意な影響を受けなかった。

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）



Note: Treatment E1 (Period 1): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 4.
Treatment E2 (Period 1): Danicopan 200 mg oral administered with calcium carbonate 1 g coadministered on Day 5.
Treatment F1 (Period 1): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 4.
Treatment F2 (Period 1): Danicopan 200 mg oral administered with aluminum hydroxide 200 mg/ magnesium hydroxide 200 mg/ simethicone 25 mg on Day 5.
Treatment G2 (Period 2): Omeprazole 40 mg oral qd with danicopan 200 mg oral tid administered on Days 5 through 8.
@: Day 1 predose (E1, F1), Day 5 predose (G2).
#: Day 3 predose (E1, F1).
0*: Day 4 predose (E1, F1), Day 5 predose (E2, F2), Day 8 predose (G2).
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; qd/QD = once a day; tid/TID = 3 times a day
Source: ACH471-014 CSR Figure 14.2.11.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Treatment E2 (N = 14)	Treatment F2 (N = 15)	Treatment G2 (N = 28)	Treatment H (N = 30)
AUC_{0-8} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean%CV)	2398 (27.5)	2570 (18.1)	2209 (36.8)	1997 (50.5)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	559.1 (29.0)	635.1 (20.5)	565.6 (42.3)	452.2 (54.4)
T_{max} (h)	Median (min, max)	3.996 (2.00, 6.00)	3.003 (1.50, 4.01)	2.795 (0.99, 4.04)	4.001 (0.52, 6.01)
C_{trough} (ng/mL)	Arithmetic mean (SD)	172.0 (112.00)	116.0 (30.876)	114.4 (47.512)	131.0 (82.767)

Note: Treatment E 1 (Period 1): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 4.
Treatment E2 (Period 1): Danicopan 200 mg oral administered with calcium carbonate 1 g coadministered on Day 5.
Treatment F1 (Period 1): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 4.
Treatment F2 (Period 2): Danicopan 200 mg oral administered with aluminum hydroxide 200 mg/ magnesium hydroxide 200 mg/ simethicone 25 mg on Day 5.
Treatment G2: Omeprazole 40 mg oral qd with danicopan 200 mg oral tid administered on Days 5 through 8.
Treatment H: Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 to 4 (Treatments E1 + F1).
Abbreviations: AUC_{0-8} = area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours; C_{max} = maximum observed concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosing interval; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); max = maximum; min = minimum; PK = pharmacokinetics; N = number of participants; qd = once daily;

SD = standard deviation; tid = 3 times a day; T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration;
Source: ACH471-014 CSR Table 14.2.5.6 through Table 14.2.5.10

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）

Parameter (Units)	Treatment E2 (Test) (N = 14)	Treatment H (Reference) (N = 30)	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
	Geo LSM	Geo LSM			
AUC_{0-8} (ng × h/mL)	2502	1997	125.24	107.42 - 146.02	26.51
C_{max} (ng/mL)	594.1	452.2	131.37	108.53 - 159.02	33.36

Note: Treatment E 1: Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 4.
Treatment E2 (Period 1): Danicopan 200 mg oral administered with calcium carbonate 1 g coadministered on Day 5 (test).
Treatment F1 (Period 1): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 4.
Treatment H: Danicopan 200 mg administered oral tid on Days 1 through 4 (Treatments E1 + F1) (reference).
Geometric least squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × square root (exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-8} = area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-014 CSR Table 14.2.5.11

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）

Parameter (Units)	Treatment F2 (Test) (N = 15)	Treatment H (Reference) (N = 30)	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
	Geo LSM	Geo LSM			
AUC_{0-8} (ng × h/mL)	2437	1997	122.02	105.06 - 141.71	26.51
C_{max} (ng/mL)	592.1	452.2	130.93	108.66 - 157.77	33.36

Note: Treatment E 1 (Period 1): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 4.
Treatment F1 (Period 1): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 4.
Treatment F2 (Period 1): Danicopan 200 mg oral administered with aluminum hydroxide 200 mg/magnesium hydroxide 200 mg/simethicone 25 mg on Day 5 (test).
Treatment H: Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 4 (Treatments E1 + F1) (reference).
Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × square root (exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-8} = area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-014 CSR Table 14.2.5.13

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）

Parameter (Units)	Treatment G2 (Test) (N = 28)	Treatment H (Reference) (N = 30)	GMR (%)	90% CI	Intrasubject % CV
	Geo LSM	Geo LSM			
AUC_{0-8} (ng × h/mL)	2128	1997	106.55	94.92 - 119.62	26.51
C_{max} (ng/mL)	549.5	452.2	121.52	105.23 - 140.32	33.36

Note: Treatment E 1 (Period 1): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 4.
Treatment F1 (Period 1): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 4.
Treatment G2(Period 2): Omeprazole 40 mg oral qd with danicopan 200 mg administered orally tid on Days 5 through 8 (test).
Treatment H: Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 to 4 (Treatments E1 + F1) (reference).

Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × square root (exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-8} = area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; qd = once daily; tid = 3 times a day
Source: ACH471-014 CSR Table 14.2.5.15

2.2.2.3 結論

シクロスポリン

- シクロスポリンを単剤投与したときと比較して、ダニコパンと併用投与したときのシクロスポリンの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は約 18～20%高値を示し、T_{max} は 13 分遅延した。シクロスポリンの C_{max} は、ダニコパンとの併用投与による影響を受けなかった。
- 以上の結果から、ダニコパンは CYP3A の弱い阻害薬であることが示唆されたが、シクロスポリンとの併用では臨床的に問題となる相互作用は認められず、用量調節せずに投与可能であると考えられる。

タクロリムス

- タクロリムスを単剤投与したときと比較して、ダニコパンと投与併用したときのタクロリムスの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ約 13%及び約 49%高値を示した。
- 以上の結果から、ダニコパンは CYP3A 及び P-gp の阻害薬であることが示唆された。

オメプラゾール

- ダニコパンを単剤投与したときと比較して、オメプラゾールと併用投与したときのダニコパンの C_{max} は約 22%高値を示し、T_{max} は約 46 分早くなった。ダニコパンの AUC_{0-8} は、オメプラゾールとの併用投与による影響を受けなかった。
- オメプラゾールを単剤投与したときと比較して、ダニコパンと併用投与したときのオメプラゾールの C_{max} は約 24%高値を示した。オメプラゾールの T_{max} はダニコパンとの併用投与による影響を受けなかった。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 AUC_{0-24} 及び C_{max} は、それぞれ約 6%及び約 11%高値を示した。5-水酸化オメプラゾールの T_{max} はダニコパンとの併用投与による影響を受けなかった。
- 以上の結果から、ダニコパンは CYP2C19 活性を阻害せず、オメプラゾールとの併用では、用量調節せずに投与可能であると考えられる。

制酸剤

- ダニコパンを単剤投与したときと比較して、制酸剤（炭酸カルシウム又は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 AUC_{0-8} 及び C_{max} は、それぞれ約 22%及び約 31%高値を示した。ダニコパンの T_{max} は炭酸カルシウムとの併用投与による影響を受けなかったが、水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／シメチコンとの併用投与により約 33 分早くなった。
- 以上の結果から、ダニコパンと制酸剤は、用量調節せずに併用投与可能であると考えられる。

2.2.3 ACH471-017 試験

2.2.3.1 試験の目的と方法

ACH471-017 試験は、健康成人被験者を対象とした、3 コホート、非盲検、固定順序、2 期で、ダニコパンとワルファリン、ブプロピオン及びエチニルエストラジオール（EE）／ノルエチステロン（NET；経口避妊薬［OC］）の間の DDI 並びに安全性及び忍容性を評価する第 1 相 DDI 試験である。本試験は、米国で実施した。

EE 及び NET は、米国で上市されている OC Ortho Novum®-1/35（1 mg NET 及び 0.035 mg EE)の活性本体である。EE は CYP3A4 及び UGT により、また、NET は UGT により一部代謝されることが報告されている。既に実施した in vitro 試験及び臨床 DDI 試験（ACH471-010 試験 CSR）の結果から相互作用は予測されていないが、ヒトでダニコパンと OC の間の DDI が存在するかどうかは不明である。ダニコパンは、エストロゲン - プロゲストゲンを配合した OC を服用している女性にも使用される可能性があるため、本試験でダニコパンが EE 及び NET の PK に及ぼす影響を評価した。

本試験は、3 コホートで 52 名の被験者にワルファリン、ブプロピオン又は EE/NET と併用してダニコパンを投与した。52 名の被験者のうち 50 名が試験を完了し、コホート 3 の 2 名が、有害事象のため試験を中止した（ACH471-017 試験 CSR Section 10.1）。ACH471-017 試験の投与及び検体採取スケジュールを Table 36 に示す。

- **コホート 1** ダニコパンとワルファリンとの DDI（12 名）
- **コホート 2** ダニコパンとブプロピオンとの DDI（16 名）
- **コホート 3** ダニコパンと EE/NET との DDI（24 名）

Table 36: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-017 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Dosage regimen	Cohort 1 Treatment A (Period 1): Warfarin 25 mg (2 × 10 mg + 1 × 5 mg tablets) administered at Hour 0 on D1. Treatment B (Period 2): Danicopan 200 mg (2 × 100 mg tablets) tid[a] administered on D1 - D11, with a single dose of warfarin 25 mg (2 × 10 mg + 1 × 5 mg tablets) coadministered on the morning of D5. Washout period of at least 14 days between the dose of warfarin in Period 1 and the first dose of danicopan in Period 2. Cohort 2 Treatment C (Period 1): Bupropion HCl 100 mg (1 × 100 mg tablet) at Hour 0 on D1. Treatment D (Period 2): Danicopan 200 mg (2 × 100 mg tablets) tid[a] administered on D1 - D8, with a single dose of bupropion HCl 100 mg (1 × 100 mg tablet) coadministered on the morning of D5. Washout period of at least 7 days between the dose of bupropion in Period 1 and the first dose of danicopan in Period 2. Cohort 3 Treatment E (Period 1): Ethinyl estradiol 0.035 mg/ norethindrone 1 mg (1 × fixed-dose combination tablet) at Hour 0 on D1. Treatment F (Period 2): Danicopan 200 mg (2 × 100 mg tablets) tid[a] administered on D1 - D8, with a single dose of ethinyl estradiol 0.035 mg/ norethindrone 1 mg (1 × fixed-dose combination tablet) coadministered on the morning of D5. Washout period of at least 7 days between the dose of EE/NET in Period 1 and the first dose of danicopan in Period 2.

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
PK sampling (warfarin)	Cohort 1 Period 1: Predose and 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, and 168 hours post warfarin dose on D1 Period 2: Predose and 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, and 168 hours post warfarin dose on D5
PK sampling (bupropion)	Cohort 2 Period 1: Predose and 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 48, 72, and 96 hours post bupropion dose on D1 Period 2: Predose and 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 48, 72, and 96 hours post bupropion dose on D5
PK sampling (estradiol/ norethindrone)	Cohort 3 Period 1: Predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, and 96 hours post bupropion dose on D1 Period 2: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, and 96 hours post bupropion dose on D5
PK sampling (danicopan)	Cohorts 1, 2, and 3 Period 2: D1 and D3: Predose (prior to first daily dose); predose and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, and 8 hours post dose on D4 and post dose on D5

[a] tid doses were administered at approximately Hour 0, Hour 9, and Hour 15 with doses to be taken within 30 minutes of the beginning of respective meals/snacks. Hour 0 in each day was within ± 1 hour relative to Hour 0 on D1.
Abbreviations: D = day; EE/NET = ethinyl estradiol/norethindrone; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-017 CSR Section 9.4.1 and Section 9.5.5

2.2.3.2 結果

本試験に組み入れた 52 名の被験者の内訳は、26 名（50%）は女性で、26 名（50%）は男性であった。多くの被験者（48 名、92%）は白人であった。年齢及び体重の平均値（SD）はそれぞれ 46.1（12.32）歳及び 76.45（9.977） kg であった（ACH471-017 試験 CSR Table 14.1.3）。

PK の評価には、コホート 1 の 12 名すべての被験者、コホート 2 の 16 名すべての被験者及びコホート 3 の 24 名中 22 名の被験者のデータを用いた。

2.2.3.2.1 ワルファリン

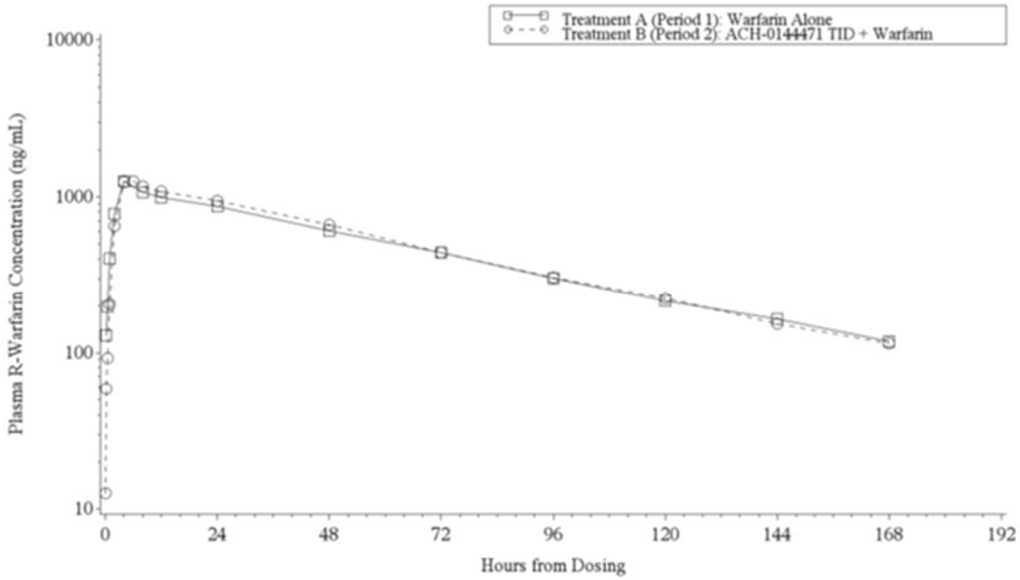
ワルファリンは一般的に R-及び S-光学異性体のラセミ体製剤として投与される。S-ワルファリンは R-ワルファリンより抗凝固活性が 2～5 倍高いが、血漿中 $t_{1/2}$ はより短い（S-ワルファリンでは 21～43 時間、R-ワルファリンでは 37～89 時間）ことが報告されている。立体異性体の S-ワルファリン及び R-ワルファリンの PK パラメータを評価した。

R-ワルファリン：

ワルファリンを単剤投与後及びダニコパンと併用投与後の血漿中 R-ワルファリン濃度（平均値）の推移を Figure 22 に示す。また、R-ワルファリンの PK パラメータを Table 37 に、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の統計学的比較を Table 38 に示す。

R-ワルファリンの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、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で同様であった（約 3%～約 6%の差）。R-ワルファリンの T_{max} は、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間で有意な差はなかった（$p \geq 0.05$）。

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）



Note: Treatment A (Period 1): Warfarin 25 mg oral administered on Day 1.
Treatment B (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 11 with 25 mg warfarin coadministered on Day 5.
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; tid/TID = 3 times a day
Source: ACH471-017 CSR Figure 14.2.1.4.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Warfarin Alone (N = 12)	Danicopan + Warfarin (N = 12)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	74930 (19.1)	78090 (19.6)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	83360 (22.6)	85800 (23.4)
$AUC_{\%extrap}$	Geo mean (Geo mean %CV)	9.362 (42.4)	8.287 (41.5)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	1252 (14.2)	1327 (10.8)
T_{max} (h)	Median (min, max)	4.002 (4.00, 8.00)	4.002 (4.00, 8.00)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.01417 (0.0025670)	0.01484 (0.0023800)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	50.340 (8.5475)	47.910 (8.4264)
CL/F (L/h)	Arithmetic mean (SD)	143.2 (31.011)	139.2 (30.553)

Note: Treatment A (Period 1): Warfarin Alone: Warfarin 25 mg oral administered on Day 1.
Treatment B (Period 2): Danicopan tid + Warfarin: Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 11 with warfarin 25 mg coadministered on Day 5.
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 to time t; $AUC_{\%extrap}$ = 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; N = number of participants; 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: ACH471-017 CSR Table 14.2.1.1.3 and Table 14.2.1.1.4

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）

Parameter (Units)	Danicopan + Warfarin (Test) (N = 12) Geo LSM	Warfarin Alone (Reference) (N = 12) Geo LSM	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	78090	74930	104.22	101.49 - 107.02	3.62
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	85800	83360	102.93	99.68 - 106.28	4.38
C_{max} (ng/mL)	1327	1252	106.03	101.96 - 110.27	5.35

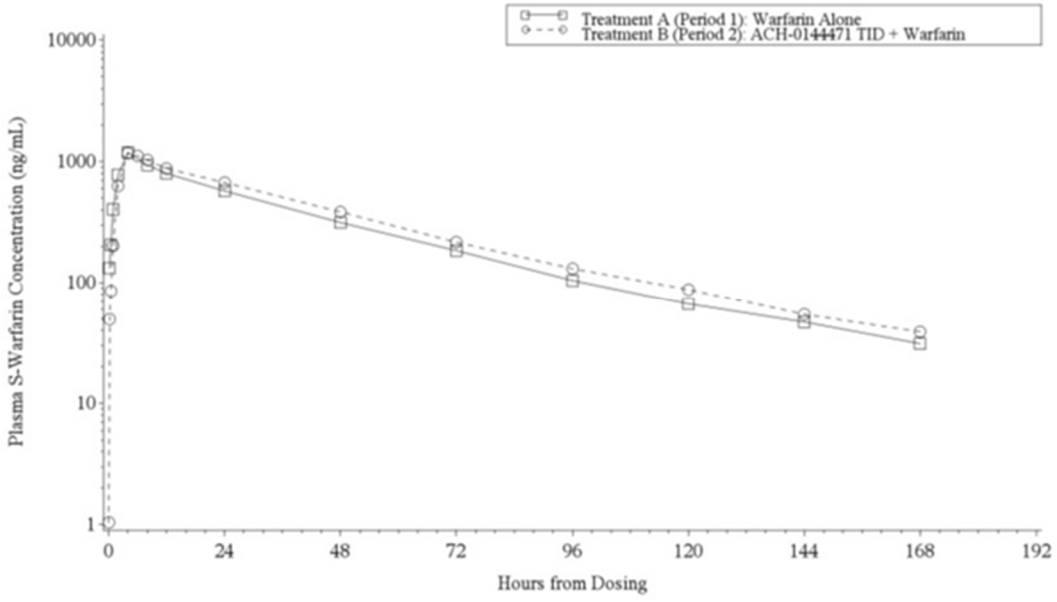
Note: Treatment A (Period 1): Warfarin Alone: Warfarin 25 mg oral administered on Day 1 (reference).
Treatment B (Period 2): Danicopan tid + Warfarin: Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 11 with warfarin 25 mg coadministered on Day 5 (test).
Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × square root (exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; 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; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-017 CSR Table 14.2.1.1.6

S-ワルファリン：

ワルファリンを単剤投与後及びダニコパンと併用投与後の血漿中 S-ワルファリン濃度（平均値）の推移を Figure 23 に示す。また、S-ワルファリンの PK パラメータを Table 39 に、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の統計学的比較を Table 40 に示す。

S-ワルファリンの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、ワルファリンを単剤投与したときと比較して、ダニコパンと併用投与したときの方がわずかに高値を示した（約 5%～約 14%）。S-ワルファリンの T_{max} は、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間で有意な差はなかった（$p \geq 0.05$）。

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）



Note: Treatment A (Period 1): Warfarin Alone: Warfarin 25 mg oral administered on Day 1 (reference).
Treatment B (Period 2): Danicopan tid + Warfarin: Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 11 with warfarin 25 mg coadministered on Day 5 (test).
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; tid/TID = 3 times a day
Source: ACH471-017 CSR Figure 14.2.1.5.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Warfarin Alone (N = 12)	Danicopan + Warfarin (N = 12)
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	42340 (22.7)	48070 (24.8)
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	43870 (25.5)	49990 (27.3)
$AUC_{\%extrap}$	Geo mean (Geo mean %CV)	2.709 (78.1)	3.251 (60.1)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	1194 (14.1)	1248 (9.6)
T_{max} (h)	Median (min, max)	4.002 (2.00, 4.01)	4.001 (4.00, 6.02)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.02035 (0.0038684)	0.01931 (0.0026394)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	35.426 (7.9307)	36.607 (5.8065)
CL/F (L/h)	Arithmetic mean (SD)	273.2 (60.882)	240.7 (58.033)

Note: Treatment A (Period 1): Warfarin Alone: Warfarin 25 mg oral administered on Day 1 (reference).
Treatment B (Period 2): Danicopan tid + Warfarin: Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 11 with warfarin 25 mg coadministered on Day 5 (test).
Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; $AUC_{\%extrap}$ = 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; N = number of participants; 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: ACH471-017 CSR Table 14.2.1.2.3 and Table 14.2.1.2.4

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）

Parameter (Units)	Danicopan +Warfarin (Test) (N = 12)	Warfarin Alone (Reference) (N = 12)			
	Geo LSM	Geo LSM	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	48070	42340	113.54	110.98 - 116.16	3.11
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	49990	43870	113.93	111.25 - 116.68	3.25
C_{max} (ng/mL)	1248	1194	104.52	99.06 - 110.28	7.33

Note: Treatment A (Period 1): Warfarin Alone: Warfarin 25 mg oral administered on Day 1 (reference).
Treatment B (Period 2): Danicopan tid + Warfarin: Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 11 with warfarin 25 mg coadministered on Day 5 (test).
Geometric least squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × square root (exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-017 CSR Table 14.2.1.2.6

2.2.3.2.2 ブプロピオン

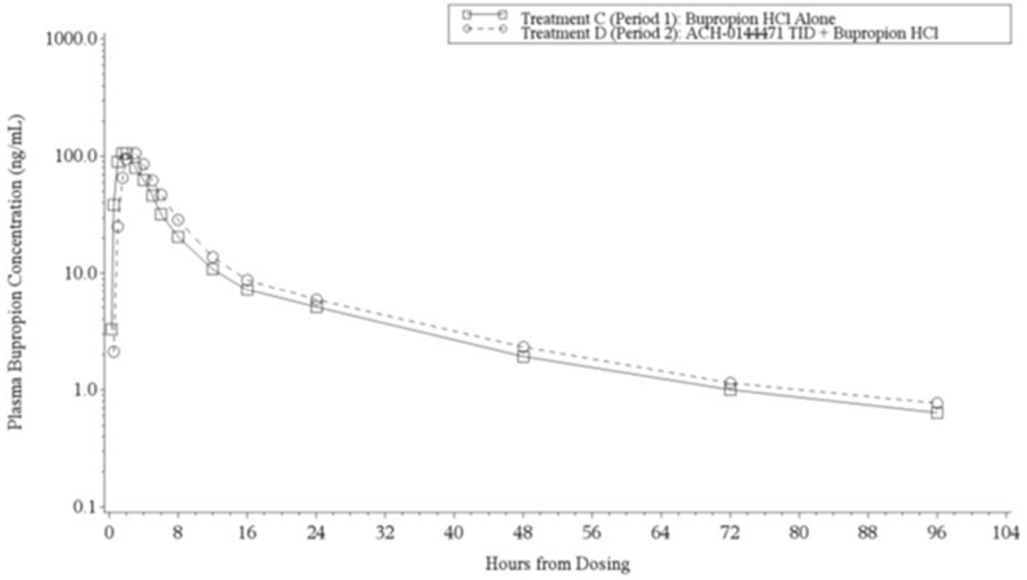
ブプロピオン：

ブプロピオンを単剤投与後及びダニコパンと併用投与後の血漿中ブプロピオン濃度（平均値）の推移を Figure 24 に示す。また、ブプロピオンの PK パラメータを Table 41 に、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の統計学的比較を Table 42 に示す。

ブプロピオンの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、ブプロピオンを単剤投与したときと比較して、

ダニコパンと併用投与したときの方がわずかに高値を示した（約 5%～約 12%）。T_{max} は、ダニコパンと併用投与したときで約 1 時間遅延した（$p < 0.05$）。

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）



Note: Treatment C (Period 1): Bupropion HCl 100 mg oral administered on Day 1 (reference).
Treatment D (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 8 with bupropion HCl 100 mg coadministered on Day 5 (test).
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; tid/TID = 3 times a day
Source: ACH471-017 CSR Figure 14.2.2.4.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Bupropion Alone (N = 16)	Danicopan + Bupropion (N = 16)
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	722.0 (17.1)	804.3 (17.8)
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	743.7 (17.1)	830.3 (17.5)
$AUC_{\%extrap}$	Geo mean (Geo mean %CV)	2.820 (26.3)	2.957 (36.8)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	124.0 (28.2)	130.4 (31.7)
T_{max} (h)	Median (min, max)	1.495 (0.99, 4.00)	3.002 (1.50, 5.00)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.03458 (0.010940)	0.03137 (0.0057392)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	21.414 (5.0440)	22.809 (4.2129)
CL/F (L/h)	Arithmetic mean (SD)	118.3 (20.912)	106.0 (18.542)

Note: Treatment C (Period 1): Bupropion HCl 100 mg oral administered on Day 1 (reference).
Treatment D (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 8 with bupropion HCl 100 mg coadministered on Day 5 (test).
Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; $AUC_{\%extrap}$ = 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; N = number of participants; 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: ACH471-017 CSR Table 14.2.2.1.3 and Table 14.2.2.1.4

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）

Parameter (Units)	Danicopan + Bupropion (Test) N = 16 Geo LSM	Bupropion Alone (Reference) N = 16 Geo LSM	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng × h/mL)	804.3	722.0	111.40	106.10 - 116.97	7.88
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng × h/mL)	830.3	743.7	111.65	106.47 - 117.07	7.66
C_{max} (ng/mL)	130.4	124.0	105.13	93.22 - 118.56	19.58

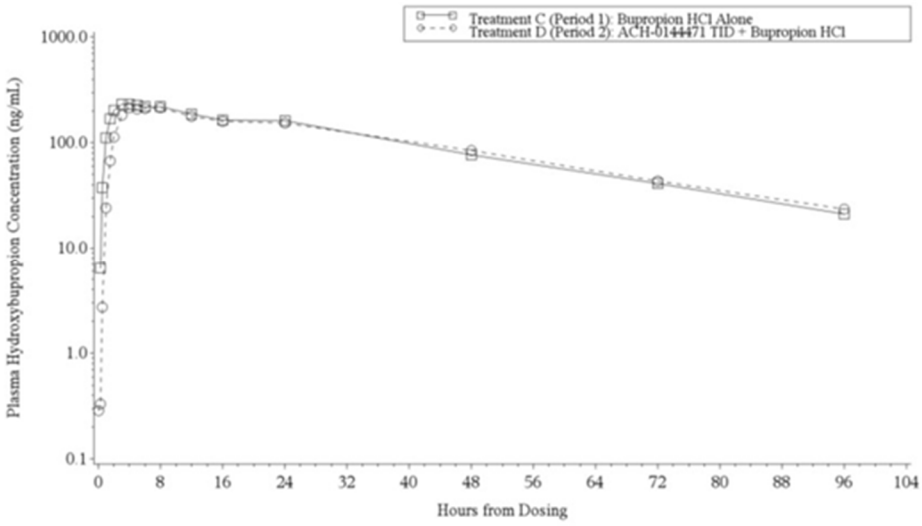
Note: Treatment C (Period 1): Bupropion HCl 100 mg oral administered on Day 1 (reference).
Treatment D (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 8 with bupropion HCl 100 mg coadministered on Day 5 (test).
Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × square root (exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve up from time 0 to time t; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-017 CSR Table 14.2.2.1.6

水酸化ブプロピオン：

ブプロピオンを単剤投与後及びダニコパンと併用投与後の血漿中水酸化ブプロピオン濃度（平均値）の推移を Figure 25 に示す。また、水酸化ブプロピオンの PK パラメータを Table 43 に、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の統計学的比較を Table 44 に示す。

水酸化ブプロピオンの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、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で同様であった（約 3%～約 7%低値）。T_{max} は、ダニコパンと併用投与したときで約 1 時間遅延した（$p < 0.05$）。

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）



Note: Treatment C (Period 1): Bupropion HCl 100 mg oral administered on Day 1 (reference).
Treatment D (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 8 with bupropion HCl 100 mg coadministered on Day 5 (test).
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; tid/TID = 3 times a day
Source: ACH471-017 CSR Figure 14.2.2.5.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Bupropion Alone (N = 16)	Danicopan + Bupropion (N = 16)
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	8998 (31.7)	8711 (34.4)
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	9765 (33.3)	9519 (37.6)
$AUC_{\%extrap}$	Geo mean (Geo mean %CV)	6.781 (63.7)	7.474 (56.5)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	237.0 (29.0)	219.5 (30.0)
T_{max} (h)	Median (min, max)	3.513 (2.01, 6.00)	4.004 (3.00, 8.00)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.02853 (0.0067608)	0.02870 (0.0059781)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	25.551 (5.8558)	25.155 (5.3501)
MR AUC_{0-inf} (%)	Arithmetic mean (SD)	12.88 (3.9133)	11.24 (3.5160)

Note: Treatment C (Period 1): bupropion HCl 100 mg oral administered on Day 1 (reference).
Treatment D (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 8 with bupropion HCl 100 mg coadministered on Day 5 (test).
Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; $AUC_{\%extrap}$ = percent of AUC extrapolated; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); K_{el} = terminal elimination rate constant; max = maximum; min = minimum; MR AUC_{0-inf} = metabolite to parent ratio of the AUC_{0-inf}; N = number of participants; 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: ACH471-017 CSR Table 14.2.2.2.3 and Table 14.2.2.2.4

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）

Parameter (Units)	Danicopan + Bupropion (Test) (N = 16) Geo LSM	Bupropion Alone (Reference) (N = 16) Geo LSM	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	8711	8998	96.80	92.12 - 101.72	8.01
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	9519	9765	97.48	92.07 - 103.21	9.23
C_{max} (ng/mL)	219.5	237.0	92.61	87.38 - 98.16	9.41

Note: Treatment C (Period 1): Bupropion HCl 100 mg oral administered on Day 1 (reference).
Treatment D (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 8 with bupropion HCl 100 mg coadministered on Day 5 (test).
Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × square root (exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-017 CSR Table 14.2.2.2.6

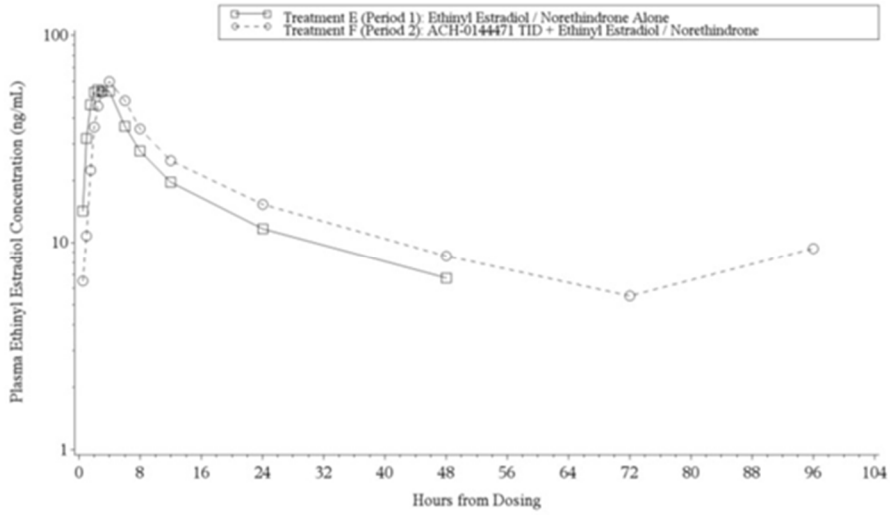
2.2.3.2.3 エチニルエストラジオール及びノルエチステロン

エチニルエストラジオール：

EE/NET を単剤投与後及びダニコパンと併用投与後の血漿中 EE 濃度（平均値）の推移を Figure 26 に示す。また、EE の PK パラメータを Table 45 に、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max} の統計学的比較を Table 46 に示す。

EE の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max} は、EE/NET を単剤投与したときと比較して、ダニコパンと併用投与したときの方がそれぞれ約 30%、約 24%及び約 7%高値を示した。T_{max} は、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間で有意な差はなかった（$p \geq 0.05$）。

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）



Note: Treatment E (Period 1): Ethinyl estradiol 0.035 mg/ norethindrone 1 mg oral administered on Day 1.
Treatment F (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 8 with ethinyl estradiol 0.035 mg / norethindrone 1 mg coadministered on Day 5.
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; EE/NET = ethinyl estradiol/norethindrone; tid/TID = 3 times in day
Source: ACH471-017 CSR Figure 14.2.3.4.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Ethinyl Estradiol/ Norethindrone Alone (N = 24)	Danicopan + Ethinyl Estradiol/ Norethindrone (N = 22)
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	664.0 (33.4)	857.2 (66.4)
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	892.0 (30.6) [n = 23]	1102 (57.4) [n = 21]
$AUC_{\%extrap}$	Geo mean (Geo mean %CV)	21.15 (49.3) [n = 23]	20.48 (52.1) [n = 21]
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	60.94 (30.6)	65.11 (30.8)
T_{max} (h)	Median (min, max)	2.999 (1.52, 6.06)	4.091 (1.04, 6.03)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.04831 (0.021700) [n = 23]	0.04397 (0.025270) [n = 21]
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	16.800 (6.4819) [n = 23]	22.642 (15.6857) [n = 21]
CL/F (L/h)	Arithmetic mean (SD)	40970 (12484) [n = 23]	36960 (25978) [n = 21]
V_z/F (L/h)	Arithmetic mean (SD)	914000 (240500) [n = 23]	901600 (300200) [n = 21]

Note: Treatment E (Period 1): Ethinyl estradiol 0.035 mg/ norethindrone 1 mg oral administered on Day 1.
Treatment F (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 8 with ethinyl estradiol 0.035 mg / norethindrone 1 mg coadministered on Day 5.
Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; $AUC_{\%extrap}$ = percent of AUC extrapolated; CL/F = apparent oral drug clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; EE/NET = ethinyl estradiol/norethindrone; Geo = geometric; h = hour(s); K_{el} = terminal elimination rate constant; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; 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; V_z/F = apparent volume of distribution
Source: ACH471-017 CSR Table 14.2.3.1.3 and Table 14.2. 3.1.4

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）

Parameter (Units)	Danicopan + Ethinyl Estradiol/ Norethindrone (Test) (N = 22) Geo LSM	Ethinyl Estradiol/ Norethindrone Alone (Reference) (N = 24) Geo LSM	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	859.9	664.0	129.50	105.92 - 158.33	40.88
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	1109	893.5	124.13	102.49 - 150.33	37.54
C_{max} (ng/mL)	65.12	60.94	106.86	99.87 - 114.35	13.16

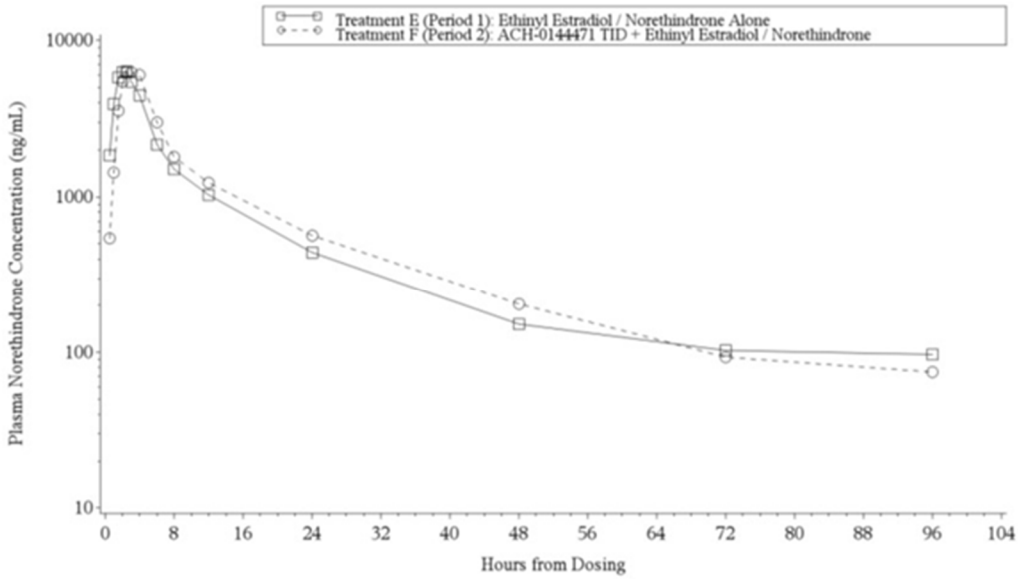
Note: Treatment E (Period 1): Ethinyl estradiol 0.035 mg/ norethindrone 1 mg oral administered on Day 1.
Treatment F (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 8 with ethinyl estradiol 0.035 mg / norethindrone 1 mg coadministered on Day 5.
Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × square root (exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; 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; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; EE/NET = ethinyl estradiol/norethindrone; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-017 CSR Table 14.2.3.1.6

ノルエチステロン：

EE/NET を単剤投与後及びダニコパンと併用投与後の血漿中 NET 濃度（平均値）の推移を Figure 27 に示す。また、NET の PK パラメータを Table 47 に、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の統計学的比較を Table 48 に示す。

NET の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、EE/NET を単剤投与したときと比較して、ダニコパンと併用投与したときの方がそれぞれ約 14%、約 14%及び約 13%高値を示した。T_{max} は、ダニコパンと併用投与したときで約 0.83 時間遅延した（$p < 0.05$）。

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）



Note: Treatment E (Period 1): Ethinyl estradiol 0.035 mg/ norethindrone 1 mg oral administered on Day 1.
Treatment F (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 8 with ethinyl estradiol 0.035 mg / norethindrone 1 mg coadministered on Day 5.

Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; EE/NET = ethinyl estradiol/norethindrone; tid/TID = 3 times a day
Source: ACH471-017 CSR Figure 14.2.3.5.3

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）

PK Parameter (Units)	Statistic	Ethinyl Estradiol/ Norethindrone Alone (N = 24)	Danicopan + Ethinyl Estradiol/ Norethindrone (N = 22)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	47160 (40.7)	53400 (51.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng × h/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	49020 (40.3)	55260 (48.9)
$AUC_{\%extrap}$	Geo mean (Geo mean %CV)	3.665 (27.0)	2.759 (63.0)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	7068 (38.7)	7972 (48.5)
T_{max} (h)	Median (min, max)	2.248 (1.00, 4.00)	3.077 (1.55, 6.03)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.06032 (0.017776)	0.05764 (0.022340)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	12.323 (3.2176)	13.467 (4.2174)
CL/F (L/h)	Arithmetic mean (SD)	21960 (8928.0)	20340 (12110)
V_z/F (L/h)	Arithmetic mean (SD)	370500 (124790)	346000 (94139)

Note: Treatment E (Period 1): Ethinyl estradiol 0.035 mg/ norethindrone 1 mg oral administered on Day 1.
Treatment F (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 8 with ethinyl estradiol 0.035 mg / norethindrone 1 mg coadministered on Day 5.
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 to time t; $AUC_{\%extrap}$ = percent of AUC extrapolated; CL/F = apparent oral drug clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; EE/NET = ethinyl estradiol/norethindrone; Geo = geometric; h = hour(s); K_{el} = terminal elimination rate constant; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; 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; V_z/F = apparent volume of distribution
Source: ACH471-017 CSR Table 14.2.3.2.3 and Table 14.2.3.2.4

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）

Parameter (Units)	Danicopan + Ethinyl Estradiol/ Norethindrone (Test) (N = 22)	Ethinyl Estradiol/ Norethindrone Alone (Reference) (N = 24)	GMR (%)	90% CI	Intrasubject %CV
	Geo LSM	Geo LSM			
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng × h/mL)	53920	47160	114.32	102.16 - 127.93	22.05
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng × h/mL)	55790	49020	113.81	102.02 - 126.95	21.42
C_{max} (ng/mL)	8015	7068	113.40	98.27 - 130.86	28.44

Note: Treatment E (Period 1): Ethinyl estradiol 0.035 mg/ norethindrone 1 mg oral administered on Day 1.
Treatment F (Period 2): Danicopan 200 mg oral tid administered on Days 1 through 8 with ethinyl estradiol 0.035 mg / norethindrone 1 mg coadministered on Day 5.
Geometric least squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 × (test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 × square root (exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; EE/NET = ethinyl estradiol/norethindrone; Geo = geometric; h = hour(s); MSE = mean squared error; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-017 CSR Table 14.2.3.2.6

2.2.3.3 結論

ワルファリン

- ワルファリンをダニコパンと併用投与すると、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの曝露量はそれぞれ約 3%～約 6%及び約 5%～約 14%高値を示した。
- 以上の結果から、ダニコパンは CYP1A2 及び CYP2C9 活性を阻害せず、ワルファリンと

の併用では、用量調節せずに投与可能であると考えられる。

ブプロピオン

- ブプロピオンをダニコパンと併用投与すると、ブプロピオンの曝露量は約 5%～約 12%高値を示し、水酸化ブプロピオンの曝露量は約 3%～約 7%低値を示した。
- 以上の結果から、ダニコパンは CYP2B6 活性を阻害せず、ブプロピオンとの併用では、用量調節せずに投与可能であると考えられる。

経口避妊薬

- EE/NET をダニコパンと併用投与すると、EE の C_{max} は約 7%及び AUC は約 24% ～ 約 30%高値を示し、NET の C_{max} は約 13%及び AUC は約 14%高値を示した。
- 以上の結果から、ダニコパンと EE/NET との併用では、臨床的に問題となる相互作用は認められず、用量調節せずに投与可能であると考えられる。

2.3 特別な患者集団での臨床試験

2.3.1 ACH471-009 試験

2.3.1.1 試験の目的と方法

ACH471-009 試験は、正常な腎機能及び重度の腎機能障害（RI）を有する被験者を対象とした、非盲検、非ランダム化、多施設共同、単回投与、並行群間で、ダニコパンの安全性、忍容性、PK 及び PD に及ぼす RI の影響を評価する第 1 相試験である。本試験は米国の 4 施設で実施した。

本試験には、重度の RI を有する被験者 8 名及び被験者背景を一致させた正常な腎機能を有する被験者 8 名を組み入れ、ダニコパン 200 mg を単回投与した。16 名すべての被験者が、試験を完了した。

ACH471-009 試験の投与及び検体採取スケジュールを Table 49 に示す。

Table 49: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-009 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Dosage regimen	Cohort 1: Severe renal impairment Cohort 2: Normal renal function Danicopan 200 mg (2 × 100 mg tablet), single dose on D1
PK sampling	D1 (hourly) D2 (24 hours postdose) D3 (48 hours postdose) D4 (72 hours postdose)

Abbreviations: D = day(s); PK = pharmacokinetics
Source: ACH471-009 CSR Section 9.4 and Table 1

2.3.1.2 結果

16 名の被験者の内訳は、10 名（62.5%）が男性で、6 名（37.5%）が女性であった。被験者の多くは白人（12 名、75.0%）であった。年齢及び体重の平均値（SD）はそれぞれ 59.0（10.8）歳及び 88.1（9.84） kg であった。

重度の RI を有する被験者のベースラインでの推算糸球体濾過量（eGFR）はすべて 30 mL/min/1.73 m^2 未満であり、その平均値は 19 mL/min/1.73 m^2 であった。正常な腎機能を有する被験者のベースラインのクレアチニンクリアランスはすべて 90 mL/min を超えており、その平均

値は 123 mL/min であった（ACH471-009 試験 CSR Table 14.1-2）。

2.3.1.2.1 薬物動態の結果

PK の評価には、16 名すべての被験者のデータを用いた。ダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移を Figure 28 に示す。また、ダニコパン 200 mg 単回投与後のダニコパンの血漿中及び尿中 PK パラメータをそれぞれ Table 50 及び Table 51 に、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を Table 52 に示す。

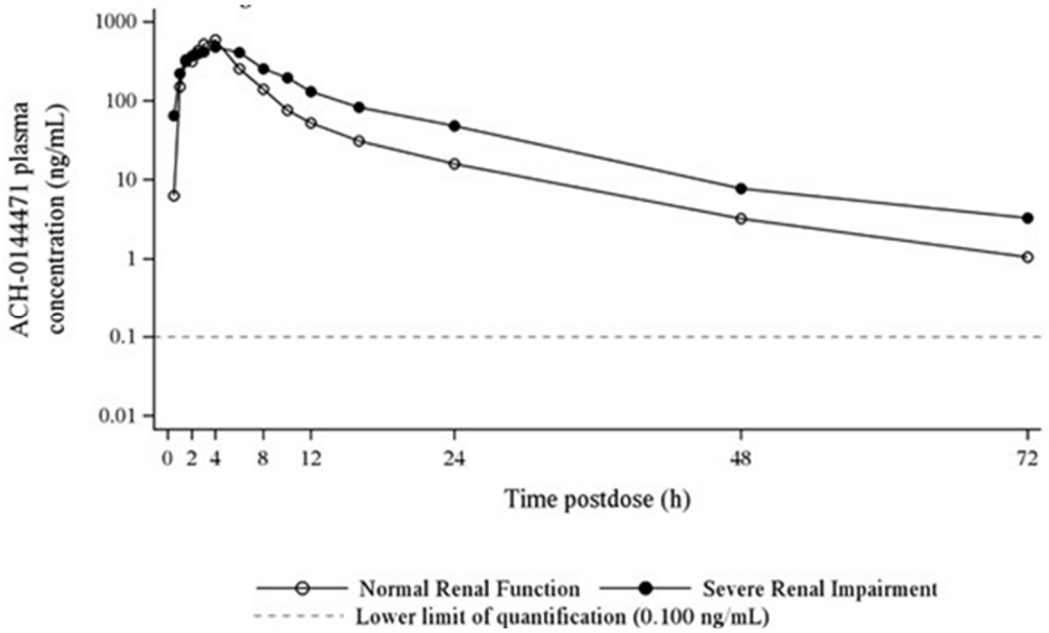
全身循環へのダニコパンの吸収は速やかで、T_{max}（中央値）は正常な腎機能を有する被験者では 3 時間（範囲：1.50～4.00 時間）であり、重度の RI を有する被験者では 4 時間（範囲：1.50～6.00 時間）であった。T_{max} 以降、ダニコパンの血漿中濃度は主に二相性に低下する傾向を示した。$t_{1/2}$（幾何平均値）は正常な腎機能を有する被験者では 10.1 時間（範囲 : 6.36～28.3 時間）であり、重度の RI を有する被験者では 11.2 時間（範囲：7.87～22.9 時間）であった。しかし、終末相が始まる前である、C_{max} 直後の消失速度は、正常な腎機能を有する被験者の方が重度の RI を有する被験者と比較してより速い傾向が認められた。

ダニコパンの C_{max}（幾何平均値）は、正常な腎機能を有する被験者では 697 ng/mL、重度の RI を有する被験者では 657 ng/mL と同様であり、統計学的解析では 2 つの腎機能集団の間で有意な差は認められなかった（$p > 0.10$）。これに対して、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は、正常な腎機能を有する被験者と比較して、重度の RI を有する被験者ではそれぞれ 52%及び 48%高値を示し、統計学的に有意であった（$p < 0.10$）。

概して、幾何%CV で評価すると、重度の RI を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者での $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の被験者間変動は中程度であり、幾何%CV はそれぞれ 26.0% ～ 31.0%及び 26.3% ～ 28.3%であった。

ダニコパンの CL/F（幾何平均値）は、正常な腎機能を有する被験者での 60.5 L/h と比較して、重度の RI を有する被験者では 39.9 L/h と約 34%低値であった。CL_R（幾何平均値）も、正常な腎機能を有する被験者と比較して、重度の RI を有する被験者では約 51%低値であり、有意な低下を示した（$p < 0.10$）。ダニコパンの投与後 72 時間までの未変化体尿中排泄率（%）は小さく、投与量に対して、正常な腎機能を有する被験者では 0.424%、重度の RI を有する被験者では 0.307%であった。

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）



Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; h = hour(s); RI = renal impairment
Source: ACH471-009 CSR Figure 14.2.1-2

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）

Parameter (Units)	Statistic	Normal Renal Function (N = 8)	Severe Renal Impairment (N = 8)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h × ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	3270 (26.2)	4830 (30.3)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h × ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	3300 (26.0)	5010 (31.0)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	697 (26.3)	657 (28.3)
T_{max} (h)	Median (min, max)	3.00 (1.50, 4.00)	4.00 (1.50, 6.00)
$t_{1/2}$ (h)	Geo mean (Geo mean %CV)	10.1 (50.1)	11.2 (38.7)
CL/F (L/h)	Geo mean (Geo mean %CV)	60.5 (26.0)	39.9 (31.0)
V_z/F (L)	Geo mean (Geo mean %CV)	882 (60.2)	645 (54.5)

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 to time t; CL/F = apparent oral drug clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; h = hour(s); max = maximum; min = minimum; N = number of participants; RI = renal impairment; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.
Source: ACH471-009 CSR Table 14.2.1-2

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）

Parameter (Units)	Statistic	Normal Renal Function (N = 8)	Severe Renal Impairment (N = 8)
$Ae_{0\text{-}72}$ (mg)	Geo mean (Geo mean %CV)	0.847 (30.6)	0.614 (27.3)
$Fe_{0\text{-}72}$ (%)	Geo mean (Geo mean %CV)	0.424 (30.6)	0.307 (27.3)
CL_R (L/h)	Geo mean (Geo mean %CV)	0.268 (42.9)	0.131 (42.7)

Abbreviations: Ae = amount of drug excreted unchanged in urine; CL_R = renal clearance; CV = coefficient of variation; Fe = percentage of dose excreted unchanged in urine; Geo = geometric; N = number of participants; RI = renal impairment;
Source: ACH471-009 CSR Table 14.2.1-6

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）

Parameter	Renal Function Group	N	Geo Mean	Ratio of Geo. Means (Severe: Normal)	90% CI for the Ratio		P-value
					Lower	Upper	
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h × ng/mL)	Severe RI	8	5010	1.52	1.19	1.94	0.0100
	Normal	8	3300				
$AUC_{0\text{-}t}$ (h × ng/mL)	Severe RI	8	4830	1.48	1.16	1.89	0.0141
	Normal	8	3270				
C_{max} (ng/mL)	Severe RI	8	657	0.942	0.744	1.19	0.6647
	Normal	8	697				
$t_{1/2}$ (h)	Severe RI	8	11.2	1.11	0.763	1.62	0.6320
	Normal	8	10.1				
CL/F (L/h)	Severe RI	8	39.9	0.659	0.515	0.843	0.0100
	Normal	8	60.5				
CL_R (L/h)	Severe RI	8	0.131	0.486	0.339	0.698	0.0034
	Normal	8	0.268				
T_{max} (h)[a]	Severe RI	8	4.00	1.00	0	2.50	0.3605
	Normal	8	3.00				

[a] Medians, median difference
Note: Data were analyzed using 2 sample t-test
The ratio and corresponding confidence limits are back transformed from the difference and confidence limits calculated on the log e scale
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 to time t; CI = confidence interval; CL/F = apparent oral drug clearance; CL_R = renal clearance; C_{max} = maximum observed concentration; Geo = geometric; h = hour(s); N = number of participants; Normal = normal renal function; PK = pharmacokinetics; RI = renal impairment; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration
Source: ACH471-009 CSR Table 14.2.1-1

2.3.1.2.2 薬力学的作用の結果

PD パラメータである AP 活性（APW）及び Bb 濃度、並びにバイオマーカーである FD 濃度の測定結果は ACH471-009 試験 CSR Table 14.2.2-1 及び Table 14.2.2-2 に記載されている。

AP 活性は、ダニコパン 200 mg を単回投与後、正常な腎機能を有する被験者及び重度の RI を有する被験者の両方で阻害された。この阻害作用は、正常な腎機能を有する被験者の方が重度の RI を有する被験者よりも顕著である傾向が認められた。正常な腎機能を有する被験者（ベースラインの AP 活性は 90.87%）では、投与 4 時間後の AP 活性は 3.37%であったのに対して、重度の RI を有する被験者（ベースラインの AP 活性は 104.47%）では、投与 6 時間後の AP 活性は 19.30%であった。投与 24 時間後には、正常な腎機能及び重度の RI を有する被験者いずれも、AP 活性はほとんど回復し（それぞれ 90.38%及び 93.65%）、最終の検体採取時点である、投与後 72 時間まで安定していた。

重度の RI を有する被験者のベースラインの Bb 濃度（平均値）は 1.4 mg/L で、正常な腎機能を有する被験者での 0.9 mg/L の約 1.5 倍と高かった。重度の RI を有する被験者の Bb 濃度は、試験期間を通して（投与後 1～72 時間）、正常な腎機能を有する被験者より高値であり、正常な腎機能を有する被験者の約 1.4～1.8 倍であった。試験期間を通して、正常な腎機能及び重度の RI を有する被験者いずれも、Bb 濃度（平均値）は低下し、投与 8 時間後で最低値となり、投与 48 時間後にベースラインに回復した。Bb 濃度（平均値）は、正常な腎機能を有する被験者でベースラインの約 0.9 mg/L から投与 8 時間後の約 0.5 mg/L に低下し、重度の RI を有する被験者でベースラインの約 1.4 mg/L から投与 8 時間後の約 0.8 mg/L に低下した。

FD は、通常、糸球体濾過により腎を介して消失する（Pascual, 1988）。その結果、重度の RI を有する患者では FD 濃度が増加していることが報告されている。重度の RI を有する被験者のベー

スラインの FD 濃度（13678 µg/L）は、正常な腎機能を有する被験者（2661 µg/L）と比較して、約 5 倍と高かった。重度の RI を有する被験者の FD 濃度は、試験期間を通して、正常な腎機能を有する被験者より高値であり、ダニコパン投与 24、48 及び 72 時間後で、正常な腎機能を有する被験者のそれぞれ約 4.5 倍、約 4.75 倍及び約 4.8 倍であった。正常な腎機能を有する被験者及び重度の RI を有する被験者の間で、FD 濃度に差が認められたが、ダニコパン 200 mg 単回投与はいずれの腎機能集団の FD 濃度にも影響しない傾向が認められ、試験期間を通して FD 濃度は安定していた。

2.3.1.3 結論

PK

- ダニコパン 200 mg 投与後、重度の RI を有する被験者の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、対照の被験者背景を一致させた健康被験者の約 1.52 倍であったが、C_{max} には 2 つの腎機能集団の間で同様であった。また、$t_{1/2}$ も 2 つの腎機能集団の間で同様であった。
- 以上の結果から、重度の RI がダニコパンの PK に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではなく、ダニコパンは重度の RI を有する被験者に対して用量調節せずに投与可能であると考えられる。

PD 及びバイオマーカー

- 正常な腎機能を有する被験者及び重度の RI を有する被験者共に、ダニコパン投与後に AP 活性の強い阻害が認められた。いずれの被験者でも AP 活性は投与 24 時間後にほとんど回復した。
- 正常な腎機能を有する被験者及び重度の RI を有する被験者共に、ダニコパン投与後に Bb 濃度は低下し、投与 8 時間後に最低値になり、投与後 48 時間までにベースラインに回復した。
- 正常な腎機能を有する被験者及び重度の RI を有する被験者共に、ダニコパン投与後に FD 濃度は変動しなかった。

2.3.2 ACH471-012 試験

2.3.2.1 試験の目的と方法

ACH471-012 試験は、正常な肝機能を有する被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者を対象とした、2 コホート、非盲検、多施設共同、単回投与、並行群間試験で、ダニコパンの安全性、忍容性及び PK に及ぼす肝機能障害の影響を評価する第 1 相試験である。本試験は米国の 2 施設で実施した。

本試験には中等度の肝機能障害を有する被験者 8 名及び被験者背景を一致させた正常な肝機能を有する被験者 8 名を組み入れ、ダニコパン 200 mg を単回投与した。16 名すべての被験者が試験を完了した。

ACH471-012 試験の投与及び検体採取スケジュールを Table 53 に示す。

Table 53: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-012 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Dosage regimen	Cohort 1: Moderate hepatic impairment Cohort 2: Normal hepatic function Danicopan 200 mg (2 × 100 mg tablet), single dose on D1
PK sampling	D1 (predose; 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, and 16[a] hours postdose) D2 (24 hours postdose) D3 (48 hours postdose) D4 (72 hours postdose)

a The sample drawn at Hour 16 may have occurred on Day 2 depending on the dosing time on Day 1
Abbreviations: D = day; PK = pharmacokinetics
Source: ACH471-012 CSR Section 9.5.1, in-text Table 9-2, and in-text Table 9.3

2.3.2.2 結果

16 名の被験者はすべて男性であった。多くの被験者は白人（14 名、87.5%）であった。年齢及び体重の平均値（SD）はそれぞれ 62.05（6.83）歳及び 95.94（12.604） kg であった。コホート 1 の中等度の肝機能障害を有する被験者の Child-Pugh スコアの平均値（SD）は 8.0（0.53）であり、2 名（25%）の被験者が肝硬変を有していたが、肝癌を有する被験者はいなかった（ACH471-012 試験 CSR Table 14.1.2）。

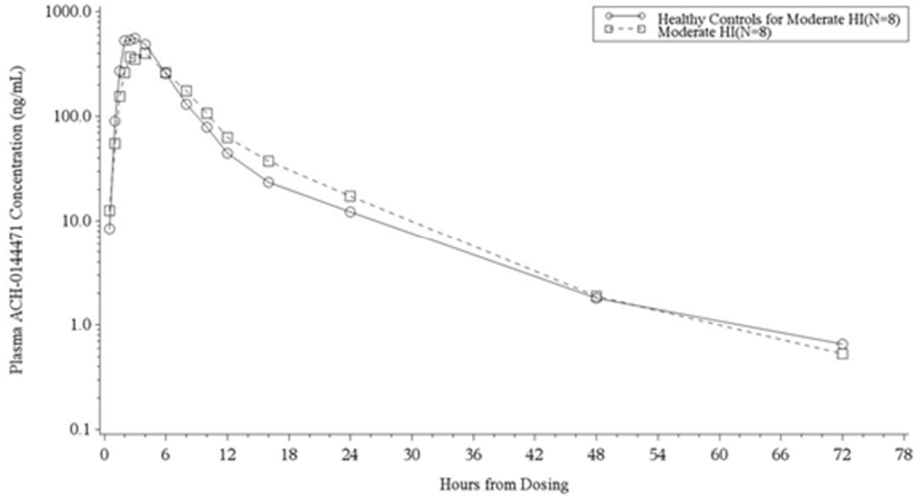
2.3.2.2.1 薬物動態の結果

PK の評価には、16 名すべての被験者のデータを用いた。中等度の肝機能障害を有する被験者及び被験者背景を一致させた健康被験者に、ダニコパン 200 mg 単回投与後のダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移を Figure 29 に示す。また、ダニコパンの PK パラメータを Table 54 に、中等度の肝機能障害がダニコパンの PK パラメータに及ぼす影響の統計学的比較を Table 55 に示す。

ダニコパンの血漿中濃度は投与 0.5 時間後にすべての被験者で定量可能となった。ダニコパン 200 mg 投与後の T_{max}（中央値）は、中等度の肝機能障害を有する被験者では 4 時間であり、健康被験者では 2.75 時間であった。200 mg 投与後のダニコパンの血漿中濃度の C_{max} は、中等度の肝機能障害を有する被験者と比較して、健康被験者の方が高かった。ダニコパンの血漿中濃度は、多くの被験者で、最終の検体採取時点（投与 72 時間後）で定量可能であった。

ダニコパン 200 mg 投与後の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、健康被験者と比較して、中等度の肝機能障害を有する被験者の方がそれぞれ約 8%、約 8%及び約 27%低値であった。

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）



Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; HI = hepatic impairment
Source: ACH471-012 CSR Figure 14.2.2.3

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）

Parameter (Units)	Statistic	Normal Hepatic Function (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h × ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	3304 (13.4)	3052 (22.8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h × ng/mL)	Geo mean (Geo %CV)	3314 (13.2)	3061 (22.7)
$AUC_{\%extrap}$	Arithmetic mean (SD)	0.2879 (0.26910)	0.3146 (0.41671)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	665.8 (30.4)	482.9 (33.2)
T_{max} (h)	Median (min, max)	2.750 (2.00, 6.00)	4.000 (2.50, 6.02)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	9.404 (3.1957)	9.546 (4.2825)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.08226 (0.030201)	0.08308 (0.030439)
CL/F (L/h)	Arithmetic mean (SD)	60.82 (8.1536)	66.75 (14.474)
V_z/F (L)	Arithmetic mean (SD)	844.3 (365.75)	940.5 (514.08)

Note: Moderate HI: Single dose of danicopan 200 mg oral administered to participants with moderate HI following a moderate fat meal
Normal Hepatic Function: Administration of a single oral dose of danicopan 200 mg to healthy control participants following a moderate fat meal
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 to time t; $AUC_{\%extrap}$ = percent of AUC extrapolated; CL/F = apparent oral drug clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; HI = hepatic impairment; K_{el} = terminal elimination rate constant; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.
Source: ACH471-012 CSR Table 14.2.1.3 and Table 14.2.1.4

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）

Parameter (Units)	Moderate Hepatic Impairment (Test) N=8 Geo Mean	Normal Hepatic Function (Reference) N=8 Geo Mean	GMR (%)	90% CI	p-value
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	3052	3304	92.35	78.47 - 108.69	0.4042
AUC_{0-inf} (ng × h/mL)	3061	3314	92.38	78.58 - 108.60	0.4025
C_{max} (ng/mL)	482.9	665.8	72.53	55.17 - 95.35	0.0577

Note: Normal Hepatic Function: Single dose of danicopan 200 mg oral administered to healthy control participants following a moderate fat meal
Moderate HI: Administration of a single oral dose of 200 mg danicopan to participants with moderate HI following a moderate fat meal
Geometric means are calculated by exponentiating the means derived from the 2-sample t-test analysis.
GMR = Moderate/Normal derived from the 2-sample t-test analysis. p-values and CIs were calculated assuming equal variances (p-value for F-test greater than 0.05).
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; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; Geo = geometric; GMR = geometric mean ratio; HI = hepatic impairment; h = hour(s); N = number of participants; PK = pharmacokinetics
Source: ACH471-012 CSR Table 14.2.1.6

2.3.2.3 結論

- ダニコパン 200 mg 投与後の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、健康被験者と比較して、中等度の肝機能障害を有する被験者の方がそれぞれ約 8%、約 8%及び約 27%低値であった。
- 以上の結果から、中等度の肝機能障害がダニコパンの PK に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではなく、ダニコパンは中等度の肝機能障害を有する被験者に対して用量調節せずに投与可能であると考えられる。
- 重度の肝機能障害を有する被験者に対しては検討していない。

2.3.3 ACH471-016 試験

2.3.3.1 試験の目的と方法

ACH471-016 試験は、健康成人被験者を対象とした、非盲検、2 コホートで、ダニコパンの PK、安全性及び忍容性に及ぼす食事並びに年齢の影響を評価する第 1 相試験である。コホート 1 は、若年健康成人被験者を対象とした、ランダム化、2 投与順序、2 期クロスオーバー、単回投与で食事の影響を検討する試験である。コホート 2 は、高齢健康被験者を対象とした 1 期の単回投与で PK を検討する試験である。本試験は、米国の 1 施設で実施した。

コホート 1 には総計 18 名の被験者を組み入れ、そのうち 16 名が計画した投与を完了し、2 名が途中で中止した。

コホート 2 には 7 名の被験者を組み入れ、7 名すべての被験者が計画した投与を完了した。

ACH471-016 試験の投与及び検体採取のスケジュールを Table 56 に示す。

Table 56: 投与及び検体採取のスケジュール（ACH471-016 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Dosage regimen	Cohort 1 (healthy young adult participants) Treatment A Danicopan (200 mg, 2 × 100 mg tablets) orally, D1, 30 minutes after start of high-fat/high-calorie meal (~900 kcal, 55% from fat)

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
	Treatment B Danicopan (200 mg, 2 × 100 mg tablets) orally, D1 under fasting conditions (10 hours predose and 4 hours postdose) Cohort 2 (healthy elderly participants) Treatment C Danicopan (200 mg, 2 × 100 mg tablets) orally, D1, 30 minutes after start of moderate-fat meal (~600 kcal, 30% from fat)
PK sampling	Cohort 1 and Cohort 2 D1 (predose; 0.5; 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, and 16 hours postdose) D2 (24 and 36 hours postdose) D3 (48 hours postdose) D4 (72 hours postdose)

Abbreviations: D = day; PK = pharmacokinetics
Source: ACH471-016 CSR Section 3.4.1 and Appendix 16.1.1 Protocol Tables 5 through 7

2.3.3.2 結果

コホート 1 に組み入れた 18 名の被験者の内訳は、14 名（78%）が男性で、4 名（22%）が女性であった。ほとんどの被験者（16 名、89%）は白人であった。年齢及び BMI の平均値（SD）は、それぞれ 35.1（11.92）歳及び 26.897（3.8376） kg/m^2 であった。

コホート 2 に組み入れた 7 名の被験者はすべて、白人男性であった。年齢及び BMI の平均値（SD）は、それぞれ 70.1（4.63）歳及び 26.921（2.7245） kg/m^2 であった（ACH471-16 試験 CSR Table 14.1.3）。

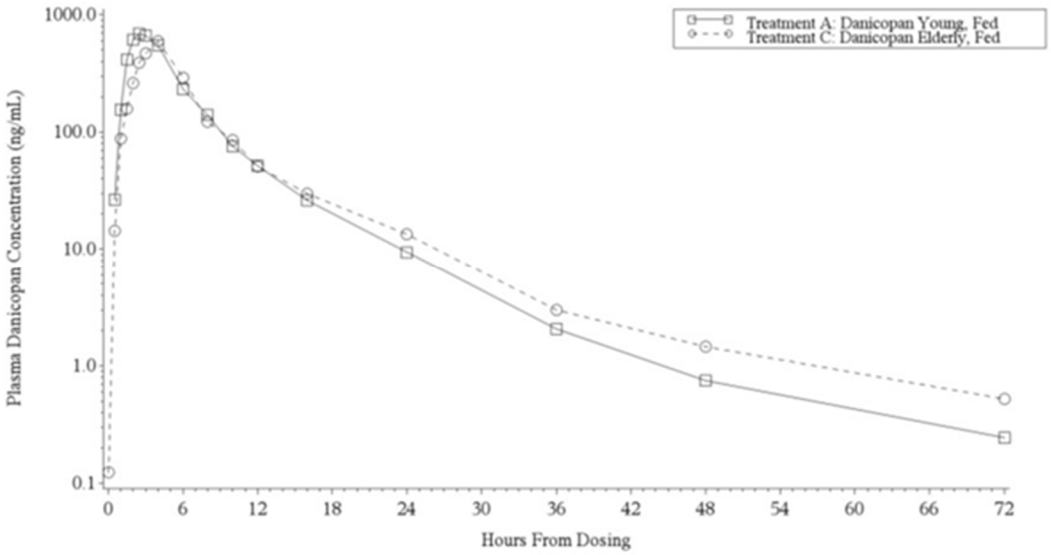
2.3.3.2.1 薬物動態の結果

PK の評価には、コホート 1 の 18 名、コホート 2 の 7 名すべての被験者のデータを用いた。コホート 1 及びコホート 2 で、ダニコパン 200 mg を食後投与したときの血漿中濃度（平均値）の推移を Figure 30 に示す。また、高齢健康被験者にダニコパンを投与したときの PK パラメータを Table 57 に示す。若年健康成人被験者にダニコパンを食後及び空腹時投与して食事の影響を検討した詳細については M2.7.1 に記載した。

ダニコパン 200 mg を食後に単回経口投与後、両コホートのすべての被験者で、ダニコパンの血漿中濃度は最初の検体採取時（投与 0.5 時間後）で定量可能であった。ダニコパンは投与後、速やかに吸収され、投与後 2.5 時間（コホート 1）～6 時間（コホート 2）の間に C_{max} に達した。C_{max} 以降、血漿中濃度は二相性に低下した。投与後 48 時間まで定量可能であり、投与 72 時間後では 7 名中 4 名で定量可能であった。

高齢被験者（コホート 2、Treatment C）に、ダニコパン 200 mg を食後（中脂肪食）に単回経口投与したときの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 3193 ng ×h/mL、3202 ng × h/mL 及び 615.7 ng/mL であった。ダニコパンの T_{max}（中央値）は約 4 時間であった。$t_{1/2}$（平均値）は 8.827 時間であった。CL/F 及び経口投与時の終末相のみかけの分布容積（V_z/F）の平均値は、それぞれ 63.32 L/h 及び 826.6 L であった。ダニコパンの曝露量（AUC 及び C_{max}）の被験者間変動は概して小さく、幾何%CV は 17.9% ～ 27.3%であった。

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）



Note: Treatment A: Danicopan 200 mg oral administered to young adult participants on Day 1, 30 minutes after the start of a high-fat/high-calorie meal.
Treatment C: Danicopan 200 mg oral administered to elderly participants on Day 1, 30 minutes after the start of a moderate fat meal.
Source: ACH471-016 CSR Figure 14.2.2.2.3

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）

Parameter (Units)	Statistic	Healthy Elderly Participants (N = 7)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h × ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	3193 (18.0)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h × ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	3202 (17.9)
$AUC_{\%extrap}$	Arithmetic mean (SD)	0.2715 (0.33046)
C_{max} (ng/mL)	Geo mean (Geo mean %CV)	615.7 (27.3)
T_{max} (h)	Median (min, max)	3.999 (2.49, 5.99)
K_{el} (1/h)	Arithmetic mean (SD)	0.09084 (0.035199)
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean (SD)	8.827 (3.8916)
CL/F (L/h)	Arithmetic mean (SD)	63.32 (11.265)
V_z/F (L)	Arithmetic mean (SD)	826.6 (471.37)

Note: Danicopan 200 mg oral administered to elderly participants on Day 1, 30 minutes after the start of a moderate fat meal.
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 to time t; $AUC_{\%extrap}$ = 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; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; 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: ACH471-016 CSR Table 14.2.1.2.2

2.3.3.3 結論

- 高齢健康被験者（65 歳以上）に、ダニコパン 200 mg を食後に単回経口投与後、ダニコパンは速やかに吸収され、T_{max}（中央値）は約 4 時間であった。
- 高齢健康被験者でのダニコパンの曝露量（AUC 及び C_{max}）及び $t_{1/2}$ は、若年成人被験者を対象とした他の臨床試験で得られた値と同様であった。

- 若年健康成人被験者にダニコパンを食後又は空腹時に単回投与したときのダニコパンの PK に及ぼす食事の影響を検討したところ（M2.7.1 参照）、ダニコパンの PK に及ぼす食事の有意な影響は認められなかった。
- 以上の結果から、ダニコパンは高齢患者に対して用量調節せずに投与可能であると考えられる。また、ダニコパンは食事の有無と関係なく投与可能であると考えられる。

2.4 QT/QTc 評価試験

2.4.1 ACH471-013 試験

2.4.1.1 試験の目的と方法

ACH471-013 試験は、健康成人被験者を対象とした、SAD、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照を用いた、2 群、並行群間の QT/QTc 評価試験で、ダニコパン 400 mg、800 mg 及び 1200 mg（申請用量である 200 mg の 6 倍の用量まで）の QT 間隔に及ぼす影響を評価する第 1 相試験である。

被験者は実薬群及び対照群にランダムに組み入れた。実薬群の被験者（9 名）には、3 期（Treatment A、B、C）を通して 1 つの単回漸増方法でダニコパンの 3 用量すべてを投与した。対照群の被験者（24 名）はさらに 2 つの投与順序（Treatment E、F、G 又は Treatment I、J、K）のうちの 1 つにランダムに割り付けた。

治験薬（ダニコパン、モキシフロキサシン、又は対応するプラセボ）を少なくとも 1 回投与し、Day 1 の投与前及び投与後に実施する一連の QT/QTc 間隔測定を、少なくとも 1 回適切に実施した 33 名のすべての被験者を、時間一致させた QTc/PK 評価を行う PK 解析対象集団とし、治験実施計画書に従って濃度 - QT（C-QT）関係の解析に含めた。

ACH471-013 試験の投与及び検体採取スケジュールを Table 58 に示す。

Table 58: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-013 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Dosage regimen	Treatment Group (N = 9) Treatment A (Period 1) Danicopan (400 mg) coadministered orally with moxifloxacin-matching placebo Treatment B (Period 2) Danicopan (800 mg) coadministered orally with moxifloxacin-matching placebo Treatment C (Period 3) Danicopan (1200 mg) coadministered orally with moxifloxacin-matching placebo Control Group (N = 24) Treatment Sequence EFG (n = 12) Treatment E (Period 1) Danicopan-matching placebo, coadministered orally with moxifloxacin-matching placebo Treatment F (Period 2) Danicopan-matching placebo, coadministered orally with moxifloxacin (400 mg) Treatment G (Period 3) Danicopan-matching placebo, coadministered with orally moxifloxacin-matching placebo Treatment Sequence IJK (N = 12) Treatment I (Period 1) Danicopan-matching placebo, coadministered orally with moxifloxacin (400 mg) Treatment J (Period 2) Danicopan-matching placebo, coadministered orally with moxifloxacin-matching placebo Treatment K (Period 3) Danicopan-matching placebo, coadministered orally with moxifloxacin (400 mg) Danicopan 400, 800, and 1200 mg given orally as single dose 4 ×, 8 ×, and 12 × 100 mg tablets, respectively

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
PK sampling	Cardiodynamic sampling -D1 (Treatment Period 1): 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, and 24 hours postdose D1 and D2 (Treatment Periods 1, 2, and 3): -1, -0.75, -0.5 hour predose; 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6; 7, 8, 10, 12, and 24 hours postdose PK blood sampling D1 and D2 (Treatment Periods 1, 2 and 3): 0 hour predose; 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, and 24 hours post

Abbreviations: D = day; PK = pharmacokinetics; N = number of participants
Source: ACH471-013 CSR Section 9.4.1 and Tables 9-1 through 9-4

2.4.1.2 結果

33 名の被験者の内訳は、7 名（21%）が女性で、26 名（79%）が男性であった。ほとんどの被験者（27 名、82%）は白人であった。年齢及び体重の平均値（SD）はそれぞれ 37.3（11.37）歳及び 76.42（11.433） kg であった（ACH471-013 試験 CSR Table 14.1.3）。

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

Fidericia 式を用いて補正した QT 間隔（QTcF）のプラセボで補正したベースラインからの変化量（ddQTcF）の各用量及び各時点における 90% CI の上限値を Table 59 に示す。

ddQTcF の 90% CI の上限値の最大値は、モキシフロキサシン群において 16.5 msec であったのに対して、本薬 400、800 及び 1200 mg 投与群ではそれぞれ 7.1、8.5 及び 6.2 msec であり、用量に対して一定の傾向は見られず、いずれも 10 msec 未満であった。

Table 59: 各用量及び各時点における ddQTcF の 90% CI 上限値

Time Point (h)	Upper limit of 90% CI (msec)			
	Danicopan 400 mg	Danicopan 800 mg	Danicopan 1200 mg	Moxifloxacin 400 mg
0.38	1.8	3.0	2.9	3.6
0.88	0.7	3.4	1.2	10.5
1.38	3.5	3.3	3.1	11.4
1.88	2.1	3.4	3.0	12.3
2.38	5.2	2.5	5.2	13.6
2.88	4.2	4.3	1.0	14.3
3.88	4.0	4.7	4.1	16.5
5.88	3.9	4.2	3.3	9.2
6.88	5.3	7.0	4.5	13.7
7.88	5.3	1.6	4.2	12.0
9.88	5.2	2.9	3.9	8.1
11.88	7.1	8.5	6.2	8.7
23.88	4.7	3.0	-0.9	6.2

Source: ACH471-013 CSR Table 14.2.5.3

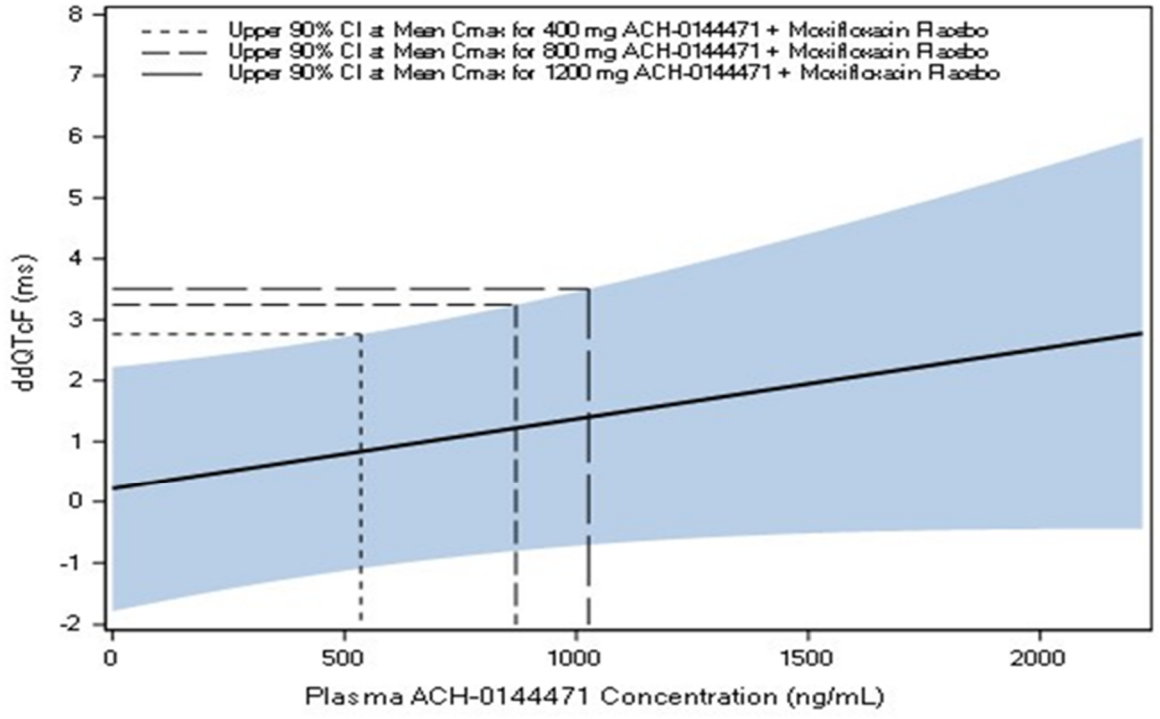
2.4.1.2.2 濃度-QTc 解析の結果

ddQTcF のモデル推定値 vs ダニコパンの血漿中濃度及び ddQTcF のモデル推定値の 90% CI の幅を Figure 31 に示す。破線は検討した 3 用量それぞれの C_{max} の幾何平均値での ddQTcF の 90% CI の上限を示している。ダニコパンの C_{max} の幾何平均値での ddQTcF のモデル推定値及びその 90% CI は ACH471-013 試験 CSR Table 14.2.5.11 に記載されている。

各 treatment 及び各用量での C_{max} の幾何平均値での ddQTcF のモデル推定値は小さく、0.837～1.402 msec であった。ダニコパン 1200 mg を投与したときの C_{max} の幾何平均値での ddQTcF のモデル推定値の両側 90% CI の上限は 3.507 msec であった。検討したすべての用量の C_{max} の幾何平均値での両側 90% CI の上限が規制上懸念される閾値の 10 msec をはるかに下回っていたことから、ダニコパンは検討した用量範囲（400～1200 mg）で臨床上の懸念となる QTc 延長を引き起こすことはないことが示された。

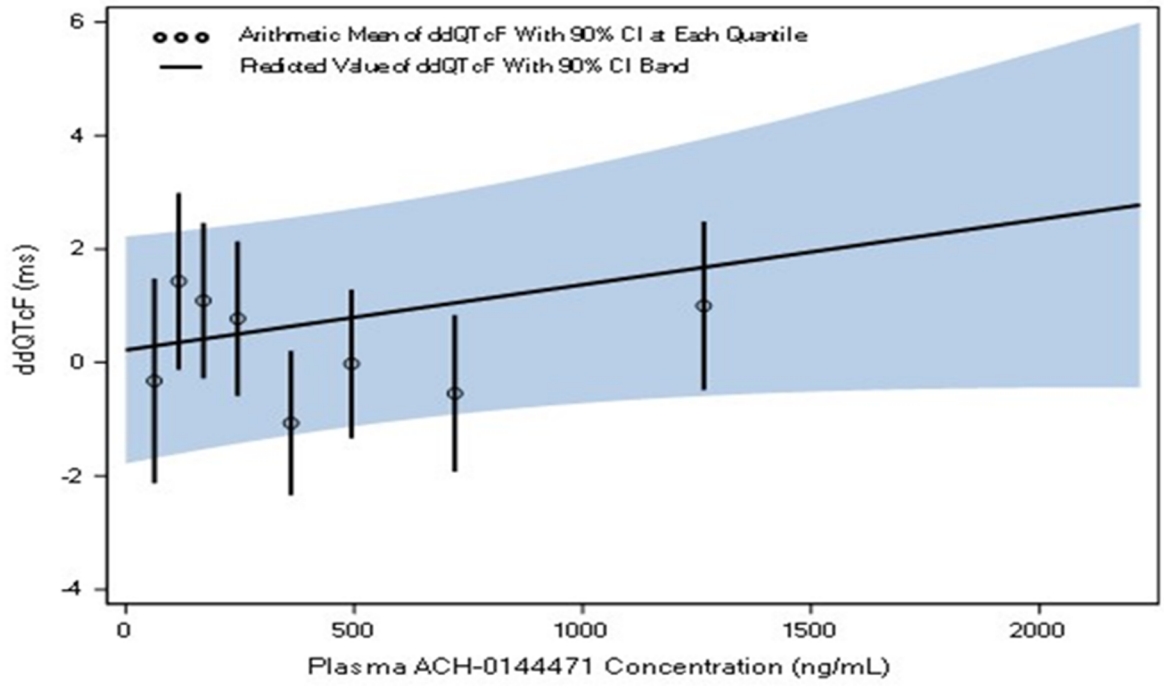
ダニコパンの dQTcF に及ぼす影響を検討した最終モデルの goodness-of-fit（GoF）プロットは ACH471-013 試験 CSR Figures 14.2.6.24、14.2.6.26、14.2.6.28 及び 14.2.6.30 に記載されている。GoF プロット及びダニコパンの血漿中濃度のプロットでの標準化残差の分布は、均一な分散で正規分布を示し、モデルの仮定を満たすものであった。dQTcF の推定値は実測値とよく相関していた（ACH471-013 試験 CSR Figure 14.2.6.32）。ダニコパンの血漿中濃度の各四分位での ddQTcF の実測値がモデル推定値の 90% CI 内に分布していたことから、このモデルの妥当性が示された（Figure 32）。

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）



Note: Predicted line and 90% confidence interval are from the final linear model.
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; ddQTcF = placebo-corrected dQTcF; dQTcF = change from baseline in QTcF; QTcF = corrected QT interval using Fridericia's formula
Source: ACH471-013 CSR Addendum Figure 14.2.6.36

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）



Predicted line and 90% confidence interval are from the final linear model.
Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; CI = confidence interval; ddQTcF = placebo-corrected dQTcF; dQTcF = change from baseline in QTcF; QTcF = corrected QT interval using Fridericia's formula
Source: ACH471-013 CSR Addendum Figure 14.2.6.34

2.4.1.3 結論

- 事前に規定したモデル及び Garnett et al（Garnett, 2018）により推奨されている統計解析方法を用いた解析から、ダニコパンは 1200 mg までの用量範囲で QTcF を延長しないことが示された。
- 解析の結果、400 mg、800 mg 及び 1200 mg の用量で、ダニコパンの血漿中濃度と ddQTcF の間に明らかな関係性は認められなかった。また、ダニコパンの最高用量の C_{max}（幾何平均値）での ddQTcF のモデル推定値の 90% CI の上限は 10 msec を超えなかった。本試験の検出感度については、モキシフロキサシンの陽性対照グループで確認した。
- 以上の結果から、ダニコパンを申請用量で経口投与しても QTc 延長に関する臨床上の懸念はないことが示された。

2.5 吸収、分布、代謝、排泄試験

2.5.1 ACH471-005 試験

2.5.1.1 試験の目的と方法

ACH471-005 試験は、健康男性被験者（8 名）を対象とした、非盲検、1 施設で、約 100 μCi の ^{14}C を含む ^{14}C-ダニコパンを 150 mg 単回経口投与後の吸収、分布、代謝、排泄（ADME）を評価する第 1 相試験である。本試験は、スクリーニング期間（最長 28 日）、Treatment 期間（Day -1～Day 5、Day -1 に入院、Day 1 に投与及び Day 1～Day 5 に PK 検体採取）及び退院期間（Day 5 から最長 Day 10 まで）から構成された。

ACH471-005 試験の投与及び検体採取スケジュールを Table 60 に示す。

Table 60: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-005 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Dosage regimen	^{14}C-danicopan, LFC containing 74.47 mg of unlabeled danicopan + 0.53 mg of ^{14}C-danicopan (approximately 50 µCi per capsule) Oral administration 2 × LFC: Between 151 mg to 154 mg (150 mg nominal dose), single dose
PK sampling	Blood sampling for radioanalysis[a,b] (whole blood and plasma) Predose and postdose at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, and 96 hours, (120, 144, 168, 192, and 216 hours postdose)[b] Blood sampling for danicopan PK analysis (plasma only); metabolite profiling (plasma only) Predose and postdose at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, and 96 hours Urine collection for radioanalysis[a,b,c] Day -1 (-12 to 0 hours predose) Postdose for the periods from 0 to 4, 4 to 8, 8 to 12, 12 to 24, 24 to 48, 48 to 72, and 72 to 96 hours, (96 to 120, 120 to 144, 144 to 168, 168 to 192, and 192 to 216 hours postdose)[b]

[a] Collection could cease after 96 hours (Day 5) if ≥90% of the administered radioactivity was recovered in excreta and < 1% of the total radioactive dose was recovered in excreta [urine + feces] in 2 consecutive 24-hour periods.
[b] Additional 24-hour collections (blood, urine, and feces) may have continued up to 216 hours postdose (Day 10) if detectable levels of radioactivity in plasma and whole blood were still present or if sufficient radioactivity was still being eliminated in excreta (< 90% of the total radioactive dose was recovered in excreta [urine + feces] or > 1% of the total radioactive dose was recovered in excreta [urine + feces] in 2 consecutive 24-hour periods).
[c] If participants did not discharge on Day 5, urine and feces samples were collected for radioanalysis only from 96 hours postdose.
Abbreviations: LFC = liquid-filled capsule; PK = pharmacokinetics
Source: ACH471-005 CSR Section 9.4.1, Section 9.4.2, and Table 2

2.5.1.2 結果

8 名の被験者を組み入れ、すべての被験者が試験を完了した。すべての被験者は男性であった。年齢及び BMI の平均値（SD）はそれぞれ 44（5.8）歳及び 26.5（2.26）kg/m^2 であった。4 名（50%）の被験者は白人、3 名（37.5%）は黒人又はアフリカ系米国人及び 1 名（12.5%）は他の人種と報告された（ACH471-005 試験 CSR Table 14.1-2）。8 名すべての被験者のデータを PK 解析に用いた。

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

^{14}C-ダニコパン 150 mg を単回経口投与したときのダニコパンの血漿中濃度（平均値）及び総放射能の全血中及び血漿中濃度の推移を Figure 33 に示す。また、ダニコパン及び総放射能の PK パラメータを Table 61 に示す。

全身循環へのダニコパンの吸収は速やかで、T_{max}（中央値）は 1.13（範囲 0.77～2.00）時間であった。T_{max} 以降、ダニコパンの血漿中濃度は、$t_{1/2}$（幾何平均値）が 5.75（範囲 4.39～7.52）時間で、二相性に低下する傾向を示した。ダニコパンの血漿中濃度は、本試験では 8 名中 1 名を除いて、投与後 48 時間までに定量下限値未満（BLQ）となった。この 1 名のダニコパンの血漿中濃度は、投与後 48 時間で定量可能であり、投与後 72 時間で BLQ となった。全身循環への総放射能の吸収は速やかで、T_{max}（中央値）は血漿で 1.42（範囲 1.00～3.02）時間及び全血で 1.28（範囲 1.00～2.00）時間であった。これらの値は、クロマトグラフィーで測定したダニコパンの血漿中濃度の T_{max}（1.13 時間、範囲 0.77～2.00 時間）と同様であった。

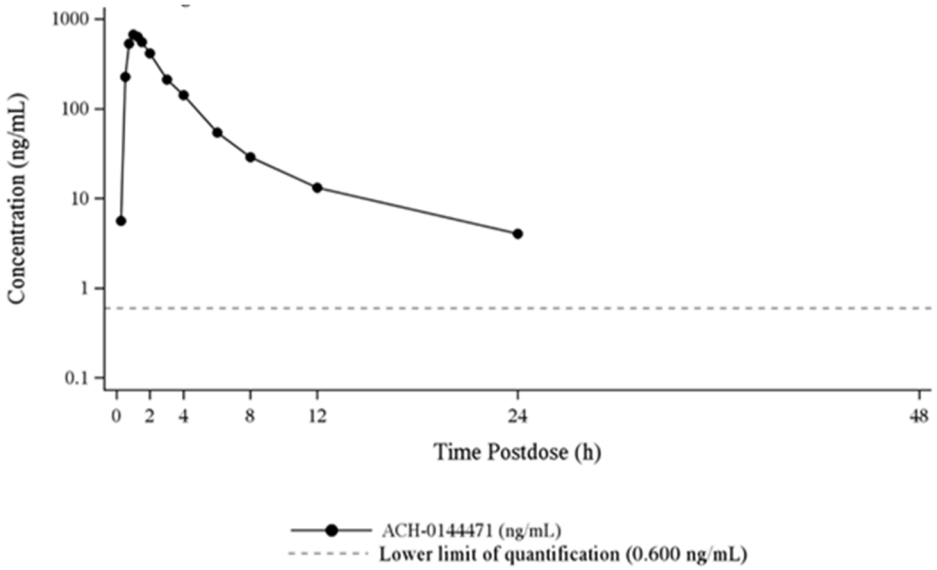
総放射能の血漿中及び全血中濃度の $t_{1/2}$（幾何平均値）はそれぞれ 1.76 時間及び 1.43 時間であり、ともにクロマトグラフィーで測定したダニコパンの血漿中濃度の $t_{1/2}$（幾何平均値で 5.75 時間）と比較してより短かった。しかし、総放射能の血漿中及び全血中濃度の LLOQ は、クロマトグラフィーで測定されるダニコパンの血漿中濃度と比較してより高いため、本試験では、クロマ

トグラフィーで測定されるダニコパンの血漿中濃度が定量可能な期間（投与後 48 時間まで）と比較して、総放射能の定量可能な期間（投与後 12 時間まで）はより短かった。したがって、本試験で認められた総放射能の血漿中及び全血中濃度の $t_{1/2}$ は、ダニコパンの消失相を正しく反映していない可能性がある。

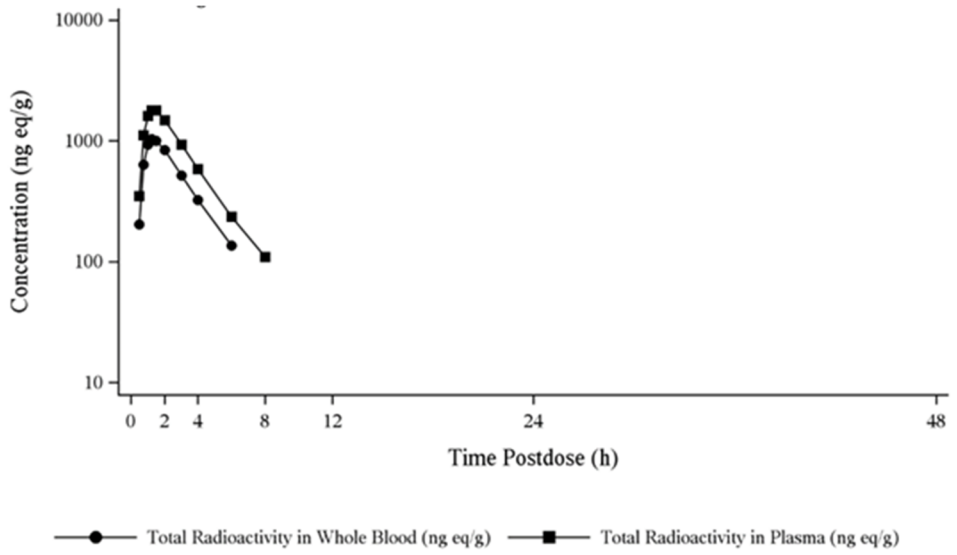
クロマトグラフィーで測定したダニコパンの血漿中濃度から算出した C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値は、総放射能の血漿中濃度から算出したそれぞれのパラメータのそれぞれ 35%、32%及び 31%のみであった。これらの結果は、血漿中に存在する ^{14}C 標識体のほとんどは、ダニコパンよりもむしろ代謝物に関連することを示唆している。総放射能の全血中濃度から算出した AUC_{0-inf}（幾何平均値）は、血漿中濃度から算出した AUC_{0-inf}（幾何平均値）の 55%（血液／血漿 AUC 比は 0.545）であったことから、血球への ^{14}C-ダニコパン由来成分の分布は限定的であると考えられる。

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）**

Panel A



Panel B



Abbreviations: ACH-0144471 = danicopan; h = hour(s)
Source: ACH471-005 CSR Table 14.2.1-2 and Table 14.2.1-6

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）

Parameter (Units)	150 mg ^{14}C-Danicopan (N = 8)		
	Danicopan in Plasma	Total Radioactivity in Plasma	Total Radioactivity in Whole Blood
AUC_{0-t} (h × ng/mL)[a]	1700 (24.0)	5330 (15.1)	2820 (14.4)
AUC_{0-inf} (h × ng/mL)[a]	1730 (24.0)	5610 (14.4)	3060 (14.0)
AUC_{0-24} (h × ng/mL)[a]	1700 (23.7)	5600 (14.2)	3060 (14.0)
C_{max} (ng/mL)[b]	652 (44.8)	1850 (30.8)	1060 (27.8)
T_{max} (h)	1.13 (0.77 – 2.00)	1.42 (1.00 – 3.02)	1.28 (1.00 – 2.00)
$t_{1/2}$ (h)	5.75 (19.4)	1.76 (36.9)	1.43 (12.6)
CL/F (L/h)	88.3 (24.0)	NA	NA
V_z/F (L)	733 (29.1)	NA	NA
Blood/plasma AUC ratio	NA	NA	0.545 (6.9)
Blood/plasma C_{max} ratio	NA	NA	0.572 (6.7)
Plasma danicopan/plasma total radioactivity AUC ratio	0.308 (12.5)	NA	NA
Plasma danicopan/plasma total radioactivity C_{max} ratio	0.343 (16.2)	NA	NA

Note: Geometric mean (%CV) are presented, for Tmax the median (min – max) are presented.
[a] Units for total radioactivity: h × ng eq/g
[b] Units for total radioactivity: ng eq/g
Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; 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-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to time t; CL/F = apparent oral drug clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution
Source: ACH471-005 CSR Table 14.2.1-1 to Table 14.2.1-3

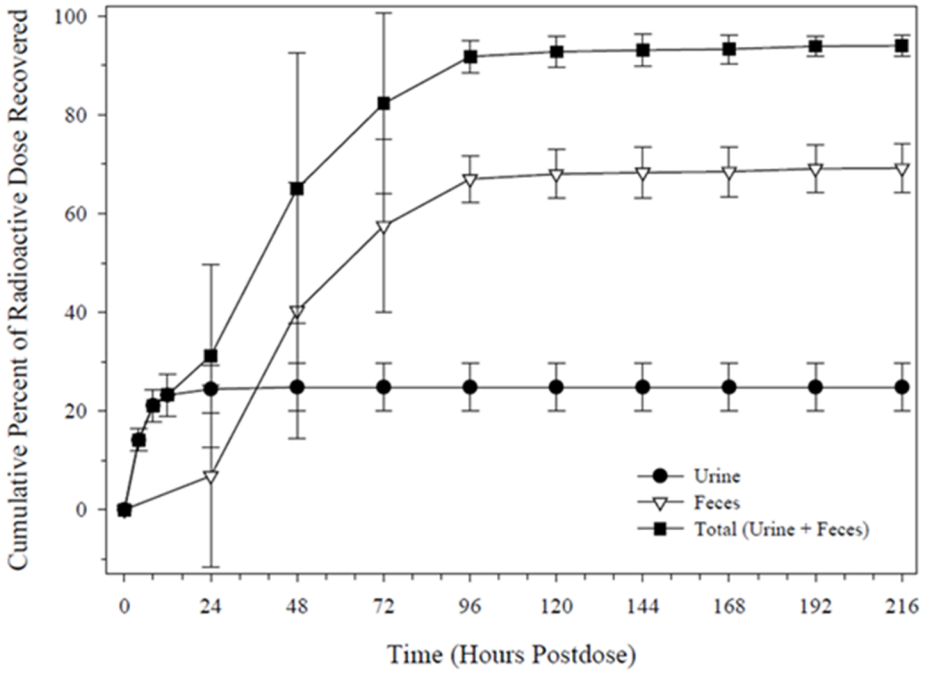
2.5.1.2.2 投与放射能の尿中及び糞便中への排泄

^{14}C-ダニコパンを 150 mg 経口投与後の被験者から試験期間中に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）の推移を Figure 34 に示す。

総排泄物中（尿中及び糞便中の和）での投与 216 時間後までの累積回収率（平均値）は 94.0（範囲：91.0～97.2）%であった。^{14}C-標識体の主要な排泄経路は糞便中であり、糞便中での回収率は

69.2%であった。糞便中のほとんどの投与放射能（40.3%）が投与後 48 時間以内に回収された。^{14}C-標識体の副次的な排泄経路は尿中排泄であり、尿中での回収率は 24.8%であった。尿中のほとんどの投与放射能（14.1%）が投与後 4 時間以内に回収された。

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）



Source: ACH471-005 CSR in-text Figure 4

2.5.1.2.3 代謝物プロファイル

AUC-pooled（$AUC_{0.5\text{-}4}$）した血漿検体を用いて代謝物プロファイルを検討した結果、ダニコパン未変化体に加えて、8 つの代謝物の存在が示された。総放射能の曝露量のうち、血漿中のダニコパン未変化体は約 23%を占めていた。アミドの加水分解体である ACH-0144709（M8）は、血漿中の主要な代謝物であり、総放射能の曝露量の約 53%を占めていた。混合異性体である ACH-0145071/ACH-0145072（M5）は、総放射能の曝露量の約 11%を占めていた。他の代謝物は、それぞれが総放射能の曝露量の約 1～5%を占めていた。

腎排泄は、ヒトでは ^{14}C-ダニコパンとして投与した投与放射能の重要な排泄経路であり、投与後 24 時間で尿中に約 24%（平均値）回収された。ダニコパン未変化体の尿中濃度は低く、投与量の約 0.48%（平均値）を占めていた。ACH-0144709（M8）は尿中の主要代謝物であり、投与量の約 14.4%（平均値）を占めていた。他に尿中に比較的多く存在する代謝物として、ACH-0145071/ACH-0145072 の混合異性体である代謝物（M5）があり、投与量の 6.96%（平均値）を占めていた。

糞便中排泄は ^{14}C-ダニコパンとして投与した投与放射能の主要な排泄経路であり、投与後 168 時間で糞便中に約 68%（平均値）が回収された。ダニコパン未変化体は投与量の約 3.57%（平均値）を占めていた。ACH-0144709（M8）は糞便中の主要代謝物であり、投与量の 32.8%（平均値）を占めていた。他に糞便中に比較的多く存在する代謝物として、ACH-0145071/ACH-0145072 の混

合異性体である代謝物（M5）があり、投与量の 10.8%（平均値）を占めていた。

ACH-0144709（M8）は尿中及び糞便中の主要な代謝物であり、尿中及び糞便中を合わせると投与量の 47.2%（平均値）を占めていた。尿中及び糞便中に回収されたダニコパン未変化体の合計は投与量の 4.05%（平均値）であった。

^{14}C-ダニコパンは、経口投与後、酸化、還元及び加水分解により広範に代謝された。ACH-0145071、ACH-0145072、ACH-0144240、ACH-0144709、ACH-0145069 及び ACH-0145070 に加えて、13 の代謝物が暫定的に同定された。

2.5.1.3 結論

- ^{14}C-ダニコパン 150 mg を単回経口投与後、ダニコパンは速やかに吸収され（T_{max}［中央値］は 1.13 時間）、二相性に消失した（$t_{1/2}$［幾何平均値］は 5.75 時間）。これらの結果は、200 mg を含有する液体充填カプセル（LFC）1 カプセルとしてダニコパンを投与した ACH471-001 試験で T_{max} が 1.79 時間 であった結果と同様であった。
- ^{14}C-ダニコパン由来成分の血球への分布は限定的であると考えられる（血液／血漿の AUC 比は 0.545）。
- ^{14}C-ダニコパン由来成分は、投与後 168 時間までの糞便中に投与量の約 68%（内、未変化体は 3.57%）が排泄され、投与後 24 時間までの尿中に投与量の約 24%（内、未変化体は 0.48%）が排泄された。
- ^{14}C-ダニコパンは経口投与後に、酸化、還元及び加水分解により広範に代謝され、加水分解が主要な代謝経路であった。血漿中からは 8 種類の代謝物が検出された。血漿中のダニコパン未変化体は総放射能の約 23%を占めていた。ACH-0144709（M8）は、血漿中の主要代謝物であり、総放射能の約 53%を占めていた。混合異性体である ACH-0145071/ACH-0145072（M5）は、総放射能の約 11%を占めていた。他の代謝物は、それぞれが総放射能の曝露量の約 1～5%を占めていた。

2.6 PNH 患者を対象とした臨床試験

2.6.1 ACH471-100 試験

2.6.1.1 試験の目的と方法

ACH471-100 試験は、PNH 患者を対象とした、非盲検、多施設共同、proof-of-concept、反復投与試験で、ダニコパンの有効性、安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 2 相試験である。本試験はニュージーランド、英国、イタリア及び韓国の 4 施設で実施した。

本試験は 2 Part で実施した。Part 1（28 日間）では、ダニコパンの開始用量は 100 mg tid 又は 150 mg tid 投与であった。Day 6 及び Day 13 の LDH の値に基づき、Day 7 及び Day 14 の 2 回、用量を漸増する時期があった。用量は、175 mg、200 mg 又は 250 mg に増量した。

Day 20 までの患者別のデータをレビューし、LDH 低下の基準を満たした患者には、Part 2（56 日間）で最大 8 週間追加して継続した。

ACH471-100 試験の投与及び検体採取スケジュールを Table 62 に示す。

Table 62: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-100 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Dosage regimen	Danicopan 50, 75, or 100 mg tablets, orally tid Initial dose:

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
	2 participants had an initial dose of 100 mg tid 8 participants started at 150 mg tid Dose modification (25 mg increments): 2 participants who started at 100 mg tid were dose escalated to 175 mg tid 2 participants who started at 150 mg tid were dose escalated to 175 mg tid 4 participants who started at 150 mg were dose escalated to 200 mg tid 2 participants who started at 150 mg tid remained at 150 mg tid
PK	D6, D13, and D20: Predose; 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, and 12 hours post dose D28, D42, D56, D70, D84, and FU: Predose
PD	AP Activity (Wieslab) and Bb: D1: Predose D6, D13, D20: Predose; 2, 4, 6, 8, and 12 hours postdose D28, D42, D56, D70, D84, and FU: Predose FD and CH50: D1, D20: Predose D28, D56, D84, and FU

Abbreviations: AP = alternative pathway; Bb = Bb fragment of complement factor B; CH50 = a measurement of general function of complement classical pathway; D = day; FD = factor D; FU = follow-up; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day
Source: ACH471-100 CSR Section 9.4, Section 10.7.3, Table 5, Table 6, Listing 16.2.1.1, and Listing 16.2.1.3

2.6.1.2 結果

投与を受けた 10 名の患者はすべて 28 日間（Part 1）の試験治療を終了し、Part 2 に移行した。2 名の患者は早期に中止し、そのうち 1 名は安全性とは関連のない個人的な理由で Day 41 に同意を撤回し、他の 1 名は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及びブレイクスルー溶血（BTH）の 3 つの重篤な有害事象のため、Day 55 に試験を中止した（ACH471-100 試験 CSR Table 14.1.0a、Table 14.1.0b、Listing 16.2.1.1 及び Listing 16.2.1.2）。8 名の患者は、合計 84 日間の試験治療である、Part 2 を完了した。投与を受けた 10 名の患者の内訳は、5 名（50.0%）が男性で、5 名（50.0%）が女性であった。年齢及び BMI の平均値はそれぞれ 35.94（範囲 16.9～62.5）歳及び 25.101 kg/m^2 であった。患者の多くは白人（70%）であった（ACH471-100 試験 CSR Table 14.1.1）。

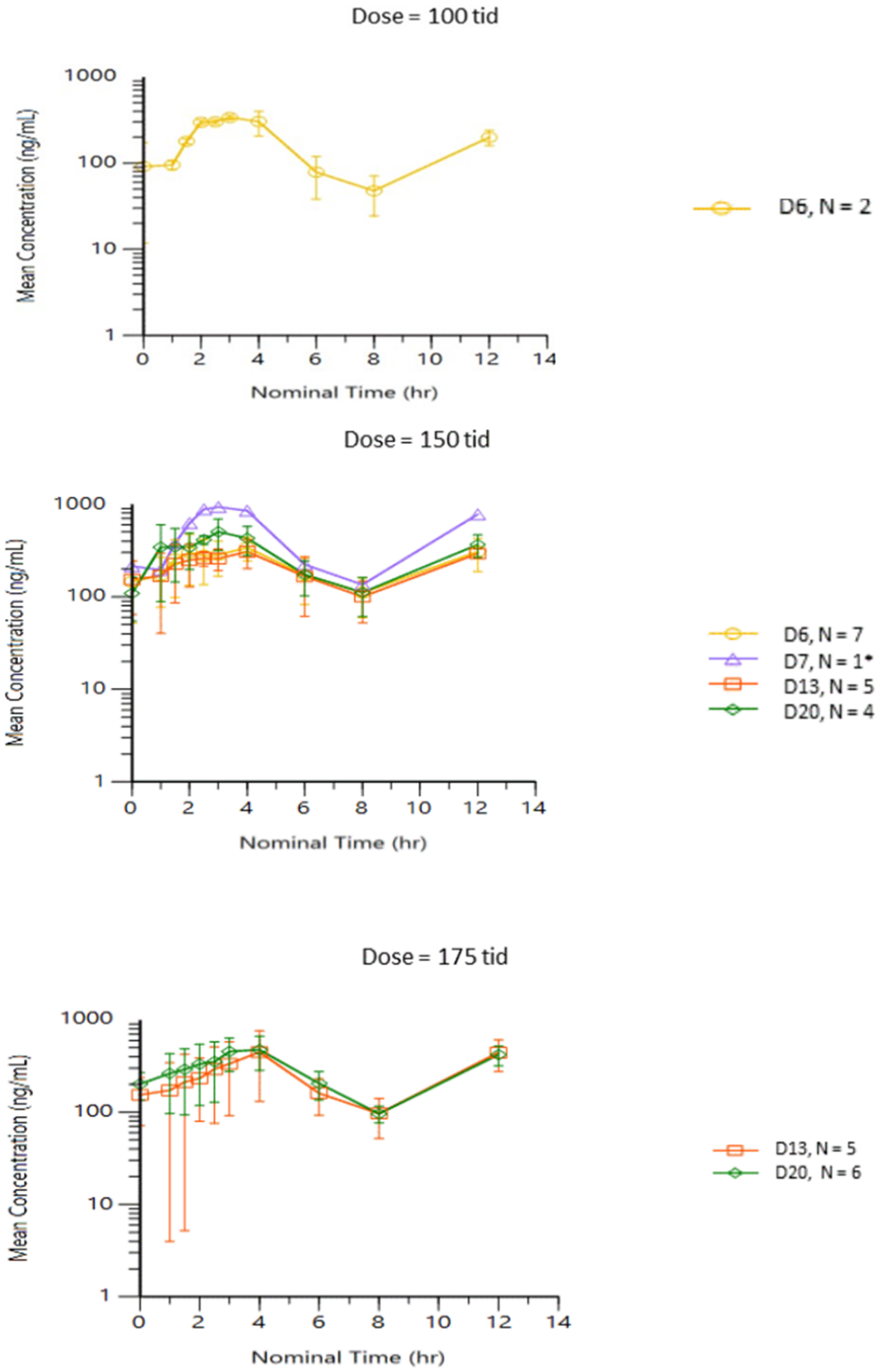
2.6.1.2.1 薬物動態の結果

ダニコパンの血漿中濃度（平均値）の推移を Figure 35 に、PK パラメータを Table 63 に示す。ダニコパンを 100 mg tid、150 mg tid 又は 175 mg tid で投与した患者での複数回検体採取期間（Day 6～Day 20）での PK パラメータを示す。この期間に、ダニコパンを 200 mg tid で投与した患者はいなかった（200 mg tid への増量は、Day 28～Day 75 の間に実施した）（ACH471-100 試験 CSR Table 14.2.7、Listing 16.2.1.1 及び Listing 16.2.5.1.1）。

定常状態での経口クリアランス（CL_{ss}/F）（幾何平均値）は、（Day 7 で 150 mg tid 投与した 1 名の患者の CL_{ss}/F が 39.699 L/h であったのを除いて）PK を検討したすべての日及びすべての用量で、63.280～98.994 L/h であった。T_{max}（中央値）は、PK を検討したすべての日及びすべての用量で、3.17～4.48 時間であった。

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）



*One participant had the first visit on Day 7 instead of Day 6, thus only a single PK profile is shown for Day 7.
Abbreviations: D = study day; hr = hour(s); N = number of participants; PK = pharmacokinetic(s); tid = 3 times a day
Source: Study ACH471-100 CSR Figure 14.2.12-2.1; Figure 14.2.12-2.2, and Figure 14.2.12-2.3

Table 63: ダニコパンの PK パラメータの要約（ACH471-100 試験）

Parameter (Unit)	Statistic	Danicopan						
		100 mg tid Study Day 6 (N = 2)	150 mg tid Study Day 6 (N = 7)	150 mg tid Study Day 7 (N = 1)	150 mg tid Study Day 13 (N = 5)	150 mg tid Study Day 20 (N = 4)	175 mg tid Study Day 13 (N = 5)	175 mg tid Study Day 20 (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	348.500 (33.234)	379.143 (136.679)	930.000	386.000 (55.335)	599.500 (159.253)	548.200 (253.368)	539.167 (168.203)
	GM (%GCV)	347.707 (9.57)	346.542 (55.79)	930.000	382.355 (16.06)	583.626 (27.29)	508.080 (44.50)	516.788 (33.39)
T_{max} (h)	Median	4.17	3.67	3.67	3.17	3.67	4.48	4.11
	Min, max	3.67, 4.67	1.63, 4.67	3.67	1.62, 4.67	1.05, 4.67	1.67, 4.70	1.67, 4.65
AUC_{0-8} (ng × h/mL)	Mean (SD)	1445.874 (276.317)	1933.444 (365.873)[a]	3778.402	1662.378 (419.570)	2389.259 (332.621)	1926.840 (967.459)	2393.918 (759.655)
	GM (%GCV)	1432.611 (19.41)	1903.160 (19.94)	3778.402	1617.567 (27.19)	2370.421 (14.92)	1767.793 (47.16)	2278.038 (37.30)
AUC_{0-last} (ng × h/mL)	Mean (SD)	1476.442 (291.422)	1730.519 (747.487)	3864.875	1711.846 (447.984)	2444.849 (360.933)	1982.582 (997.387)	2438.220 (756.307)
	GM (%GCV)	1461.991 (20.07)	1445.749 (95.72)	3864.875	1663.870 (27.53)	2423.357 (15.74)	1820.649 (46.64)	2326.573 (36.08)
C_{trough} at 0 h (ng/mL)	Mean (SD)	91.60 (79.76)	145.10 (93.21)[b]	213.00	154.24 (90.00)	108.77 (54.38)[c]	154.36 (82.83)	201.33 (66.90)
	GM (%GCV)	72.18 (134.34)	125.93 (60.10)	213.00	133.57 (66.62)	99.68 (55.44)	135.83 (63.79)	191.39 (36.85)
C_{trough} at 8 h (ng/mL)	Mean (SD)	47.70 (23.33)	110.32 (51.12)[b]	135.00	100.06 (47.53)	111.13 (50.02)	96.44 (44.38)	96.05 (19.65)
	GM (%GCV)	44.76 (54.53)	102.71 (40.83)	135.00	93.02 (42.09)	100.61 (59.66)	90.12 (40.42)	94.47 (19.89)

Note: AUC_{0-8} is equivalent to AUC_{tau} since the dosing interval (tau) is 8 hours.
[a] For calculation of mean PK parameters at Day 6, N = 6 for AUC_{0-8} and CL_{ss}/F.
[b] N = 6.
[c] N = 3.
Abbreviations: AUC_{0-8} = area under the concentration-time curve from time 0 to time 8 hours; AUC_{0-last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve from time of administration to the end of the dosing interval; CL_{ss}/F = apparent oral drug clearance at steady state; C_{max} = maximum observed concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosing interval; %GCV = geometric percent coefficient of variation; GM = geometric mean; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; tid = 3 times a day; T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration
Source: ACH471-100 CSR Table 14.2.1-1 and Table 14.2.1-2

2.6.1.2.2 薬力学的作用の結果

Day 28 及び Day 84 での主要な PD 及びバイオマーカーのパラメータを Table 64 に示す。ダニコパンの投与歴のない PNH 患者では、Day 28 及び試験治療期間中、ダニコパンは AP 活性を急速かつ持続的に阻害し、また Bb 濃度を持続的に低下させた。しかし、FD 濃度には影響せず、CP 活性にはわずかな影響を及ぼした。これらの結果から、ダニコパンは AP の特異的な阻害剤であることが示唆された。

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）

Parameter Statistic	Baseline	Day 28	Change from Baseline to Day 28	Day 84	Change from Baseline to Day 84
Complement AP Activity (%)					
N	10	10	10	8	8
Mean (SD)	65.216 (13.7143)	12.730 (14.3670)	-52.486 (18.7742)	14.438 (15.8168)	-52.264 (20.1832)
Median (min, max)	71.355 (43.95, 81.21)	5.990 (1.42, 36.63)	-47.465 (-76.10, -19.74)	3.960 (2.15, 36.07)	-47.890 (-78.37, -20.30)
Complement Bb (µg/mL)					
N	10	10	10	6	6
Mean (SD)	2.24160 (0.773962)	0.83913 (0.838219)	-1.40247 (0.955757)	0.46742 (0.059232)	-1.52875 (0.740063)
Median (min, max)	2.29000 (1.1470, 3.2360)	0.58145 (0.4090, 3.1840)	-1.62540 (-2.5240, 0.3540)	0.46645 (0.3847, 0.5390)	-1.61895 (-2.6173, -0.6207)
Complement Factor D (ng/mL)					
N	10	10	10	8	8
Mean (SD)	3087.9 (883.48)	3122.1 (818.21)	34.2 (774.98)	2816.4 (785.33)	-85.5 (396.96)
Median (min, max)	2953.0 (2019, 4976)	3143.5 (1907, 4665)	332.5 (-1966, 671)	2886.5 (1686, 3808)	-136.5 (-635, 460)
Complement classical pathway activity (CAE units)					
N	10	10	10	6	6
Mean (SD)	125.7 (35.36)	102.9 (59.71)	-22.8 (63.79)	119.0 (47.32)	-7.5 (67.04)
Median (min, max)	111.0 (87, 195)	122.5 (0, 180)	-6.0 (-110, 77)	110.5 (66, 204)	4.5 (-129, 60)

Note: Baseline was prior to dosing on Day 1.
Participants who terminated early prior to Day 83 but had a Day 84 Visit were excluded from the Day 84 Visit analysis.
AP activity was measured using the AP Wieslab assay.
Abbreviations: AP = alternative pathway; Bb = Bb fragment of complement factor B; CAE = complement activation enzyme; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; SD = standard deviation
Source: ACH471-100 CSR Table 14.2.5

2.6.1.3 結論

- ダニコパンは緩徐に吸収され、PK を検討したすべての日及びすべての用量で、T_{max}（中央値）は 3.17～4.48 時間であった。
- PNH 患者の PK データは、概して健康被験者での知見と一致していた。
- ダニコパンの投与歴のない PNH 患者では、Day 28 及び試験治療期間中、ダニコパンは AP 活性を急速、完全かつ持続的に阻害し、Bb 濃度を持続的に低下させた。しかし、ダニコパンは FD 濃度には影響せず、CP 活性についてはわずかな影響を及ぼしただけであった。

2.6.2 ACH471-103 試験

2.6.2.1 試験の目的と方法

ACH471-103 試験は、PNH 患者を対象とした、非盲検、ダニコパン単剤投与の 1 アーム継続試験で、ダニコパンを長期間投与したときの有効性及び安全性を評価する第 2 相試験である。本試験はニュージーランド、イタリア及び韓国の 4 施設で実施した。

本試験は、ACH471-100 試験でダニコパン単剤投与により臨床的ベネフィットが得られ、ダニコパンの投与に関連した安全性の懸念を生じなかった患者 8 名を対象として実施した。本試験では、患者は、ACH471-100 試験を完了したときに投与されていたダニコパンの用量と同じ用量で、ダニコパンの投与を継続した。

本継続試験での薬物曝露量は ACH471-103 試験 CSR Table 14.2.1 に記載されている。ACH471-103 試験での初回用量、増量した患者並びに PK 及び PD 検体採取スケジュールを Table 65 に示す。

Table 65: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-103 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Dosage regimen	Danicopan 50 mg, 75 mg, or 100 mg tablets Initial dose: 2 participants had an initial dose of 150 mg tid 4 participants started at 175 mg tid 2 participants started at 200 mg tid Dose modification: 2 participants who started at 175 mg were dose escalated to 200 mg tid 1 participant was dose escalated from a starting dose of 200 mg to 225 mg and 250 mg tid 1 participant was dose escalated from a starting dose of 175 mg to 200 mg, 225 mg, and 250 mg tid
PK	W1 q4w until W25, W89 q4w until W97, W105, W121 q4w until W145, W153, W161, and W169
PD	AP Activity, FD: W1 D1, W25, W49, W73, W113, W121, and W145

Abbreviations: AP = alternative pathway; D = day; FD = factor D; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetics; q4w = every 4 weeks; tid = 3 times a day; W = week
Source: ACH471-103 CSR Section 3.4 and Appendix 16.1.1 Protocol Table 5

2.6.2.2 結果

8 名の患者の内訳は、4 名が男性で 4 名が女性であった。年齢は、16.9～62.5 歳であり、平均年齢（SD）は 37.51（14.752）歳であった。患者のほとんどは白人（75%）であった（ACH471-103 試験 CSR Table 14.1.3）。PK パラメータは用量グループ別に解析し、解析は最大の解析対象集団（FAS）を対象とした。PD パラメータである AP 活性及び FD 濃度を FAS で評価した。

2.6.2.2.1 薬物動態の結果

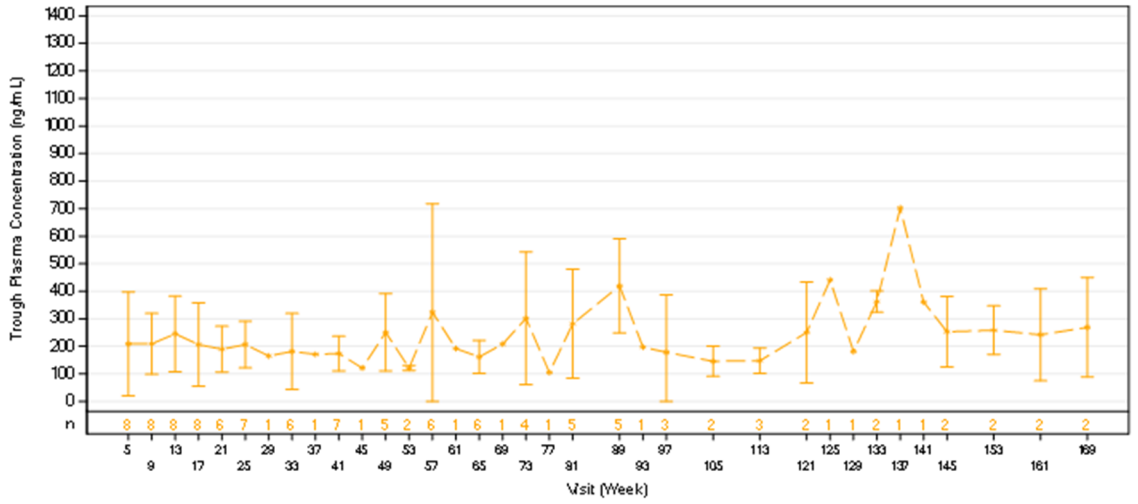
ダニコパンの定常状態での血漿中トラフ濃度を測定するため、各来院時、投与前に血液検体を採取した。少ない回数での検体採取のみを実施した。患者数が少ないため、得られた結果の解釈には注意が必要である。

用量グループ別及び全体（すべての用量グループ）での血漿中トラフ濃度（平均値）の推移を Figure 36 に示す。

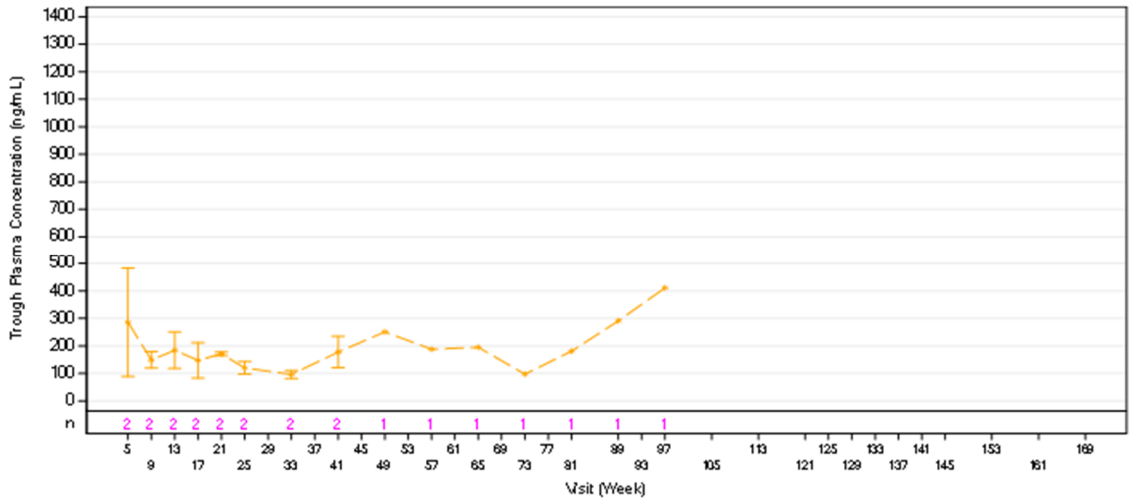
概して、各用量で、ダニコパンの定常状態での血漿中トラフ濃度（平均値）の推移は一定に推移した。

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）

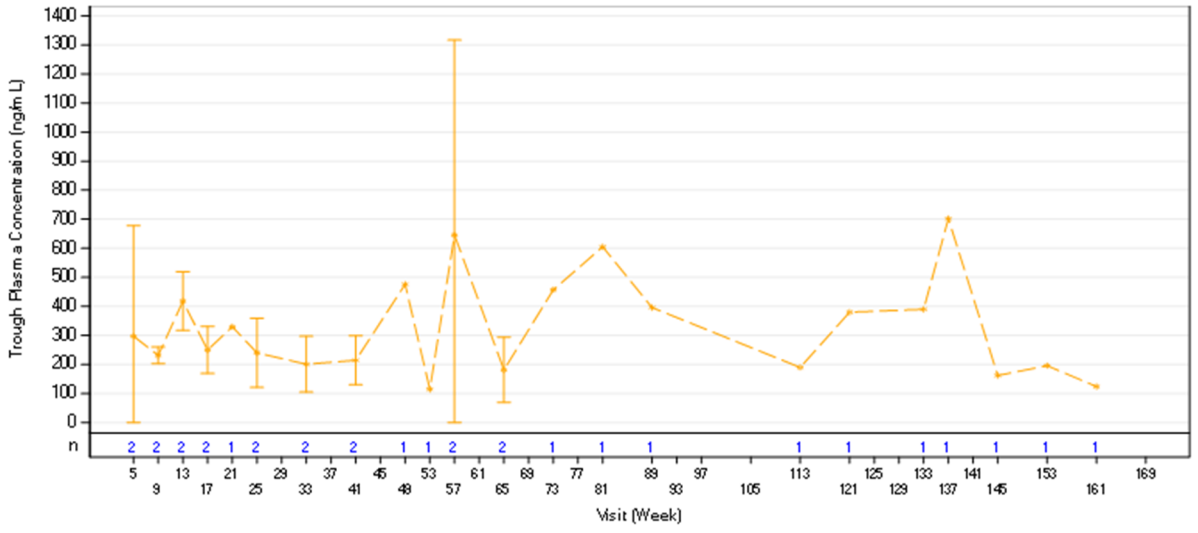
Panel A: Overall



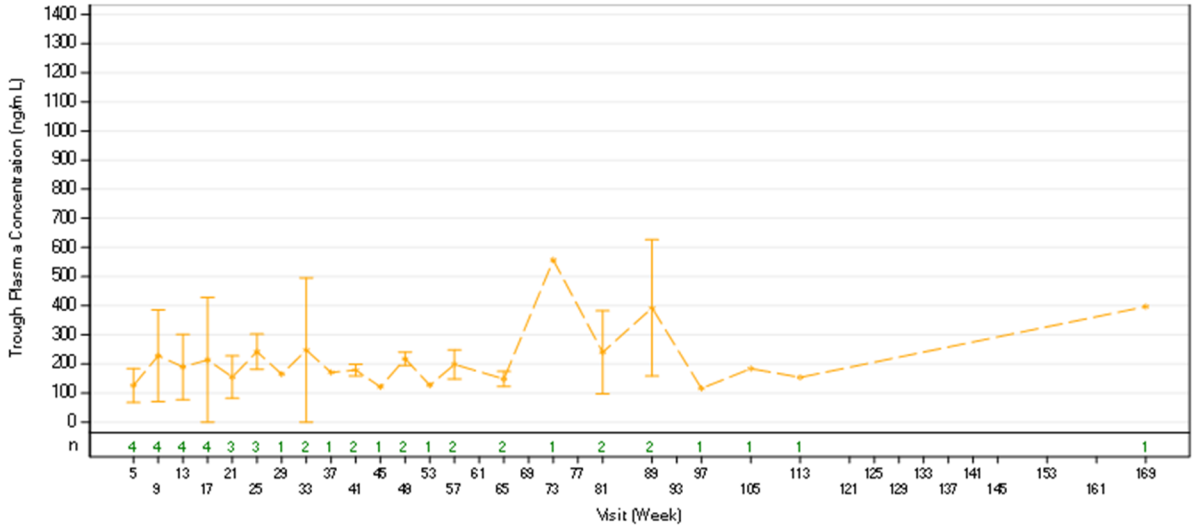
Panel B: Danicopan 150 mg tid



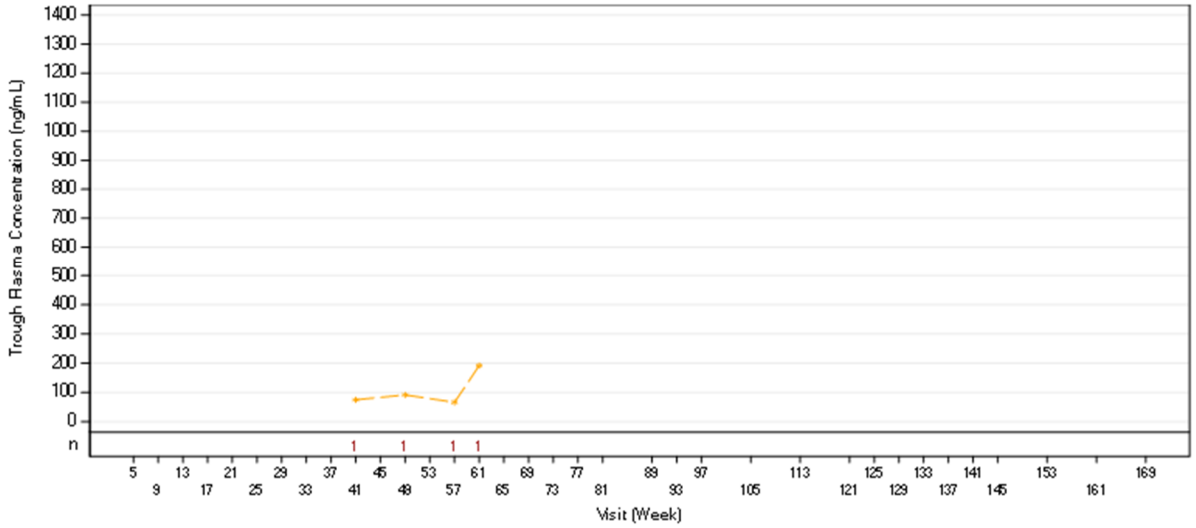
Panel C: Danicopan 175 mg tid



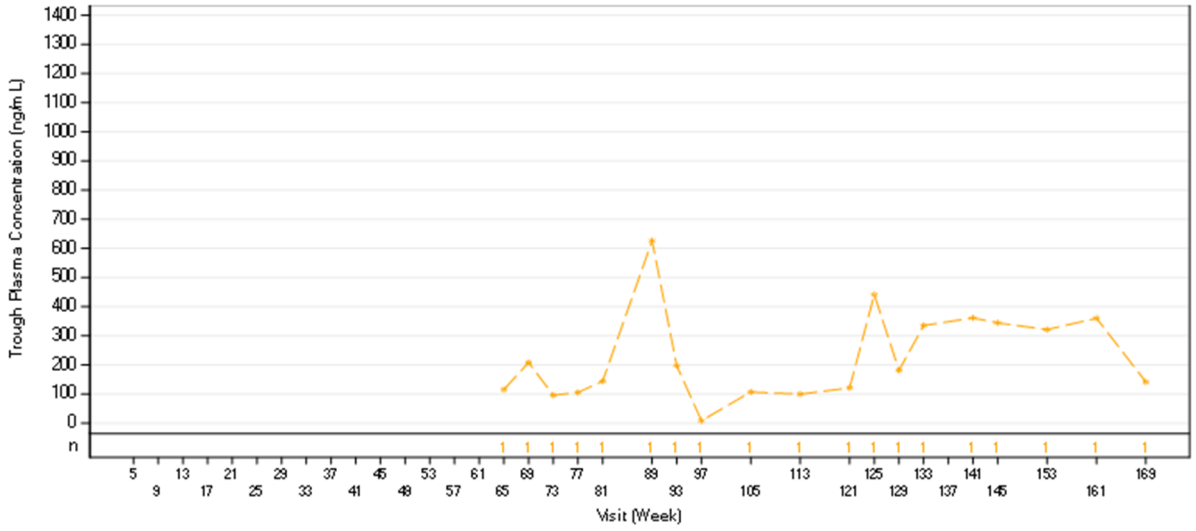
Panel D: Danicopan 200 mg tid



Panel E: Danicopan 225 mg tid



Panel F: Danicopan 250 mg tid



Note: n = number of nonmissing records. Predose collections that were taken after the dose were excluded.
In the plots above, statistics calculated with small sample size should be interpreted with caution.
Abbreviation: FAS = Full Analysis Set; SD = standard deviation; tid = 3 times a day

Source: ACH471-103 CSR Figure 14.2.15.1

2.6.2.2.2 薬力学的作用の結果

本試験での補体に関連したバイオマーカーの実測値及びいくつかの時点のベースラインからの変化量を Table 66 に示す。

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）

Visit Variable	All Participants (N = 8)			
	AP Activity (%)		Complement Factor D (ng/mL)	
	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline of Study ACH471-100				
n	8		8	
Mean (SD)	66.70 (12.732)	NA	2901.88 (657.178)	NA
Median (IQR)	71.36 (21.32)	NA	2953.00 (992.00)	NA
Min, max	46.3, 81.2	NA	2019.0, 3994.0	NA
Week 1 (Day 1) of Study ACH471-103				
n	8		8	
Mean (SD)	14.44 (15.817)	-52.26 (20.183)	2816.38 (785.330)	-85.50 (396.960)
Median (IQR)	3.96 (29.63)	-47.89 (31.74)	2886.50 (1340.00)	-136.50 (624.00)
Min, max	2.2, 36.1	-78.4, -20.3	1686.0, 3808.0	-635.0, 460.0
Week 25				
n	7		7	
Mean (SD)	21.82 (24.544)	-46.36 (25.316)	3030.14 (717.391)	207.29 (268.186)
Median (IQR)	15.52 (32.82)	-46.93 (43.77)	3068.00 (983.00)	169.00 (265.00)
Min, max	0.8, 68.6	-76.1, -3.9	2050.0, 4290.0	-81.0, 747.0
Week 49				
n	6		5	
Mean (SD)	10.74 (12.148)	-59.80 (14.217)	3178.20 (586.319)	97.00 (665.287)
Median (IQR)	6.16 (21.66)	-60.79 (20.85)	3131.00 (603.00)	295.00 (561.00)
Min, max	0.3, 29.5	-75.2, -40.1	2616.0, 4089.0	-863.0, 904.0
Week 73				
n	5		5	
Mean (SD)	8.56 (9.588)	-61.59 (14.467)	3124.00 (797.206)	233.80 (124.075)
Median (IQR)	3.29 (14.92)	-54.21 (22.24)	3109.00 (1057.00)	177.00 (93.00)
Min, max	0.4, 21.3	-77.9, -45.9	2161.0, 4151.0	142.0, 443.0
Week 113				
n	1		1	
Mean (SD)	14.28 (NA)	-39.73 (NA)	2687.00 (NA)	352.00 (NA)
Median (IQR)	14.28 (0.00)	-39.73 (0.00)	2687.00 (0.00)	352.00 (0.00)
Min, max	14.3, 14.3	-39.7, -39.7	2687.0, 2687.0	352.0, 352.0
Week 121				
n	1		1	
Mean (SD)	4.60 (NA)	-49.41 (NA)	2163.00 (NA)	-172.00 (NA)
Median (IQR)	4.60 (0.00)	-49.41 (0.00)	2163.00 (0.00)	-172.00 (0.00)
Min, max	4.6, 4.6	-49.4, -49.4	2163.0, 2163.0	-172.0, -172.0
Week 145				
n	2		2	
Mean (SD)	2.77 (1.110)	-52.43 (2.779)	2333.00 (483.661)	-562.00 (308.299)
Median (IQR)	2.77 (1.57)	-52.43 (3.93)	2333.00 (684.00)	-562.00 (436.00)
Min, max	2.0, 3.6	-54.4, -50.5	1991.0, 2675.0	-780.0, -344.0

Note: n = number of nonmissing records.
Baseline was the baseline value from the primary Study ACH471-100. Change from baseline was calculated using values from participants with assessments for both baseline and the specific postbaseline visit.
Study ACH471-103 started when Study ACH471-100 was completed, 84 days after baseline.
Statistics calculated with small sample size should be interpreted with caution.
Abbreviations: AP = alternative pathway; FAS = Full Analysis Set; IQR = interquartile range; max = maximum; min = minimum; N or n = number of participants; NA = not applicable; SD = standard deviation
Source: Study ACH471-103 CSR Table 14.2.8

2.6.2.3 結論

- すべての来院時で、ベースラインと比較して AP 活性は低下した。
- ベースラインに対して FD 濃度は変動しているものの、FD 濃度の推移に明らかな傾向は認められなかった。
- 概して、用量別の定常状態でのダニコパンの血漿中トラフ濃度は同様であった。

2.6.3 ACH471-101 試験

2.6.3.1 試験の目的と方法

ACH471-101 試験は、エクリズマブの投与下で貧血がみられる PNH 患者を対象とした、非盲検、反復投与、多施設共同試験で、ダニコパンの有効性、安全性及び PK を評価する、継続中の第 2 相試験である。本試験は、24 週の最初の評価期間及び継続中の長期継続（LTE）期間で構成した。総計 12 名の患者を組み入れ、ダニコパンを投与した。1 名の患者が中止となり、残りの 11 名の患者で継続中である。本試験は米国、英国及びイタリアの 5 施設で実施している。

ACH471-101 試験の投与及び検体採取スケジュールを Table 67 に示す。

Table 67: 投与及び検体採取スケジュール（ACH471-101 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Dosage regimen	Danicopan 50, 75, or 100 mg tablets, orally tid Initial dose: 10 participants had an initial dose of 100 mg tid 2 participants started at 150 mg tid Dose modification (50 mg increments): 6 participants who started at 100 mg tid were dose escalated to 200 mg tid 2 participants who started at 100 mg tid were dose escalated to 150 mg tid 1 participant who started at 150 mg tid was dose escalated to 200 mg tid 1 participant who started at 100 mg was dose escalated to 150 mg tid, reduced to 100 mg tid, and re-escalated to 200 mg tid 1 participant discontinued study intervention and was withdrawn from the study while on the starting dose of 100 mg tid
PK	D1, W1 D7, W2, W4, and W8: predose W12[a] (predose and 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, and 8 hours postdose), W16, W20, and W24: trough
PD and biomarker	AP Activity, Bb: Screening, D1, W1 D7, W2, W4, W8, W12 (predose and 2, 4, 6, 8 hours postdose), W16, W20, and W24 FD, C3: Screening, D1, W1 D7, W2, W4, W8, W12 predose, W20, and W24 C3 fragment deposition: D1, W1 D7, W2, W4, W8, W12, W20, and W24

[a] For participants that were further dose escalated after Week 12, only a predose PK sample was to be obtained at the next scheduled clinic visit.
Abbreviations: AP = alternative pathway; Bb = Bb fragment of complement factor B; C3 =complement component 3; D = day; FD = complement factor D; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day; W = week
Source: ACH471-101 CSR Section 3.4 and Appendix 16.1.1 Protocol Table 7

2.6.3.2 結果

投与を受けた 12 名の患者の内訳は、2 名が男性で、10 名が女性であった。12 名の患者の年齢及び BMI の平均値（SD）は 45.59（16.385）歳及び 25.34（2.333） kg/m^2 であった。患者の多くは白人（7 名）であった（ACH471-101 試験 CSR Table 14.1.3.1）。1 名の患者は試験を中止し、継続している残りの 11 名で PK 及び PD を評価した。