2.6.3.2.1 薬物動態の結果

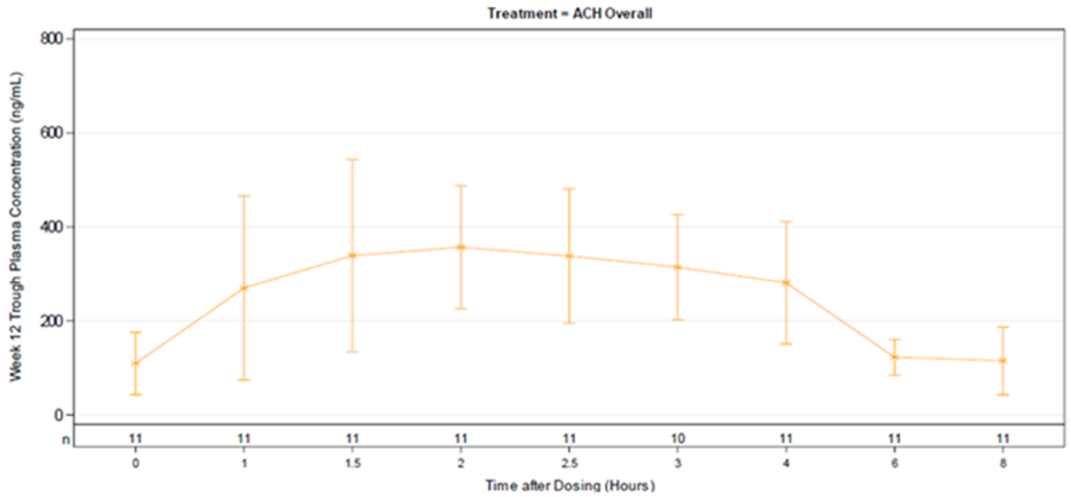
ダニコパンの用量別（100 mg tid、6 名；150 mg tid、4 名；200 mg tid、1 名）の血液検体は、Week 12 の投与後 8 時間までの異なる時点で採取し、ダニコパンの血漿中トラフ濃度を測定した。Week 12 の用量別及びすべての用量のダニコパンの血漿中濃度（平均値［SD］）の推移を Figure 37 に示す。Week 12 での PK パラメータ、すなわち AUC、C_{max}、T_{max} 及びトラフ濃度（投与間隔の最後での濃度）（C_{trough}）をダニコパンの用量別に Table 68 に示す。

Week 12 での定常状態でのダニコパンの C_{trough} は各用量で概ね一定であった。T_{max} は用量に関係なく投与 1.5～3.13 時間後であった。C_{max} 及び AUC は概ね用量比で増加した。

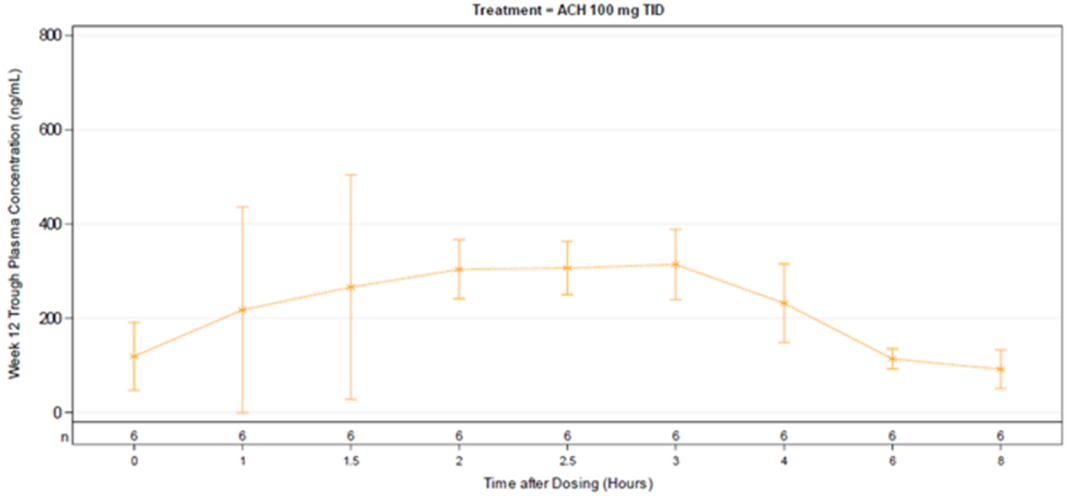
用量 100 mg tid 及び 150 mg tid の Week 12 での C_{trough} は 29.6～257 ng/mL であった。用量 200 mg tid では 1 名のみが報告され、Week 12 での C_{trough} は 71.5 ng/mL であった。

Figure 37: Week 12 でのダニコパンの血漿中濃度の推移（modified ITT）（ACH471-101 試験）

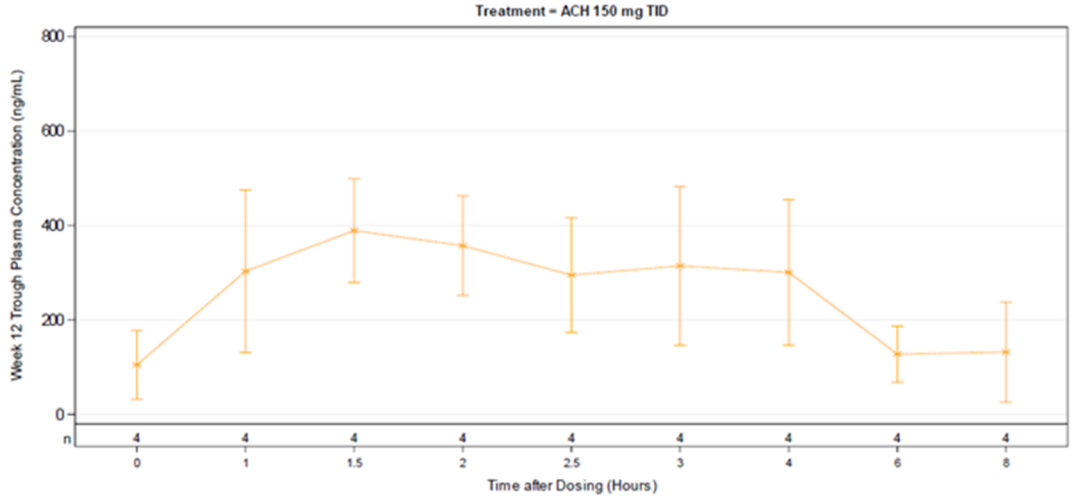
Panel A: Overall



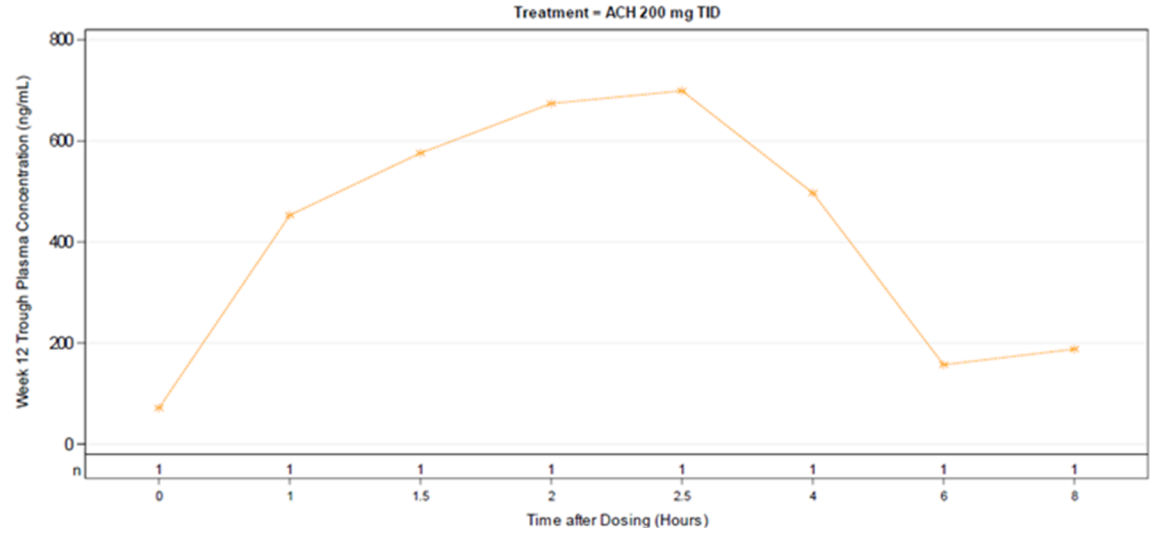
Panel B: Danicopan 100 mg tid



Panel C: Danicopan 150 mg tid



Panel D: Danicopan 200 mg tid



Note: Danicopan plasma concentrations are shown as mean ± SD.
Abbreviations: ACH = danicopan; modified ITT = modified intent-to-treat; SD = standard deviation; tid/TID = 3 times a day
Source: ACH471-101 CSR Figure 14.2.15.3

Table 68: Week 12 でのダニコパンの PK パラメータ（modified ITT）（ACH471-101 試験）

Dose Level at Week 12	All Participants (N = 11)				
	Statistic	AUC (h × ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	C_{trough} (ng/mL)
100 mg	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	1610 (385)	402 (165)	2.55 (0.62)	119 (72.2)
	Median	1570	378	2.75	101
	%CV	24.0	41.2	24.2	60.6
	Min, max	1240, 2160	265, 722	1.62, 3.13	57.4, 257
	Geometric mean	1570	379	2.48	105
	Geometric %CV	24.1	26.6	27.1	56.3

Dose Level at Week 12	All Participants (N = 11)				
	Statistic	AUC (h × ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	C_{trough} (ng/mL)
150 mg	N	4	4	4	4
	Mean (SD)	1890 (788)	410 (122)	1.55 (0.44)	105 (72.6)
	Median	1900	409	1.61	92.8
	%CV	41.8	29.7	28.3	69.3
	Min, max	907, 2840	280, 540	0.97, 2.00	29.6, 204
	Geometric mean	1750	36	1.49	84.9
	Geometric %CV	50.4	31.4	32.1	94.0
200 mg	N	1	1	1	1
	Mean (SD)	3070 (NA)	699 (NA)	2.50 (NA)	71.5 (NA)
	Median	3070	699	2.50	71.5
	%CV	NA	NA	NA	NA
	Min, max	3070, 3070	699, 699	2.50, 2.50	71.5, 71.5
	Geometric mean	3070	699	2.5	71.5
	Geometric %CV	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosing interval; CV = coefficient of variation; h = hour(s); max = maximum; min = minimum; modified ITT = modified intent-to-treat; N = number of participants; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration
Source: ACH471-101 CSR Table 14.2.8.2

2.6.3.2.2 薬力学的作用の結果

Week 4、Week 12 及び Week 24 で補体に関連したバイオマーカーの Bb 濃度、FD 濃度、C3 濃度及び C3 フラグメント沈着（CD59 陰性赤血球のうちの C3 沈着陽性細胞の%）のベースラインからの変化量を Table 69 に示す。なお、Wieslab アッセイで測定した AP 活性（APW）が併用投与されている C5 阻害剤の影響を受けることが明らかとなったため、本項には記載しなかった。

Week 24 の Bb 濃度の平均値（SD）は 0.75066（0.367029）µg/mL であり、ベースラインの 1.04775（0.246948）µg/mL から 0.29708 (0.431453) µg/mL 低下した。C3 フラグメント沈着（CD59 陰性赤血球のうちの C3 沈着陽性赤血球の%）は C5 が阻害された（IVH を抑制することにより［CD59 陰性赤血球のうちの］C3 フラグメントの沈着陽性赤血球が持続して生存できる）状況で特異的で有用なバイオマーカーである。Week 24 の C3 フラグメント沈着の平均値（SD）は 18.03%（20.603%）であり、ベースラインの 29.74%（24.716%）から 11.71%（6.680%）低下した。FD 濃度及び C3 濃度は以下のようにほとんど変化しなかった。

- Week 24 の FD 濃度の平均値（SD）は 3113.7（430.44） ng/mL であり、ベースラインの 2711.6（537.64） ng/mL から 402.1（471.38）ng/mL の変化であった。
- Week 24 の C3 濃度の平均値（SD）は 6.064（1.0003） µmol/L であり、ベースラインの 5.152（0.8329） µmol/L から 0.912（0.8492） µmol/L の変化であった。

Table 69: 補体に関連したバイオマーカーのベースライン値、並びに Week 4、Week 12 及び Week 24 でのベースラインからの変化量（modified ITT）（ACH471-101 試験）

Visit	All Participants (N = 11)		
Statistic	Baseline	Observed	Change from Baseline
Bb (µg/mL)			
Week 4			
N	11	11	11
Mean (SD)	1.04775 (0.246948)	0.65117 (0.320002)	-0.39657 (0.396110)
Median	1.12900	0.57530	-0.52820
Min, max	0.6693, 1.4030	0.4609, 1.5900	-0.8233, 0.4610
Week 12 (8 hours postdose)			

Visit	All Participants (N = 11)		
Statistic	Baseline	Observed	Change from Baseline
N	10	10	10
Mean (SD)	1.03952 (0.258712)	0.58650 (0.195117)	-0.45302 (0.336318)
Median	1.06025	0.52355	-0.43805
Min, max	0.6693, 1.4030	03670, 1.0120	-0.9025, 0.1777
Week 24			
N	11	11	11
Mean (SD)	1.04775 (0.246948)	0.75066 (0.367029)	-0.29708 (0.431453)
Median	1.12900	0.59940	-0.22320
Min, max	0.6693, 1.4030	0.5206, 1.7530	-0.8193, 0.6240
Factor D (ng/mL)			
Week 4			
N	11	11	11
Mean (SD)	2711.6 (537.64)	3105.6 (560.99)	394.0 (549.60)
Median	2690.0	3266.0	221.0
Min, max	2169, 3791	2302, 3807	-525, 1209
Week 12 (predose)			
N	11	11	11
Mean (SD)	2711.6 (537.64)	3110.3 (417.16)	398.0 (537.33)
Median	2690.0	3124.0	539.0
Min, max	2169, 3791	2351, 3976	-572, 1156
Week 24			
N	11	11	11
Mean (SD)	2711.6 (537.64)	3113.7 (430.44)	402.1 (471.38)
Median	2690.0	3147.0	390.0
Min, max	2169, 3791	2560, 3770	-644, 951
C3 (µmol/L)			
Week 4			
N	11	11	11
Mean (SD)	5.152 (0.8329)	6.023 (0.8854)	0.871 (0.2970)
Median	5.270	5.990	0.830
Min, max	3.55, 6.22	4.55, 7.44	0.50, 1.49
Week 12 (predose)			
N	11	11	11
Mean (SD)	5.152 (0.8329)	5.878 (1.0898)	0.726 (0.7468)
Median	5.270	5.770	1.060
Min, max	3.55, 6.22	4.05, 7.38	-0.39, 1.72
Week 24			
N	11	11	11
Mean (SD)	5.152 (0.8329)	6.064 (1.0003)	0.912 (0.8492)
Median	5.270	5.830	0.830
Min, max	3.55, 6.22	4.88, 8.21	-0.45, 2.44
C3 Fragment Deposition %C3d+ve (of CD59-ve RBC) (%)			
Week 4			
N	11	11	11
Mean (SD)	29.74 (24.716)	15.70 (16.780)	-14.04 (10.850)
Median	20.20	8.60	-10.30
Min, max	6.3, 80.0	1.6, 49.5	-35.2, -3.1
Week 12			
N	9	9	9
Mean (SD)	34.73 (24.675)	25.03 (21.041)	-9.70 (23.616)
Median	21.30	18.60	-13.30
Min, max	13.6, 80.0	0.2, 57.9	-50.6, 24.0
Week 24			
N	11	11	11
Mean (SD)	29.74 (24.716)	18.03 (20.603)	-11.71 (6.680)
Median	20.20	6.30	-13.50
Min, max	6.3, 80.0	0.1, 57.0	-23.0, -0.8

Note: Change was summarized only for participants who had data at both Baseline and Week 24. Baseline was defined as the last nonmissing value prior to the first dose of study intervention.
Abbreviations: AP = alternative pathway; Bb = Bb component of complement factor B; C3 = complement component 3; max = maximum; min = minimum; modified ITT = modified intent-to-treat; N = number of participants;

Visit	All Participants (N = 11)		
Statistic	Baseline	Observed	Change from Baseline

RBC = red blood cells; SD = standard deviation
Source: ACH471-101 CSR Table 14.2.5

2.6.3.3 結論

- Week 12 での定常状態でのダニコパンの血漿中トラフ濃度は各用量で概ね一定であり、T_{max} は用量に関係なく投与 1.5～3.13 時間後であった。
- エクリズマブ投与中にダニコパンを追加投与すると、CD59 陰性赤血球の C3 フラグメント沈着は減少し、Bb 濃度も低下したが、FD 濃度及び C3 濃度はほとんど変化しなかった。

2.6.4 ALXN2040-PNH-301 試験

2.6.4.1 試験の目的と方法

ALXN2040-PNH-301 試験は、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与下で EVH を示す PNH 患者を対象とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、C5 阻害薬（ラブリズマブ又はエクリズマブ）の投与下でダニコパンを追加投与したときのダニコパンの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する継続中の第 3 相試験である。

本試験は、最長 45 日間のスクリーニング期間及びそれに続く 12 週間のランダム化、プラセボ対照の二重盲検期（Treatment Period 1［TP1］）、その後の 12 週間のダニコパン継続投与期（Treatment Period 2［TP2］）及び 2 年間の延長投与期（LTE）で構成される。

- 二重盲検期（12 週間）：ラブリズマブ又はエクリズマブへの追加投与として、ダニコパンを tid 投与する群（以下、ダニコパン群）又はプラセボを投与する群（以下、プラセボ群）に 2：1 の比で患者をランダムに割り付け、治験薬を 12 週間投与する。
- ダニコパン継続投与期（12 週間）：投与 12 週時点以降は、プラセボ群の患者はダニコパンに切り替え、ダニコパン群の患者はダニコパンが継続して投与される。
- 延長投与期（最長 2 年間）：投与 24 週時点以降は、すべての患者は延長投与期に移行し、投与 24 週時点と同じ用量でダニコパンを最長 2 年間投与できる。延長投与期が 1 年経過した後は、長期投与試験（ALXN2040-PNH-303 試験）へ移行できる。

中間解析（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の時点では、総計 86 名の患者が 2：1 の割合で、ダニコパン群（57 名［日本人 8 名］）又はプラセボ群（29 名［日本人 4 名］）に割り付けられた。

ダニコパンは食後投与とし、開始用量は 150 mg tid とした（100 mg tid 投与で開始した患者は極めて限定的であり、試験開始後すぐに Global Protocol Amendment 4.0［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］に基づき、100 mg tid 投与で開始するオプションは削除された）。用量は、安全性モニタリング及び Hgb 濃度に基づき増量が可能であるが、200 mg tid 投与を超えないこととした。

ALXN2040-PNH-301 試験の投与及び検体採取スケジュールを Table 70 に示す。

Table 70: 投与及び検体採取スケジュール（ALXN2040-PNH-301 試験）

Parameter	Dosing and Sampling Schedules
Dosage regimen	Danicopan (50 mg, 100 mg tablets) Starting dose 150 mg (optional 100 mg) tid orally, option to be escalated to 200 mg Potential dose escalation timepoints: TP1: W6, W12; TP2: W18 At database cutoff date ([redacted]): Initial danicopan dose: 3 participants had an initial dose of 100 mg tid 46 participants started at 150 mg tid 20 participants switched from placebo to 150 mg tid after completing TP1 Danicopan dose modification (50 mg increments): 44 participants dose escalated to 200 mg tid
PK	**TP1**: D1, W4, and W12 **TP2**: W16 and W24 Predose sample and 2 ± 0.5 hours postdose PK sample
PD (AP activity[a])	**TP1**: D1, W4, and W12 **TP2**: W16 and W24 Predose sample and 2 ± 0.5 hours postdose PD sample

a AP activity was measured using the APH assay.
Abbreviations: AP = alternative pathway; APH = alternative pathway hemolysis; D = day; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times a day; TP = Treatment Period; W = week
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Section 3.4.1, Section 4.6.2, and Appendix 16.1.1 Protocol Tables 1 and 2

2.6.4.2 結果

総計 86 名の患者の内訳は、54 名（62.8%）が女性で、32 名（37.2%）が男性であった。42 名（48.8%）が白人で、32 名（37.2%）がアジア人で、12 名（14.0%）が日本人であった。年齢の平均値（SD）は 52.8（16.07）歳であった（ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.1.2.1.2）。

PK 及び PD 解析対象集団は、少なくとも 1 回のダニコパンの投与を受け、それぞれ PK 及び PD データが評価可能な患者とした。PK 解析対象集団には 83 名（ダニコパン群 56 名、プラセボ群 27 名）の患者が含まれ、PD 解析対象集団には 85 名（ダニコパン群 57 名、プラセボ群 28 名）の患者が含まれた。

Table 71

2.6.4.2.1 薬物動態の結果

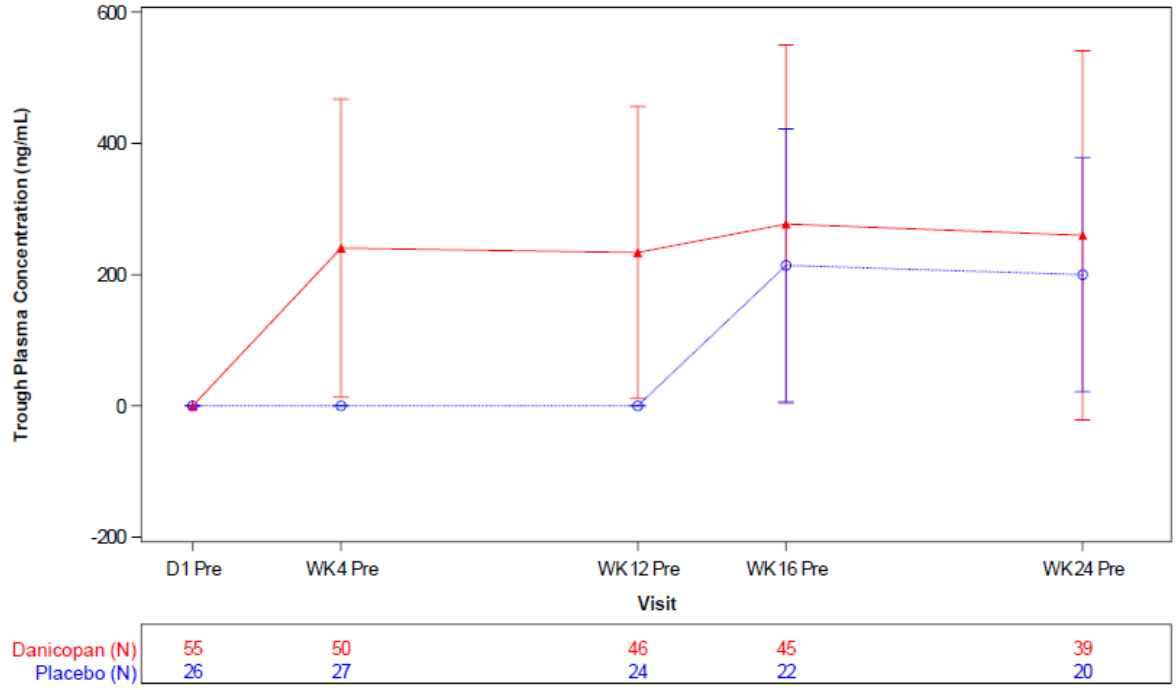
全体集団のダニコパンの血漿中トラフ濃度（ng/mL）の平均値の推移を Figure 38 に示す。また、ダニコパン群及びプラセボ群での日本人、外国人及び全体集団のダニコパンの血漿中濃度（ng/mL）をそれぞれ Table 71 及び Table 72 に示す。

全体集団のダニコパン群での Day 1 及び Week 12 の投与後のダニコパンの血漿中濃度の平均値（SD）は、それぞれ 331.877（271.1807）ng/mL 及び 551.891（351.4207）ng/mL であった。Week 12、Week 16 及び Week 24 の投与前の血漿中濃度の平均値（SD）は、それぞれ 233.535（222.4512）ng/mL、276.970（273.0218）ng/mL 及び 259.795（281.0340）ng/mL であり、血漿中トラフ濃度の平均値は 200 ng/mL を超える濃度で維持された。

日本人集団のダニコパン群での Day 1 及び Week 12 の投与後のダニコパンの血漿中濃度の平均値（SD）は、それぞれ 389.663（310.0354）ng/mL 及び 646.171（375.5771）ng/mL であった。Week 12、Week 16 及び Week 24 の投与前の血漿中濃度の平均値（SD）は、それぞれ 331.529（270.6260）ng/mL、424.783（347.6309）ng/mL 及び 559.800（466.2630）ng/mL であった。

各回投与前の血漿中濃度の平均値は、外国人集団及び全体集団に比べて、日本人集団で高い傾向が認められたが、3.5.4 項に示すように、ダニコパンの血漿中濃度の個別推移に日本人患者と外国人患者で顕著な差は認められなかった。

Figure 38: 全体集団のダニコパンの血漿中トラフ濃度（ng/mL）の平均値の推移（ALXN2040-PNH-301 試験）



Note: Participants on placebo were switched to danicopan at Week 12.
Abbreviations: D = day; N = number of participants; Pre = predose; WK = week
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.2.8.1.1.

Table 71: 日本人、外国人及び全体集団のダニコパンの血漿中濃度（ng/mL）：ダニコパン群（ALXN2040-PNH-301 試験）

Visit	Statistics	Japanese	Non-Japanese	Overall
Day 1, Pre-dose	N	8	47	55
	Mean (SD)	0.000 (0.0000)	0.030 (0.0856)	0.026 (0.0797)
	Median	0.000	0.000	0.000
	min, max	0.00, 0.00	0.00, 0.44	0.00, 0.44
Day 1, Post-dose	N	8	39	47
	Mean (SD)	389.663 (310.0354)	320.023 (265.4561)	331.877 (271.1807)
	Median	316.000	327.000	327.000
	min, max	18.70, 846.00	0.00, 1210.00	0.00, 1210.00
Week 4, Pre-dose	N	7	43	50
	Mean (SD)	350.400 (259.0379)	222.360 (219.0838)	240.286 (226.6527)
	Median	486.000	119.000	129.500
	min, max	46.30, 687.00	23.10, 965.00	23.10, 965.00
Week 4, Post-dose	N	7	42	49
	Mean (SD)	514.029 (331.8375)	507.717 (280.0741)	508.618 (284.2035)
	Median	421.000	499.000	477.000
	min, max	76.20, 991.00	23.80, 1320.00	23.80, 1320.00
Week 12, Pre-dose	N	7	39	46
	Mean (SD)	331.529 (270.6260)	215.946 (212.0135)	233.535 (222.4512)
	Median	203.000	138.000	146.500
	min, max	49.70, 680.00	0.81, 1070.00	0.81, 1070.00
Week 12, Post-dose	N	7	39	46

Visit	Statistics	Japanese	Non-Japanese	Overall
	Mean (SD)	646.171 (375.5771)	534.969 (349.3455)	551.891 (351.4207)
	Median	592.000	484.000	490.500
	min, max	71.20, 1180.00	67.80, 1790.00	67.80, 1790.00
Week 16, Pre-dose	N	6	39	45
	Mean (SD)	424.783 (347.6309)	254.229 (257.7383)	276.970 (273.0218)
	Median	432.000	166.000	167.000
	min, max	25.70, 795.00	0.15, 1140.00	0.15, 1140.00
Week 16, Post-dose	N	6	40	46
	Mean (SD)	486.783 (419.1198)	493.393 (252.5788)	492.530 (273.5195)
	Median	434.500	505.000	505.000
	min, max	99.00, 1110.00	21.80, 1090.00	21.80, 1110.00
Week 24, Pre-dose	N	5	34	39
	Mean (SD)	559.800 (466.2630)	215.676 (221.2530)	259.795 (281.0340)
	Median	606.000	142.000	174.000
	min, max	117.00, 1280.00	0.00, 994.00	0.00, 1280.00
Week 24, Post-dose	N	5	32	37
	Mean (SD)	585.800 (361.3927)	484.250 (245.2960)	497.973 (259.9299)
	Median	615.000	442.000	444.000
	min, max	164.00, 996.00	112.00, 1140.00	112.00, 1140.00

Participants received danicopan in TP1 and continued on danicopan during TP2.
Pre-dose: Immediately prior to in-clinic dose administration.
Post-dose: 2 ± 0.5 hours after in-clinic dose administration.
Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of participants included in analysis; SD = standard deviation; TP = Treatment Period
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.8.1.1, Table 14.2.8.1.1.1.J, Table 14.2.8.1.1.2.J

Table 72: 日本人、外国人及び全体集団のダニコパンの血漿中濃度（ng/mL）の推移：プラセボ群（ALXN2040-PNH-301 試験）

Visit	Statistics	Japanese	Non-Japanese	Overall
Day 1, Pre-dose	N	4	22	26
	Mean (SD)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)
	Median	0.000	0.000	0.000
	min, max	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Day 1, Post-dose	N	4	16	20
	Mean (SD)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)
	Median	0.000	0.000	0.000
	min, max	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Week 4, Pre-dose	N	4	23	27
	Mean (SD)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)
	Median	0.000	0.000	0.000
	min, max	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Week 4, Post-dose	N	4	19	23
	Mean (SD)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)	0.000 (0.0000)
	Median	0.000	0.000	0.000
	min, max	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00

Visit	Statistics	Japanese	Non-Japanese	Overall
Week 12, Pre-dose	N	4	20	24
	Mean (SD)	0.000 (0.0000)	0.015 (0.0454)	0.012 (0.0416)
	Median	0.000	0.000	0.000
	min, max	0.00, 0.00	0.00, 0.16	0.00, 0.16
Week 12, Post-dose	N	4	17	21
	Mean (SD)	356.800 (298.4494)	174.584 (178.2987)	209.292 (210.1638)
	Median	392.000	135.000	190.000
	min, max	15.20, 628.00	0.00, 525.00	0.00, 628.00
Week 16, Pre-dose	N	3	19	22
	Mean (SD)	561.333 (372.0878)	159.205 (107.8706)	214.041 (207.6302)
	Median	552.000	145.000	154.000
	min, max	194.00, 938.00	29.70, 491.00	29.70, 938.00
Week 16, Post-dose	N	3	19	22
	Mean (SD)	723.667 (401.8038)	395.521 (248.9414)	440.268 (285.9714)
	Median	753.000	385.000	398.000
	min, max	308.00, 1110.00	16.90, 911.00	16.90, 1110.00
Week 24, Pre-dose	N	2	18	20
	Mean (SD)	436.500 (328.8047)	173.533 (147.8466)	199.830 (178.3228)
	Median	436.500	111.500	141.500
	min, max	204.00, 669.00	25.30, 616.00	25.30, 669.00
Week 24, Post-dose	N	2	18	20
	Mean (SD)	379.000 (33.9411)	433.072 (265.0151)	427.665 (251.3517)
	Median	379.000	387.000	387.000
	min, max	355.00, 403.00	86.30, 1110.00	86.30, 1110.00

Participants received placebo in TP1 and switched to danicopan during TP2.
Pre-dose: Immediately prior to in-clinic dose administration.
Post-dose: 2 ± 0.5 hours after in-clinic dose administration.
Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of participants included in analysis; SD = standard deviation; TP = Treatment Period
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.8.1.1, Table 14.2.8.1.1.1.J, Table 14.2.8.1.1.2.J

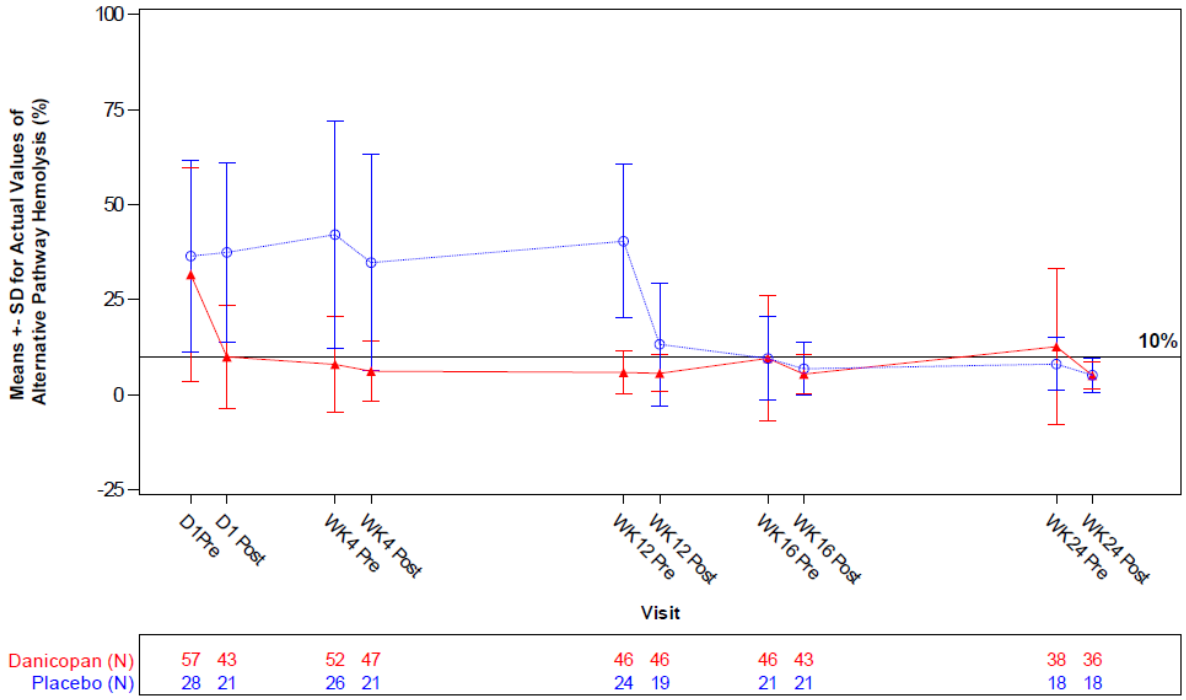
2.6.4.2.2 薬力学的作用の結果

全体集団の溶血アッセイで測定した APH（%）の平均値の推移を Figure 39 に示す。また、ダニコパン群及びプラセボ群での日本人、外国人及び全体集団の APH（%）をそれぞれ Table 73 及び Table 74 に示す。

全体集団のダニコパン群での APH の平均値は、Day 1 の投与前で約 32%であったが、Day 1 の投与後では 9.9%に低下した。以降の APH の平均値は、Week 24 の投与後に掛けてほとんどの時点で 10%未満であった。全体集団のプラセボ群での APH の平均値は、ダニコパンが投与されていない Week 12 の投与前までは約 35%～約 42%であったが、ダニコパン投与が開始された Week 12 の投与後では約 13%に低下し、以降の APH の平均値は Week 24 の投与後に掛けて全時点で 10%未満であった。

日本人集団、外国人集団及び全体集団のいずれにおいてもダニコパン投与後の APH（%）の平均値はほとんどの時点で 10%未満となり完全な阻害が達成された。

Figure 39: 全体集団の APH（%）の平均値の推移（ALXN2040-PNH-301 試験）



Note: % activity is defined by a reference sample and not by % of untreated participants. Participants on placebo were switched to danicopan at Week 12. Pre = Predose, immediately prior to in-clinic dose administration; Post = postdose, 2 ± 0.5 hours after in-clinic dose administration.
Abbreviations: APH = alternative pathway activity by hemolysis assay; D = day; N = number of participants; Pre/Post = predose/postdose; SD = standard deviation; WK = week
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Figure 14.2.8.2.1

Table 73: 日本人、外国人及び全体集団の APH（%）：ダニコパン群（ALXN2040-PNH-301 試験）

Visit	Statistics	Japanese	Non-Japanese	Overall
Day 1, Pre-dose	N	8	49	57
	Mean (SD)	17.05 (12.586)	33.93 (29.426)	31.56 (28.231)
	Median	13.77	27.87	23.69
	min, max	5.1, 44.9	1.4, 109.3	1.4, 109.3
Day 1, Post-dose	N	7	36	43
	Mean (SD)	3.88 (2.481)	11.08 (14.467)	9.90 (13.509)
	Median	3.20	5.59	5.15
	min, max	1.4, 7.7	1.4, 68.7	1.4, 68.7
Week 4, Pre-dose	N	7	45	52
	Mean (SD)	3.99 (1.749)	8.52 (13.556)	7.91 (12.702)
	Median	4.59	4.69	4.59
	min, max	1.9, 6.3	1.4, 69.1	1.4, 69.1
Week 4, Post-dose	N	7	40	47
	Mean (SD)	5.56 (2.305)	6.22 (8.610)	6.12 (7.975)
	Median	5.07	4.32	4.45
	min, max	3.6, 10.5	1.4, 51.2	1.4, 51.2
Week 12, Pre-dose	N	7	39	46
	Mean (SD)	3.73 (2.585)	6.18 (5.972)	5.81 (5.638)
	Median	2.82	4.37	3.85
	min, max	1.4, 9.1	1.4, 27.8	1.4, 27.8

Visit	Statistics	Japanese	Non-Japanese	Overall
Week 12, Post-dose	N	7	39	46
	Mean (SD)	3.25 (1.298)	5.97 (5.146)	5.55 (4.854)
	Median	3.28	4.82	4.23
	min, max	1.4, 5.3	1.4, 26.7	1.4, 26.7
Week 16, Pre-dose	N	6	40	46
	Mean (SD)	6.96 (6.874)	9.89 (17.612)	9.51 (16.586)
	Median	5.83	3.81	4.41
	min, max	1.4, 20.0	1.4, 91.9	1.4, 91.9
Week 16, Post-dose	N	6	37	43
	Mean (SD)	4.80 (3.938)	5.45 (5.295)	5.36 (5.092)
	Median	3.54	4.12	4.12
	min, max	1.4, 10.3	1.4, 26.1	1.4, 26.1
Week 24, Pre-dose	N	5	33	38
	Mean (SD)	2.68 (2.266)	14.08 (21.715)	12.58 (20.583)
	Median	1.40	4.09	3.54
	min, max	1.4, 6.6	1.4, 82.7	1.4, 82.7
Week 24, Post-dose	N	5	31	36
	Mean (SD)	3.84 (3.549)	5.22 (3.678)	5.03 (3.643)
	Median	1.47	4.24	4.09
	min, max	1.4, 9.3	1.4, 15.1	1.4, 15.1

Participants received danicopan in TP1 and continued on danicopan during TP2.
Pre-dose: Immediately prior to in-clinic dose administration.
Post-dose: 2 ± 0.5 hours after in-clinic dose administration.
Abbreviations: APH = alternative pathway activity by hemolysis assay; max = maximum; min = minimum; N = number of participants included in analysis; SD = standard deviation; TP = Treatment Period
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.8.2.1, Table 14.2.8.2.1.1.J, Table 14.2.8.2.1.2.J

Table 74: 日本人、外国人及び全体集団の APH（%）：プラセボ群（ALXN2040-PNH-301 試験）

Visit	Statistics	Japanese	Non-Japanese	Overall
Day 1, Pre-dose	N	4	24	28
	Mean (SD)	41.18 (33.096)	35.62 (24.376)	36.41 (25.135)
	Median	31.21	31.06	31.06
	min, max	14.2, 88.2	1.7, 95.0	1.7, 95.0
Day 1, Post-dose	N	4	17	21
	Mean (SD)	40.75 (36.723)	36.59 (20.899)	37.38 (23.548)
	Median	31.36	33.96	33.96
	min, max	11.1, 89.2	8.4, 69.5	8.4, 89.2
Week 4, Pre-dose	N	4	22	26
	Mean (SD)	59.36 (34.807)	38.91 (28.785)	42.06 (29.967)
	Median	52.69	30.31	35.78
	min, max	24.9, 107.2	4.8, 100.7	4.8, 107.2
Week 4, Post-dose	N	4	17	21
	Mean (SD)	42.86 (26.070)	32.77 (29.300)	34.69 (28.377)
	Median	46.69	23.88	28.80
	min, max	10.6, 67.5	4.9, 102.3	4.9, 102.3
Week 12, Pre-dose	N	4	20	24
	Mean (SD)	48.09 (32.208)	38.75 (17.798)	40.30 (20.240)
	Median	45.55	38.41	39.35
	min, max	11.4, 89.9	9.5, 71.1	9.5, 89.9

Visit	Statistics	Japanese	Non-Japanese	Overall
Week 12, Post-dose	N	4	15	19
	Mean (SD)	10.14 (14.303)	14.02 (16.924)	13.21 (16.109)
	Median	3.84	7.04	5.97
	min, max	1.4, 31.5	2.4, 69.4	1.4, 69.4
Week 16, Pre-dose	N	3	18	21
	Mean (SD)	7.71 (7.085)	9.77 (11.690)	9.48 (11.033)
	Median	5.19	4.34	4.40
	min, max	2.2, 15.7	1.4, 40.6	1.4, 40.6
Week 16, Post-dose	N	3	18	21
	Mean (SD)	4.61 (2.760)	7.12 (7.510)	6.76 (7.036)
	Median	3.07	4.88	4.50
	min, max	3.0, 7.8	1.4, 28.8	1.4, 28.8
Week 24, Pre-dose	N	2	16	18
	Mean (SD)	4.43 (0.375)	8.45 (7.342)	8.01 (7.019)
	Median	4.43	5.23	5.02
	min, max	4.2, 4.7	1.4, 27.7	1.4, 27.7
Week 24, Post-dose	N	2	16	18
	Mean (SD)	2.08 (0.523)	5.45 (4.607)	5.08 (4.465)
	Median	2.08	4.54	3.53
	min, max	1.7, 2.5	1.4, 16.0	1.4, 16.0

Participants received placebo in TP1 and switched to danicopan during TP2.
Pre-dose: Immediately prior to in-clinic dose administration.
Post-dose: 2 ± 0.5 hours after in-clinic dose administration.
Abbreviations: APH = alternative pathway activity by hemolysis assay; max = maximum; min = minimum; N = number of participants included in analysis; SD = standard deviation; TP = Treatment Period
Source: ALXN2040-PNH-301 Interim CSR 2.0 Table 14.2.8.2.1, Table 14.2.8.2.1.1.J, Table 14.2.8.2.1.2.J

2.6.4.3 結論

- ラブリズマブ又はエクリズマブ治療を受けている PNH 患者にダニコパンを 150 mg 又は 200 mg で tid 投与したところ、ダニコパンの血漿中トラフ濃度の平均値は 200 ng/mL を超えて維持された。
- ダニコパンの初回投与後及び投与期間を通して、ほとんどの時点で APH の平均値が 10%未満となり、AP 活性の急速、完全かつ持続的な阻害が達成された。
- 以上の結果は、既に得られている臨床試験結果と一致したものであった。
- 日本人集団の PK 及び PD（AP 活性）は、外国人集団及び全体集団と同様であった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

3.1.1 単回投与後の PK

ダニコパン 200～1200 mg を単回投与すると、投与後短時間でダニコパンの血漿中濃度は定量可能になり、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の増加は用量比を下回る傾向であった。T_{max} の中央値は 1.50～2.50 時間であり、空腹時に投与した用量範囲（200～1200 mg）で同様であった。空腹時に単回投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は 6.98～9.86 時間であった。ダニコパンの腎排泄はほとんどなく、空腹時に単回投与したときの尿中排泄率は 1%未満であった。

ダニコパン 200 mg を LFC 製剤又は錠剤で空腹時に単回投与したときの PK パラメータの比較を Table 75 に示す。LFC 製剤と錠剤で PK パラメータは同様であった。

Table 75: ダニコパン 200 mg を LFC 製剤又は錠剤で単回投与したときの PK パラメータの比較（ACH471-001 試験、ALXN2040-HV-101 試験）

PK Parameters	Statistic	Study ACH471-001 200 mg LFC; Fasting (N = 6)	Study ALXN2040-HV-101 200 mg Tablet; Fasting (N = 9)
T_{max} (h)	Median (min, max)	1.50 (1.28, 2.50)	2.500 (1.00, 6.00)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h × ng/mL)	Mean ± SD	3082 ± 866.8	3059 ± 1042.3
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD	1059 ± 571.1	651.4 ± 412.00
CL/F (L/h)	Mean ± SD	69.67 ± 20.69	70.75 ± 18.725
$t_{½}$ (h)	Mean ± SD	9.862 ± 2.914	8.989 ± 5.5946
V_z/F (L)	Mean ± SD	1010 ± 463.3	950.6 ± 657.19

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; h = hour; LFC = liquid-filled capsule; max = maximum; min = minimum; N = number of participants in the specified treatment group; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{½}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration; V_z/F = apparent volume of distribution
Source: ACH471-001 CSR Table 14.2.2-1 and Table 14.2.2-2; ALXN2040-HV-101 CSR Table 14.2.1.2

3.1.2 反復投与後の PK 及び用量比例性

ダニコパン 200～800 mg bid 又は 75 mg tid で反復投与したときの 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。

3.2 吸収、分布、代謝及び排泄

3.2.1 吸収

空腹時にダニコパンを投与したときと比較して、高脂肪食摂取後に投与したときの AUC 及び C_{max} は、それぞれ約 25%及び 93%高値を示した（M2.7.1 参照）。空腹時又は食後に投与しても T_{max} は同様であり、それぞれ約 3.0 時間及び約 2.5 時間であった。

3.2.2 分布

^{14}C-ダニコパンを用いたヒトでの ADME 試験で、ダニコパンの血漿中濃度は、T_{max} 以降、二相性に低下する傾向を示した。総放射能の血漿中及び全血中濃度の $AUC_{0\text{-}inf}$ の比は 0.545 であり、

^{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。In vitro 試験で、ダニコパンのヒト血漿タンパク非結合率は 5.7%～8.7%であった。ダニコパンは主にヒト血清アルブミンに結合していると考えられる（M2.6.4 参照）。

3.2.3 代謝

^{14}C-ダニコパンを経口投与後、ダニコパンは主にアミドの加水分解による代謝で消失した。ヒト血漿中総放射能の約 23%が未変化体、約 53%がアミドの加水分解により生成した代謝物であった。

3.2.4 排泄

^{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。

3.3 薬力学

ACH471-001 試験の全 SAD コホート（LFC; 200～1200 mg）において、AP 活性はダニコパン投与後、急速かつほぼ完全に阻害され、高用量のダニコパンを投与したコホートでは阻害がより長期間維持された。また、Bb 濃度もダニコパン投与後に低下し、AP 活性が in vivo で阻害されることを示した。Bb 濃度の最低値は投与 8～16 時間後に認められた。低用量群では最低値から早期に回復し、投与 48 時間後までにほぼ元のレベルに回復した。これらの結果から、用量範囲 200～1200 mg のダニコパンの単回投与によって AP 活性が急速かつ強力に阻害されることが示された。

ACH471-002 試験（LFC; 200 mg bid、500 mg bid、800 mg bid、75 mg tid）において、ダニコパンを反復投与したときの AP 活性は急速かつ強力に阻害され、AP 活性の完全阻害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、Bb 濃度は低下し、定量下限付近となった。Bb 濃度の低下は投与期間中（7 及び 14 日間）維持された。プラセボを投与した被験者の Bb 濃度に変化は認められなかった。

ACH471-100 試験の未治療の PNH 患者において、ダニコパンは AP 活性及び Bb 濃度を Day 28 及び全投与期間を通して急速、完全かつ持続的に阻害した。FD 濃度に変化は認められなかった。CP 活性に及ぼす影響は軽微であり、ダニコパンが AP 活性の特異的阻害剤であることと一致した結果であった。

ALXN2040-PNH-301 試験の C5 阻害剤による治療中の PNH 患者において、Week 4、12、16 及び 24 でのダニコパンの血漿中トラフ濃度は、平均値で 200 ng/mL を超えて維持された。ベースラインで AP 活性が部分的に阻害されているこれらの患者において、ダニコパンの初回投与後及び投与期間を通して、ほとんどの時点で APH の平均値が 10%未満となり、AP 活性の急速、完全かつ持続的な阻害が達成された。以上の結果は、既に得られている臨床試験結果と一致したものであった。

3.3.1 QT/QTc 評価

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。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。

3.4 母集団 PK/PD 解析

ダニコパンの母集団 PK 解析及び ER 解析の目的は以下のとおりである。

- PNH 患者でのダニコパンの PK を明らかにすること及びダニコパンの PK に及ぼす共変量を定量化すること
- ダニコパンの血漿中濃度と APH との間の PK と PD の関係性を明らかにすること
- 有効性エンドポイントとの ER の関係を探索及び／又は定量化すること
- 安全性エンドポイントとの ER の関係を探索及び／又は定量化すること

母集団 PK 解析には健康被験者を対象とした第 1 相試験 11 試験（ACH471-001 試験、ACH471-002 試験、ACH471-006 試験、ACH471-009 試験、ACH471-010 試験、ACH471-012 試験、ACH471-013 試験、ACH471-014 試験、ACH471-016 試験、ACH471-017 試験及び ACH471-HV-101 試験）、PNH 患者を対象とした第 2 相試験 2 試験（ACH471-100 試験及び ACH471-101 試験）及び PNH 患者を対象としたピボタルな第 3 相試験（ALXN2040-PNH-301 試験）のデータを用いた。

3.4.1 データ及び方法

3.4.1.1 母集団 PK 解析

3.4.1.1.1 データ

母集団 PK 解析に用いたデータセットの試験別の被験者数及び検体数の概要を Table 76 に示す。14 試験の 407 名の被験者から計 7491 検体の濃度データが得られ、そのうち 440 検体は ALXN2040-PNH-301 試験に参加した 69 名の成人 PNH 患者から得られたものであった。これらの PK 評価用検体のうち 290（3.8%）検体は BLQ、6 検体は外れ値であり、解析から除外されたため、残りの計 7195 検体のダニコパンの血漿中濃度データを母集団 PK 解析に使用した。なお、すべての濃度データが除外された被験者はいなかった。

Table 76: 母集団 PK 解析のデータセットに含まれる、試験別の被験者数及び検体数の概要

Study	All		PK Sample Exclusions			After Exclusion	
	Number of Participants	Number of PK Samples	Post-1st Dose BLQ	Analyst-identified Outliers	Total Excluded	Number of Participants	Number of PK Samples
ACH471-001	30	524	32	0	32	30	492
ACH471-002	31	1313	26	0	26	31	1287
ACH471-006	26	983	119	0	119	26	864
ACH471-009	16	236	2	0	2	16	234
ACH471-010	34	339	0	0	0	34	339
ACH471-012	16	237	3	0	3	16	234
ACH471-013	9	369	18	0	18	9	351
ACH471-014	71	770	0	0	0	71	770
ACH471-016	25	671	33	0	33	25	638
ACH471-017	49	538	0	0	0	49	538
ALXN2040-HV-101	9	415	33	2	35	9	380
ACH471-100	10	316	19	0	19	10	297
ACH471-101	12	333	0	0	0	12	333
ALXN2040-PNH-301	69	440	5	4	9	69	431
Overall	407	7491	290	6	296	407	7195

Abbreviations: BLQ = below lower limit of quantification; PK= pharmacokinetics
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 4

3.4.1.1.2 共変量

共変量は臨床的な関心又は初期の PK の知見に基づいて選択した。外れ値又は欠測値を持つ共変量の取り扱いは、M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Section 3.2.4 に記載した。検討した共変量と PK パラメータの関係性を Table 77 に示す。

Table 77: 検討した共変量と PK パラメータの関係性

Category	Covariate	PK Parameter
Demographic (at Baseline)	Age	CL/F, Vc/F
	Body weight (included in the base model)	CL/F, Vc/F
	Sex (male vs female)	CL/F, Vc/F
	Race	CL/F, Vc/F
	Country or region (Japan vs non-Japan, East-Asia vs non-East-Asia	CL/F, VcF
Hepatic	Hepatic impairment (yes vs no)	CL/F
	AST/ALT/total bilirubin concentration	CL/F
	Albumin concentration	CL/F
Renal	CrCL or renal impairment category	CL/F
Dose	Danicopan dose	F1
Food status	Food (fasting/standard meal/high fat meal)	F1, ka, T_{lag}
Formulation	Formulation (tablet vs LFC)	F1, ka, T_{lag}
Population	Healthy participants vs participants with PNH	CL/F, Vc/F
Factor D concentration	Baseline total factor D	CL/F, Vc/F
Concomitant medications	Eculizumab/Ravulizumab/No C5 inhibitor	CL/F

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; C5 = complement component 5; CL/F = apparent oral drug clearance; CrCL = creatinine clearance; F1 = relative bioavailability; ka = first-order absorption rate; LFC= liquid-filled capsule; PK = pharmacokinetics; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; T_{lag} = lag-time (time delay between drug administration and first observed concentration); Vc/F = apparent central volume of distribution
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 1

3.4.1.2 APH の PK/PD 解析

APH を PD エンドポイントとして評価した。ALXN2040-PNH-301 試験の TP 1（二重盲検）及び TP 2（非盲検）で収集した時間を一致させたダニコパンの血漿中濃度と APH データを PK/PD 解析に用いた。

APH データを母集団 PK 解析用データセットと統合し、APH の欠測値及びダニコパンの血漿中濃度の欠測値は解析から除外した。ダニコパンの血漿中濃度が BLQ のデータは 0 として取り扱い、共変量はベースライン値をデータセットに含め PK/PD 解析に使用した。

3.4.1.2.1 データ

PK/PD 解析対象集団は、ダニコパンが投与され、投与後 1 時点以上の PK 測定値及びそれに対応する APH の測定値がある患者とした。

PK/PD 解析データセットには、ALXN2040-PNH-301 試験での 69 名の PNH 患者から得られた、時間を一致させたダニコパンの血漿中濃度及び APH 測定値の 478 検体のデータを用いた。計 12（2.5%）検体の APH の測定値が BLQ であり、そのうち 9 検体は M6 method を適用し、LLOQ/2 として取り扱った。残りの 3 検体は、同一患者で 2 回連続の BLQ であったため、データセットから除外した。最終的に、PK/PD 解析データセットには、時間を一致させたダニコパンの血漿中濃度及び APH 測定値の計 475 検体のデータを用いた。データセットに含めた APH 測定値の検体数及び患者数を Table 78 に示す。

Table 78: APH の測定値数及び被験者数

Parameter	Study ALXN2040-PNH-301
Number of APH – danicopan concentration values	478
Number of BLQ observations	12
Number of BLQ excluded using M6 method[a]	3
Number of evaluable APH – danicopan concentration values	475
Number of participants	69

a M6 = LLOQ/2 and excludes subsequent BLQ; for further details see Pop-PK/PD Report PMX-0025 Section 9.3.2.
Abbreviations: APH = alternative pathway hemolysis; BLQ = below the limit of quantification; LLOQ = lower limit of quantification
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 16

3.4.1.2.2 共変量

APH の PK/PD 解析に含めた共変量を次に示す。

- 年齢
- ベースラインの体重
- 性別
- 人種
- 国又は地域（日本人 vs 外国人、東アジア vs 東アジア以外）
- ベースラインの FD 濃度
- ベースラインの Hgb 濃度
- ベースラインでの腎機能のカテゴリー
- 輸血歴（スクリーニング期間の 6 カ月以内で赤血球の輸血が 2 回超又は 2 回以下）
- C5 阻害薬（ラブリズマブ、エクリズマブ、なし）の基礎療法
- Week 12 での用量（解析時に加えた共変量）

輸血が Hgb 濃度に及ぼす影響を検討するため、ALXN2040-PNH-301 試験で Week 8 以降（すなわち Week 12 の評価前 4 週間以内に）に輸血を受けた患者にフラグを立て、有効性の一次解析から除外して、感度分析を実施した。

解析実施時、共変量の欠測値は、最も共通に認められた値又はカテゴリーとして入力した。

ベースラインの共変量のうち、連続変数を Table 79 に、カテゴリカル変数を Table 80 に示す。患者の多くは女性（61%）で、白人（42%）又はアジア人（41%）であり、年齢と体重の中央値は、それぞれ 56 歳及び 68 kg であった。

Table 79: APH の PK/PD 解析データセットのベースラインでの連続変数の共変量

Parameter Statistic	Study ALXN2040-PNH-301 (N = 69)
Baseline APH (%) Mean (SD) Median [min, max]	 31.6 (28.2) 25.3 [0.560, 109]
Age (y) Mean (SD) Median [min, max]	 53.7 (15.8) 56.0 [25.0, 82.0]
Weight (kg) Mean (SD) Median [min, max]	 71.1 (17.4) 68.0 [44.6, 143]
Hgb (g/dL) Mean (SD) Median [min, max]	 7.65 (0.979) 7.70 [5.40, 9.40]

Parameter Statistic	Study ALXN2040-PNH-301 (N = 69)
Factor D (ug/L)	
Mean (SD)	3250 (1620)
Median [min, max]	2780 [1120, 9860]
Missing, n (%)	1 (1.4)

Abbreviations: APH = alternative pathway activity by hemolysis assay; Hgb = hemoglobin; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; SD = standard deviation; y = years
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 17

Table 80: APH の PK/PD 解析データセットのベースラインでのカテゴリカルな共変量

Category Subcategory	Study ALXN2040-PNH-301 (N = 69); n (%)
Population	
Participants with PNH	69 (100%)
Age Category	
< 29 years	34 (49.3)
≥ 29 years	35 (50.7)
Sex	
Female	42 (60.9)
Male	27 (39.1)
Race	
White	29 (42.0)
Black or African American	2 (2.9)
American Indian or Alaskan Native	1 (1.4)
Asian	28 (40.6)
Other	1 (1.4)
Unknown	8 (11.6)
From Japan	
No	60 (87.0%)
Yes	9 (13.0%)
From East Asia	
No	46 (66.7%)
Yes	23 (33.3%)
C5 Inhibitor	
Eculizumab	28 (40.6)
Ravulizumab	41 (59.4)
Renal Function Category	
Normal function	43 (62.3)
Mild impairment	13 (18.8)
Moderate impairment	13 (18.8)
Severe impairment	0
End stage disease	0
Baseline Hgb Category	
< 8.5 g/dL	44 (63.8)
≥ 8.5 g/dL	25 (36.2)
Number of Transfusions within 6 months	
≤ 2	41 (59.4)
> 2	28 (40.6)

Notes: Values are counts and the percent of total participants in the study.
Abbreviations: C5 = complement component 5; Hgb = hemoglobin; N = number of participants; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 18

3.4.1.3 ER 解析

3.4.1.3.1 データのソース

有効性及び安全性に関する ER 解析データセットには、ALXN2040-PNH-301 試験の TP1 からのデータを用いた。第 2 相試験である ACH471-100 試験及び ACH471-101 試験のデータは、患者数がそれぞれ 10 名及び 11 名と少なく、ALXN2040-PNH-301 試験とは患者集団が異なり、適切な対照薬も設定されていない、また潜在的な試験間の変動があるため、ER 解析には含めなかった。

ER 解析対象集団は、ALXN2040-PNH-301 試験で、ダニコパンの投与を受け、少なくとも 1 回の PK 測定値及び少なくとも 1 回の適切な有効性又は安全性の評価がある患者及び TP1 でプラセボの投与を受けた患者とした。ダニコパン投与コホートの患者のダニコパンの曝露量は、PK モデルでシミュレーションして推定した。プラセボ投与コホートの患者には、ダニコパンの曝露量を 0 として入力した。

有効性及び安全性エンドポイントの欠測値については補完せず、欠測値の患者は ER 解析から除外した。

3.4.1.3.1.1 有効性に関する ER 解析のデータセット

有効性に関する ER 解析のデータセットには、ALXN2040-PNH-301 試験の 63 名の患者のデータを用いた。その内訳は、TP1 でダニコパンを投与した 42 名及びプラセボを投与した 21 名であった。

3.4.1.3.1.2 安全性に関する ER 解析のデータセット

安全性に関する ER 解析のデータセットには、ALXN2040-PNH-301 試験の 73 名の患者でのデータを用い、また、本解析には TP1 終了時である Week 12 での評価までに発現した安全性事象のみを用いた。患者の内訳は、ダニコパンを投与した 49 名及びプラセボを投与した 24 名であった。

ベースラインの共変量について、コホート別（ダニコパン投与コホート及びプラセボ投与コホート）の連続変数の共変量及びカテゴリカルな共変量をそれぞれ M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Table 30 及び Table 31 に示す。ベースラインの共変量の値は、コホート間で類似していた。

3.4.1.4 曝露量パラメータ

曝露量パラメータは、母集団 PK モデルに基づき被験者ごとの実際の投与レジメンと、PK パラメータのポストホック推定値を用いて推定した。推定した曝露量パラメータを次に示す。

- 定常状態でのダニコパンの血漿中トラフ濃度（$C_{trough,ss}$）
- 定常状態でのダニコパンの最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）
- 定常状態でのダニコパン投与 24 時間後までのダニコパンの AUC（$AUC_{24h,ss}$）
- 事象発生前 4 週間の平均血漿中濃度（$C_{avg,4WKP}$）
- Day 1 の平均血漿中濃度（$C_{avg,D1}$）

3.4.1.5 ER 解析での共変量

有効性及び安全性に関する ER 解析で検討した共変量をそれぞれ Table 81 及び Table 82 に示す。コホート別の連続変数の共変量及びカテゴリカルな共変量のベースラインは M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Table 23 及び Table 24 に記載されている。

Table 81: 有効性に関する ER 解析で検討した共変量

Category	Covariates
Demographics	Age, sex, and race (White/Asian/Others) Region (Japan vs non-Japan, East-Asia vs non-East-Asia)
Baseline laboratory values	Baseline Hgb concentration (< 8.5 g/dL and ≥ 8.5 g/dL) Baseline factor D concentration Baseline eGFR or renal function category
Disease-related	Transfusion history (> 2 or ≤ 2 RBC transfusions within 6 months of Screening) Background C5 inhibitor therapy (eculizumab or ravulizumab)

Abbreviations: C5 = complement component 5; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ER = exposure-response; Hgb = hemoglobin; RBC = red blood cell
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 2

Table 82: 安全性に関する ER 解析で検討した共変量

Endpoints	Disease-related Covariates	Country
Elevated liver enzymes (ALT) Meningococcal infection TEAEs ≥ 5% incidence	Baseline Hgb concentration (< 8.5 g/dL and ≥ 8.5 g/dL) Baseline factor D concentration Transfusion history (> 2 or ≤ 2 transfusions within 6 months of Screening) Background C5 inhibitor therapy (eculizumab or ravulizumab)	Japan vs non-Japan East-Asia vs non-East Asia

Abbreviations: C5 = complement component 5; ALT = alanine aminotransferase; ER = exposure-response; Hgb = hemoglobin; TEAEs = treatment emergent adverse events
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 3

3.4.1.6 母集団 PK モデリング

母集団 PK 解析は、FDA Guidance for Industry の Population Pharmacokinetics（2022 年 2 月）及び欧州医薬品庁（EMA）Guideline の Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses（2007 年 6 月 21 日）に基づいて実施した。

3.4.1.6.1 既存のダニコパンの母集団 PK モデル

第 1 相試験 11 試験（ACH471-001 試験、ACH471-002 試験、ACH471-006 試験、ACH471-009 試験、ACH471-010 試験、ACH471-012 試験、ACH471-013 試験、ACH471-014 試験、ACH471-016 試験、ACH471-017 試験及び ALXN2040-HV-101 試験）の 316 名の健康被験者及び第 2 相試験 2 試験（ACH471-100 試験及び ACH471-101 試験）の 22 名の PNH 患者から得られたダニコパンの PK データに基づき、1 次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルを構築した（M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Section 4.1.1）。吸収に関しては、0 次速度で製剤から放出後、1 次速度で中央コンパートメントに吸収されるモデルを仮定し、LFC 及び錠剤ごとにパラメータを推定した。

正常な腎機能を有し、体重が 75 kg の典型的な男性被験者に、ダニコパン 200 mg 錠剤を投与したときの CL/F は 81.3（相対標準誤差 ［RSE］2.3%）L/h、中央コンパートメントのみかけの分布容積（Vc/F）は 173（RSE 6.2%）L、末梢コンパートメントのみかけの分布容積（Vp/F）は 232（RSE 4.4%）L 及びコンパートメント間のみかけのクリアランス（Q/F）は 34.1（RSE 2.5%） L/h と推定された。また、ダニコパンの $t_{1/2}$ は 7.88 時間（母集団の 2.5 パーセンタイル及び 97.5 パーセンタイルはそれぞれ 4.3 時間及び 12.2 時間）と推定された（M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Section 4.1.1）。

既存の母集団 PK モデルでは以下に示す共変量 - PK 関係が特定された。

- 吸収速度定数（K_a）～剤形、食事
- 0 次速度放出時間（D1）～剤形、食事
- バイオアベイラビリティ（BA）（F）～剤形、用量、食事
- CL/F～体重、性別、RI
- Q/F～体重
- Vc/F 及び Vp/F～体重

3.4.1.6.2 モデルのアップデート

既存のダニコパンの母集団 PK モデルを始点とし、CL/F に対する性別の共変量を除いて、このモデルで特定された有意な共変量をすべて、今回の解析の基本モデルに組み込んだ。今回の共変量解析で、関心のある他の共変量とともに、性別の PK に及ぼす影響を再評価した。共変量は、ステップワイズの変数増加法で組み込み、その後、ステップワイズの変数減少法で除外して、選択した。それぞれの統計学的有意水準 α を 0.01 及び 0.001 とした。

3.4.1.6.3 モデルの診断

モデル構築中に、実測値を記述する各モデルの性能を評価するため、いくつかの標準的診断プロットを用いた（Nguyen 2017）。これらの診断プロットは以下のとおりである。

- 実測値（DV）vs 個別予測値（IPRED）及び母集団予測値（PRED）
- 条件付き重み付け残差（CWRES）及びそれらの絶対値 vs PRED/IPRED
- CWRES vs 時間／直近の投与からの時間
- 試験及びコホートなどの要因で層別化した上述のプロット
- 個別及び母集団推定値と重ね合わせた個別実測値 vs 時間プロット
- 個別 η 推定値のヒストグラム（正規性の検討）
- 個別 η 推定値を対にしたプロット
- 用量及びコホートのような要因で層別化した η の箱ひげ図

個別ポストホックパラメータ推定値に関する診断プロットの有用性は、η-シュリンケージ及び ε-シュリンケージの妥当なレベルに依存する（Savic 2009）。一般的には、シュリンケージの推定値が 30%を超える場合には、変量効果又は残差に基づくプロットは注意して解釈すべきである。

3.4.1.6.4 モデルの評価

FDA Guidance for Industry の Population Pharmacokinetics（2022 年 2 月）及び EMA Guideline の Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses（2007 年 6 月 21 日）に基づき、ダニコパンの母集団 PK 最終モデルの性能を事後予測性能評価で評価した。

予測値で補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）を実施し、最終モデルで得られたダニコパンの血漿中濃度の推定値と実測値を視覚的に比較した。最終モデルでの推定値に基づき、患者ごとに 500 回分のダニコパンの血漿中濃度のシミュレーションデータを生成し、シミュレーション値の中央値と 2.5 及び 97.5 パーセンタイル値から構成される 95%予測区間を用いて要約し、実測値の分布と比較した。pcVPC は試験別に層別化して実施した。

3.4.1.6.5 モデルの適用

ダニコパンの曝露量（$C_{max,ss}$、$C_{trough,ss}$ 及び $AUC_{24h,ss}$）に及ぼす各共変量の影響をフォレストプロットで図示した。これらの曝露量はダニコパン 150 mg tid を計画通り投与したときの定常状態での PK プロファイルをシミュレーションした値に基づき算出した。フォレストプロットのエラーバーは、代表的な PK パラメータ、個体間変動（IIV）及び用量、又は共変量の値に基づいて、1000 名分の仮想患者集団での曝露量をシミュレーションしたときの 5 及び 95 パーセンタイル値を示している。シミュレーションした患者の共変量は、ALXN2040-PNH-301 試験の母集団 PK 対象集団からリサンプリングした。

個別の PK パラメータの経験的ベイズ推定値を用いてシミュレーションを実施して得られた定

常状態での曝露量に及ぼす共変量の影響を箱ひげ図で図示した。共変量の影響及びその相関は本シミュレーションで説明した。

ER 解析のための曝露量パラメータは、ポストホック PK パラメータ値と実際に投与した用量を用いて推定した。ダニコパン 150 mg tid 投与で増量しない患者又は Week 8 から Week 12 の間に 200 mg tid に増量し、200 mg tid を投与した患者の定常状態での曝露量を推定した。

3.4.2 母集団 PK 最終モデル

3.4.2.1 母集団 PK モデル

母集団 PK 最終モデルによる母集団パラメータの推定値を Table 83 に示す。正常な腎機能を有し、体重が 75 kg の典型的な男性被験者での CL/F は 80.1（RSE 1.93%）L/h、Vc/F は 168（RSE 4.66%） L、Vp/F は 234（RSE 3.88%） L 及び Q/F は 34.3（RSE 3.22%） L/h であった。$t_{1/2}$ は 7.91 時間（301 試験の患者のポストホック推定値の平均値。最小値及び最大値はそれぞれ 4.3 時間及び 12.3 時間）と推定された。経口錠では、0 次速度放出時間（D1）が 3.16（RSE 2.02%）時間、1 次速度吸収速度定数（Ka）が 1.15（RSE 7.38%） h^{-1} と推定された。LFC 製剤では、D1 が 1.51 時間及び K_a は 0.735 h^{-1} と推定された。

CL/F、Q/F、Vc/F 及び Vp/F はより体重が重い患者で増加した。CL/F は女性被験者で 21.9%低値であり、重度の RI を有する患者では 41.6%低値であった。経口錠と比較して LFC の F（相対的 BA）は 29%高値を示した。標準食摂取後投与と比較して、空腹時投与の相対的 BA は 13%低値であった（空腹時：標準食摂取時：高脂肪食摂取時の相対的 BA の比は、0.87：1：1.1 であった）。標準食摂取時と比較して、空腹時の K_a は約 7 倍に増加した。

年齢、人種、国（日本 vs 外国）、地域（東アジア vs 東アジア以外）、対象集団（PNH 患者 vs 健康被験者）、C5 阻害剤（ラブリズマブ及びエクリズマブ）、並びにベースラインの FD 濃度、アルブミン濃度及び Hgb 濃度を含め、検討した他のすべての共変量は、組み込むための統計学的に有意水準を満たさなかった。

いずれの母集団 PK パラメータも正確に推定できた（RSE<30%）。IIV は、CL/F で 26.6%、Vc/F で 74.9%、Vp/F で 40.5%、K_a で 129%と推定された。

最終モデルで推定した PK パラメータ及び共変量の関係式を以下に示す。

$$CL/F_i = 80.1 \times (\frac{WT_i}{75})^{0.653} \times [1 - 0.219 \times (if\ Female)] \times [1 - 0.416 \times (if\ severe\ RI)] \times \exp(ETA1)$$

$$Vc/F_i = 168 \times (\frac{WT_i}{75})^{0.922} \times \exp(ETA2)$$

$$Q/F_i = 34.3 \times (\frac{WT_i}{75})^{0.653}$$

$$Vp/F_i = 234 \times (\frac{WT_i}{75})^{0.922} \times \exp(ETA3)$$

$$Ka_i = [[(1.15\ (if\ Tablet) + 0.735\ (if\ LFC))] + (7.29\ (\text{if FAST}))] \times \exp(ETA4)$$

$$D_{1i} = (3.16\ (if\ Tablet) + 1.51 \times (if\ LFC)) \times e^{0.126(if\ FAST)} \times \exp(ETA5)$$

$$F_i = 1 \times 1.29(if\ LFC) \times (\frac{Dose_i}{200})^{-0.238} \times e^{-0.144\ (if\ FAST)} \times e^{0.0998\ (if\ HIFAT)}$$

下付きの i は患者 i を、ETA は IIV、FAST は空腹時に投与したときの用量、HIFAT は高脂肪食摂取後に投与したときの用量、LFC は液体充填カプセル、RI は腎機能障害、WT は体重を示す。

Table 83: 母集団 PK 最終モデルでの母集団パラメータの推定値

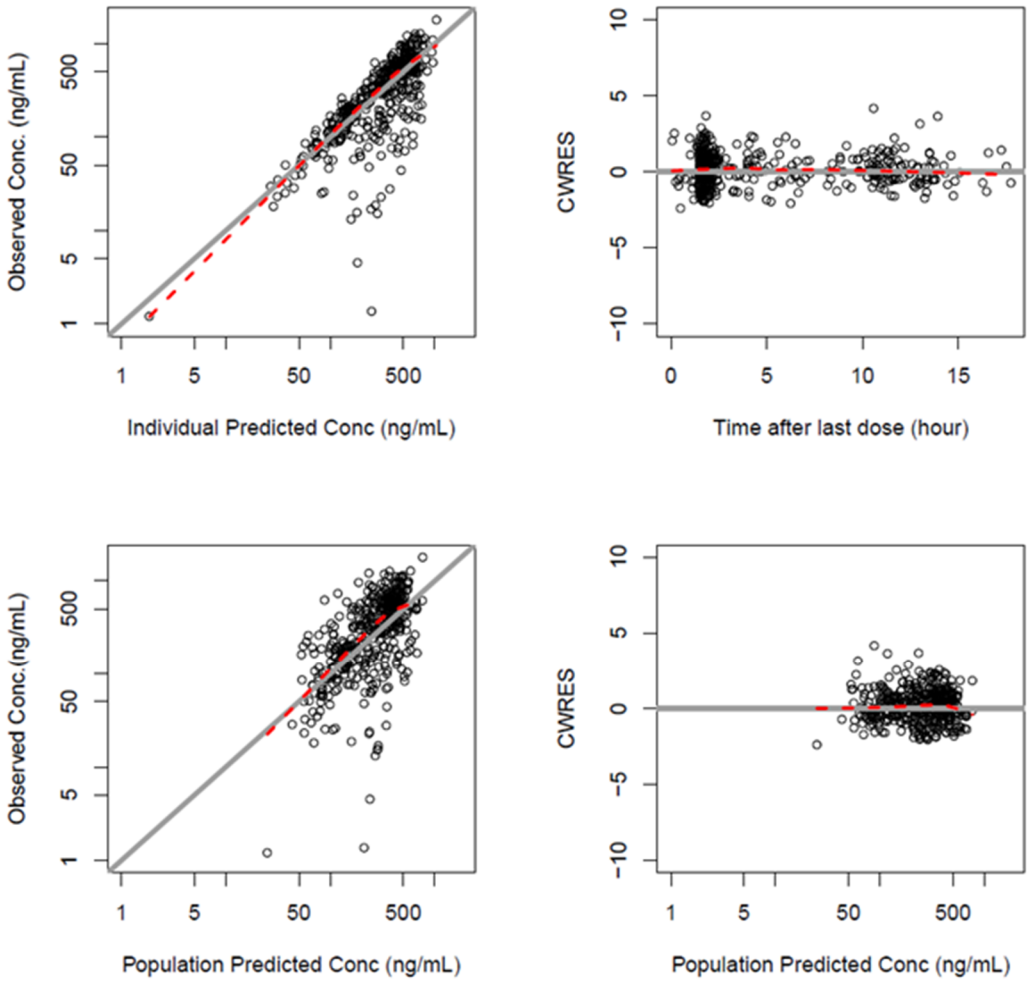
Parameter	Estimate		RSE (%)
CL/F (L/h)	80.1		1.93
Vc/F (L)	168		4.66
Q/F (L/h)	34.3		3.22
Vp/F (L)	234		3.88
K_a (tablet) (1/h)	1.15		7.38
D1 (tablet) (h)	3.16		2.02
F of LFC relative to tablet	1.29		3.11
Dose on F	-0.238		8.15
K_a (LFC) (1/h)	0.735		27.4
D1 (LFC) (h)	1.51		4.0
Weight exponent on Vc/F and Vp/F	0.922		13.9
Weight exponent on CL/F and Q/F	0.653		10.6
Fasting on F	-0.144		19.8
High fat meal on F	0.0998		36.5
Fasting on D1	0.126		23
RI on CL/F	-0.416		12.7
Female sex on CL/F	-0.219		11.2
Fasting on K_a	7.29		16.8
	Estimate	RSE (%)	Shrinkage (%)
IIV (% BSV)			
ω^2_CL/F	0.0683 (26.6%)	9.96	8.1
ω^2_CL/F × ω_Vc/F	0.0901	16.6	-
ω^2_Vc/F	0.445 (74.9%)	11.6	24.9
ω^2_Vp/F	0.152 (40.5%)	13	41.2
ω^2_K_a	0.976 (129%)	12.3	27.9
Residual Error			
Proportional (%)	44.7	1.06	4.4
Additive (ng/mL)	0.229	11	4.4

Note: IIV was reported as variance (ω^2) and % BSV (ω × 100%); RSE calculated as standard error/estimate × 100%.
Abbreviations: BSV = between-subject variability; CL/F = apparent oral drug clearance; D1 = duration of zero order release; F = relative bioavailability with reference to the tablet formulation, standard meal and 200 mg dose; IIV = interindividual variability; K_a = first order absorption rate; LFC = liquid-filled capsule; Q/F = apparent intercompartmental clearance; RI = severe renal impairment; RSE = relative standard error; Vc/F = apparent volume of the central compartment; Vp/F = apparent volume of the peripheral compartment
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Errata Memo Table 1

ALXN2040-PNH-301 試験の GoF プロットを Figure 40 に示す。ダニコパンの血漿中濃度の個別及び母集団のパラメータに基づく予測値は実測値とよく一致していた。最終の投与後からの時間及び予測した濃度範囲にわたり、CWRES が 0 の周囲を均一に分布したことから、このモデルはダニコパンの PK を適切に記述していることが示された。全体のデータの GoF プロットは、追加した診断プロットとともに M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Appendix 9.1.4 に記載されている。

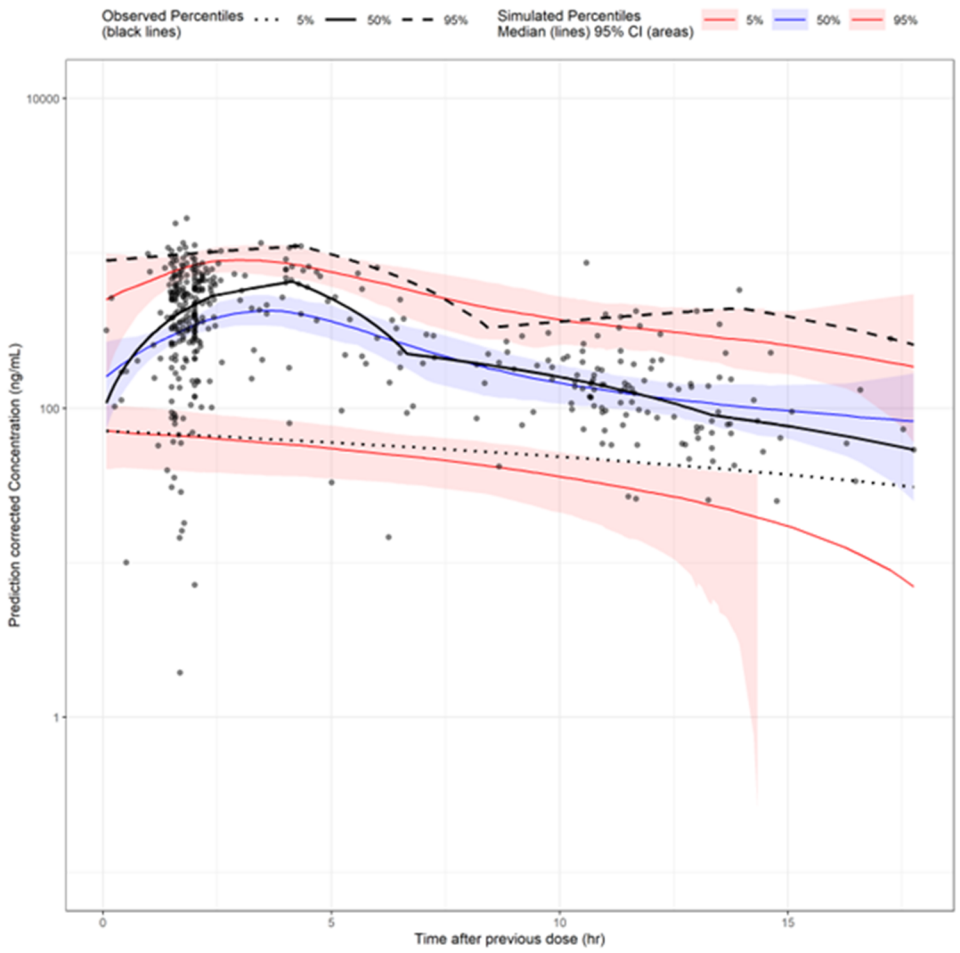
ALXN2040-PNH-301 試験の PNH 患者集団の pcVPC（Figure 41）から、このモデルが PNH 患者の PK を適切に記述していることが示された。試験別の pcVPC は M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Appendix 9.1.4, Figure 25 に記載されている。

Figure 40: 母集団PK最終モデルのGoodness-of-Fitプロット（ALXN2040-PNH-301試験）



Note: Solid gray line is line of unity. Red dashed line is a locally estimated scatterplot smoothing line.
Abbreviations: Conc = concentration; CWRES = conditional weighted residuals
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 3

Figure 41: 母集団 PK 最終モデルでの pcVPC（ALXN2040-PNH-301 試験）



Abbreviations: CI = confidence interval; hr = hours; pcVPC = prediction-corrected visual predictive check
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 4

母集団 PK 最終モデルに組み込まれた共変量の影響について、ダニコパン 150 mg tid の投与レジメン（他の記載がない場合には）を仮定した時の定常状態での曝露量に対して、1 度に 1 つの共変量を変化させたとき（すなわち単変量解析）の相対的変化をフォレストプロットで図示した（Figure 42）。また、シミュレーションにより算出した定常状態でのダニコパンの曝露量に及ぼす共変量及び用量の影響を Table 84 に示す。

ダニコパンの PK に及ぼす食事又は RI の影響については、母集団 PK 解析で推定した影響と食事の影響を検討した試験又は RI の影響を検討した試験の結果と一致しない可能性があることに留意すべきである。それは、母集団 PK 解析のために併合したデータは、異なる時期に実施した異なる試験のデータであり、それらの比較は、特化した臨床薬理試験のようにコントロールされた条件下とは限らないためである。

空腹時投与と比較して、標準食摂取後及び高脂肪食摂取後投与では、ダニコパンの BA はそれぞれ約 15%及び約 28%高値を示した。標準食摂取後投与と比較して、高脂肪食摂取後投与では、ダニコパンの BA は 10%高値を示した。

$AUC_{24h,ss}$ は、患者の体重が増加すると小さくなる傾向が認められたが、体重の中央値 75 kg の患者に対して体重が 60～100 kg の範囲にある患者での曝露量の比は 0.80～1.25 の範囲内であっ

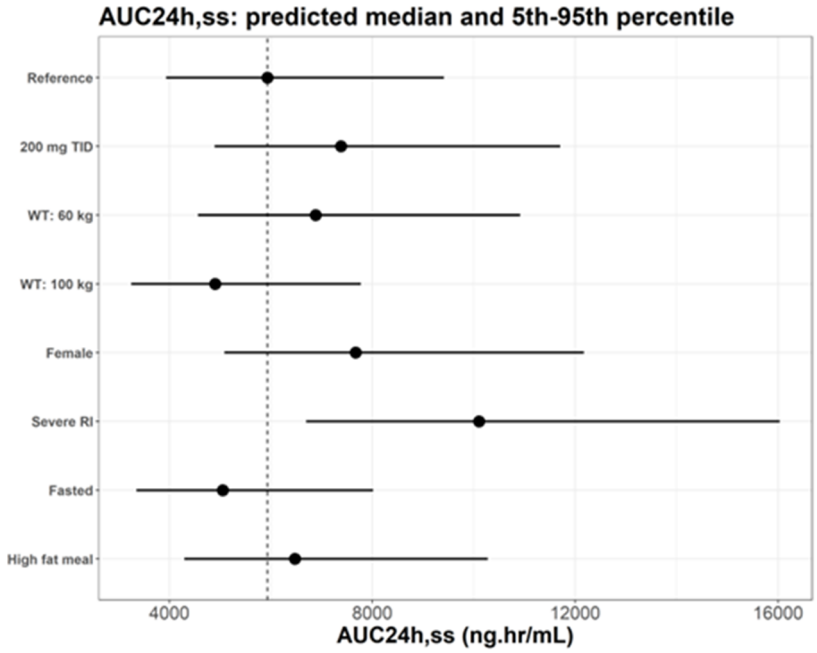
た。したがって、体重による曝露量の差は、臨床的に意味のないものと考えられる。

男性患者と比較して、女性患者の AUC は約 28%高値を示したが、この性別による曝露量の差は、臨床的に意味のないものと考えられる。

重度の RI を有する患者が 8 名、PK データセットに含まれた。重度の RI を有する患者では、CL/F は 41.6%低値となり曝露量が高くなるが、その曝露量の分布は、正常な腎機能を有する患者の曝露量とオーバーラップしていた。

年齢、人種、地域（東アジア vs 東アジア以外）、国（日本 vs 外国）、C5 阻害薬（ラブリズマブ及びエクリズマブ）、並びにベースラインの肝機能（中等度の肝機能障害）、アルブミン濃度、FD 濃度及び Hgb 濃度を含め、評価した他の共変量は、ダニコパンの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。被験者間変動 vs 選択した共変量のベースラインの散布図は、M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Appendix 9.1.5 に記載されている。

Figure 42: 定常状態でのダニコパン曝露量に及ぼす共変量及び用量の影響



Note: Vertical dashed line indicates the steady-state exposure for a typical participant (reference) treated with danicopan 150 mg tid. A typical participant is defined as a male with body weight of 75 kg, normal renal function, and administered 150 mg tid tablet with a standard meal. Error bars indicate the 5th to 95th percentile of the exposure of 1000 simulated participants are based on the typical PK parameters, between-participant variability, and the dose or covariate values. ”Severe RI” was defined per ACH471-009 CSR Section 9.1.
Abbreviations: RI = renal impairment; TID/tid = 3 times daily; WT = body weight
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 5

Table 84: 定常状態でのダニコパンの曝露量に及ぼす共変量及び用量の影響

Exposure Metric	Scenario	Median [5th and 95th Percentiles]	Fold/Ref[a]
$AUC_{24h,ss}$ (ng × h/mL)	Reference	5890 [3920 - 9280]	1
	200 mg tid	7330 [4880 - 11600]	1.25
	WT: 60 kg	6810 [4530 - 10700]	1.16
	WT: 100 kg	4880 [3250 - 7690]	0.829
	Female	7540 [5020 - 11900]	1.28
	Severe RI	10100 [6710 - 15900]	1.71
	Fasted	5100 [3390 - 8040]	0.866
	High fat meal	6500 [4330 - 10300]	1.1

Note: Reference is defined male with body weight of 75 kg, normal renal function and administered 150 mg tid tablet with a standard meal. The 5th to 95th percentile presented for the exposure of 1000 simulated participants are based on the typical PK parameters, between-subject variability, and the dose or covariate values. "Severe RI" was defined per ACH471-009 CSR Section 9.1.
[a] Relative to the median value of the reference.
Abbreviation: RI = renal impairment; SD = standard deviation; tid = 3 times daily; WT = body weight
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Errata Memo Table 2

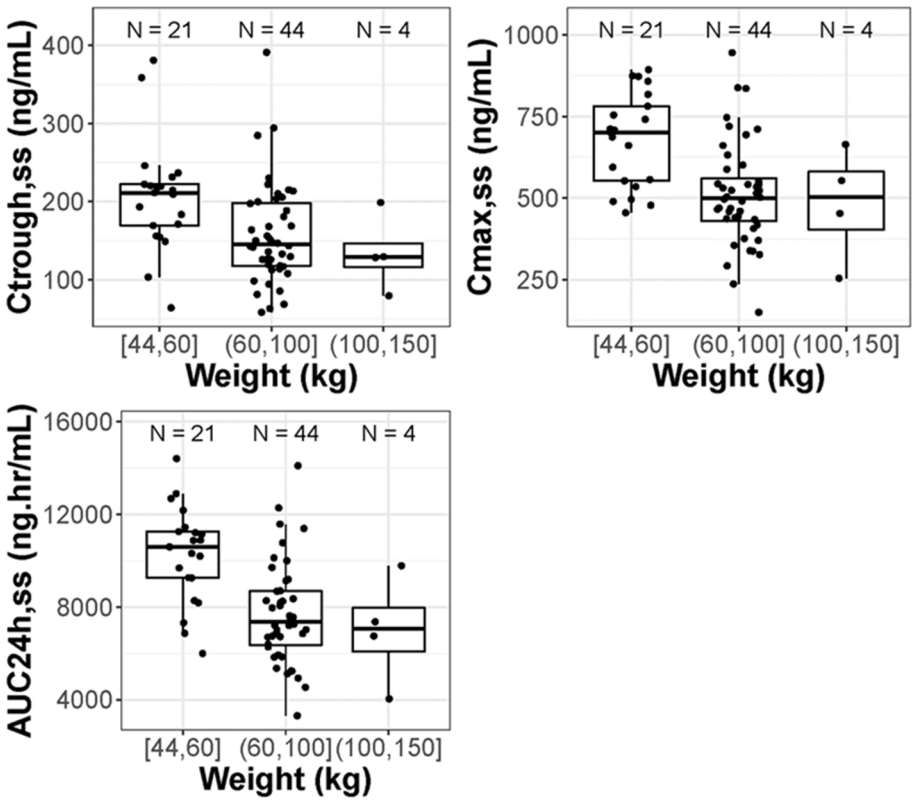
3.4.2.2 最終モデルでのポストホック推定による部分集団における定常状態でのダニコパンの曝露量

ダニコパン 150 mg tid の投与レジメンでの患者ごとの共変量の影響を考慮した PK パラメータのポストホック推定値を用いて、定常状態でのダニコパンの曝露量をシミュレーションした。

体重が最も重い四分位の範囲の患者と比較して、体重がより軽い四分位の範囲の患者の定常状態の曝露量（平均値）は高値を示したが（Figure 43）、曝露量の分布は大部分オーバーラップしていた。女性では定常状態でのダニコパンの曝露量は、男性と比較して高値を示した。異なる人種、異なる国（日本 vs 外国）及び異なる地域（東アジア vs 東アジア以外）の間で、曝露量は同様であった。また、軽度又は中等度の RI を有する患者での定常状態のダニコパンの曝露量は、正常な腎機能を有する患者と同様であった。

ポストホック推定による定常状態のダニコパンの体重区分別の曝露量を Table 85 に、体重区分別の PK パラメータのポストホック推定値を Table 86 に示す。

Figure 43: ALXN2040-PNH-301 試験でのポストホック推定による定常状態のダニコパンの体重区分別の曝露量の箱ひげ図



Note: Points are simulated individual PK exposure for danicopan 150 mg tid regimen at steady state. Boxplots show the median (solid bold line), the interquartile range (boxes), and 1.5 times the interquartile range (whiskers). Points are jittered in the x-axis direction for clarity.
Abbreviations: $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum

observed plasma concentration at steady state; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosing interval at steady state; tid = 3 times daily
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 6

Table 85: ポストホック推定による定常状態のダニコパンの体重区分別の曝露量（ALXN2040-PNH-301 試験）

Category Statistic	Body Weight Category (kg)			
	44 to 60 (N = 21)	> 60 to 100 (N = 44)	> 100 to 150 (N = 4)	Overall (N = 69)
Body weight (kg)				
Mean (SD) Median [min, max]	55.2 (4.56) 57.0 [44.6, 60.0]	75.5 (9.89) 76.0 [60.8, 98.0]	116 (19.2) 110 [101, 143]	71.7 (17.1) 70.0 [44.6, 143]
Female, n (%)	18 (85.7)	20 (45.5)	3 (75.0)	41 (59.4)
150 mg tid				
$C_{max,ss}$ (ng/mL)				
Mean (SD) Median [min, max]	674 (143) 697 [454, 889]	509 (159) 498 [151, 943]	481 (174) 503 [255, 664]	558 (172) 534 [151, 943]
$C_{trough,ss}$ (ng/mL)				
Mean (SD) Median [min, max]	203 (70.0) 209 [64.0, 376]	156 (63.5) 144 [58.4, 385]	133 (48.7) 128 [79.7, 198]	169 (68.1) 155 [58.4, 385]
$AUC_{24h,ss}$ (ng × h/mL)				
Mean (SD) Median [min, max]	10100 (2070) 10500 [5950, 14300]	7640 (2150) 7300 [3310, 14000]	6940 (2340) 7010 [4030, 9730]	8350 (2420) 8110 [3310, 14300]
200 mg tid				
$C_{max,ss}$ (ng/mL)				
Mean (SD) Median [min, max]	839 (178) 867 [565, 1110]	634 (198) 620 [188, 1170]	599 (216) 627 [318, 827]	694 (214) 664 [188, 1170]
$C_{trough,ss}$ (ng/mL)				
Mean (SD) Median [min, max]	253 (87.2) 261 [79.7, 469]	195 (79.1) 180 [72.7, 479]	166 (60.7) 159 [99.2, 247]	211 (84.7) 193 [72.7, 479]
$AUC_{24h,ss}$ (ng × h/mL)				
Mean (SD) Median [min, max]	12600 (2580) 13100 [7410, 17800]	9510 (2680) 9090 [4120, 17400]	8650 (2920) 8730 [5020, 12100]	10400 (3010) 10100 [4120, 17800]

Abbreviations: $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosing interval at steady state; max = maximum; min = minimum; N= number of participants; SD = standard deviation; tid = three times daily
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Errata Memo Table 3

Table 86: 体重区分別の PK パラメータのポストホック推定値（ALXN2040-PNH-301 試験）

Category Statistic	Body Weight Category (kg)			
	44 to 60 (N = 21)	> 60 to 100 (N = 44)	> 100 to 150 (N = 4)	Overall (N = 69)
CL/F (L/h)				
Mean (SD) Median [min, max]	49.8 (11.7) 45.9 [33.7, 81.0]	68.2 (20.4) 66.1 [34.5, 146]	76.7 (30.1) 68.9 [49.5, 120]	63.1 (20.6) 59.4 [33.7, 146]
Vc/F (L)				
Mean (SD) Median [min, max]	105 (30.3) 99.3 [56.7, 168]	158 (104) 128 [59.6, 668]	159 (94.0) 132 [83.0, 291]	142 (89.7) 121 [56.7, 668]
Q/F (L/h)				
Mean (SD) Median [min, max]	28.1 (1.55) 28.7 [24.5, 29.7]	34.4 (2.93) 34.6 [29.9, 40.9]	45.5 (4.85) 44.0 [41.7, 52.4]	33.1 (5.02) 32.8 [24.5, 52.4]
Vp/F (L)				
Mean (SD) Median [min, max]	176 (28.3) 178 [122, 252]	236 (41.3) 236 [148, 370]	349 (55.7) 332 [304, 428]	224 (56.3) 218 [122, 428]
Ka (1/h)				
Mean (SD) Median [min, max]	1.40 (0.544) 1.27 [0.690, 2.69]	1.40 (0.675) 1.45 [0.120, 3.33]	1.92 (0.879) 1.70 [1.11, 3.16]	1.43 (0.651) 1.43 [0.120, 3.33]

Category Statistic	Body Weight Category (kg)			
	44 to 60 (N = 21)	> 60 to 100 (N = 44)	> 100 to 150 (N = 4)	Overall (N = 69)
$t_{1/2}$ (h)				
Mean (SD) Median [min, max]	7.56 (1.54) 7.70 [4.30, 12.3]	7.94 (1.40) 7.60 [4.70, 11.4]	9.35 (1.17) 9.45 [7.90, 10.6]	7.91 (1.47) 7.70 [4.30, 12.3]

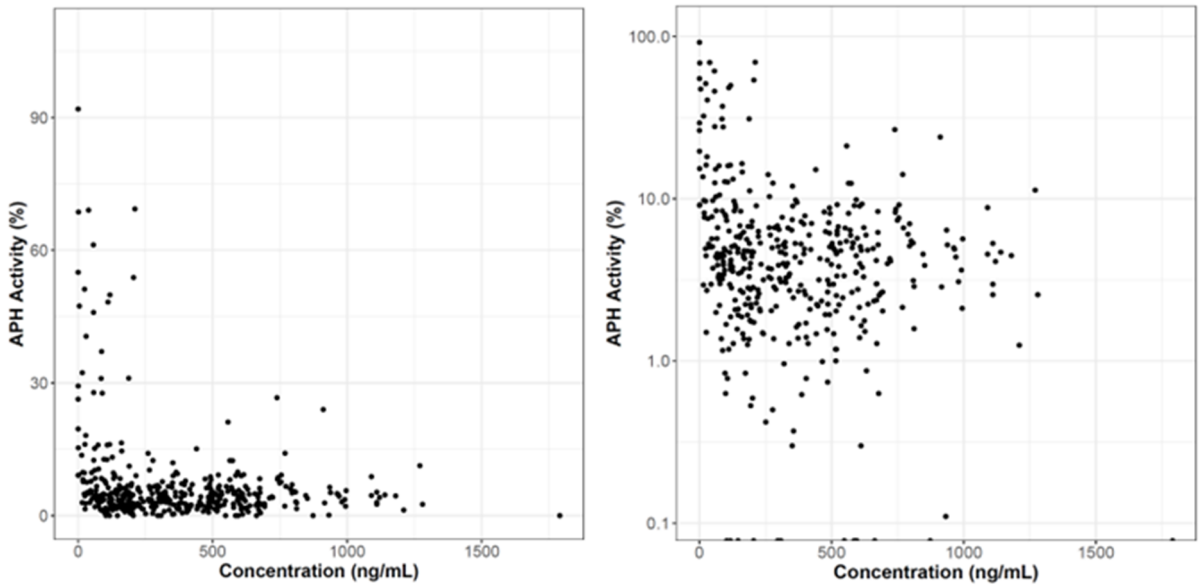
Abbreviations: CL/F = apparent oral drug clearance; h = hour(s); K_a = first-order absorption rate constant; max = maximum; min = minimum; N = number of participants; Q/F = apparent inter-compartment clearance; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; Vc/F = apparent volume of the central compartment; Vp/F = apparent central and peripheral volume of distribution
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Errata Memo Table 4

3.4.3 APH の PK/PD 解析

3.4.3.1 探索的解析

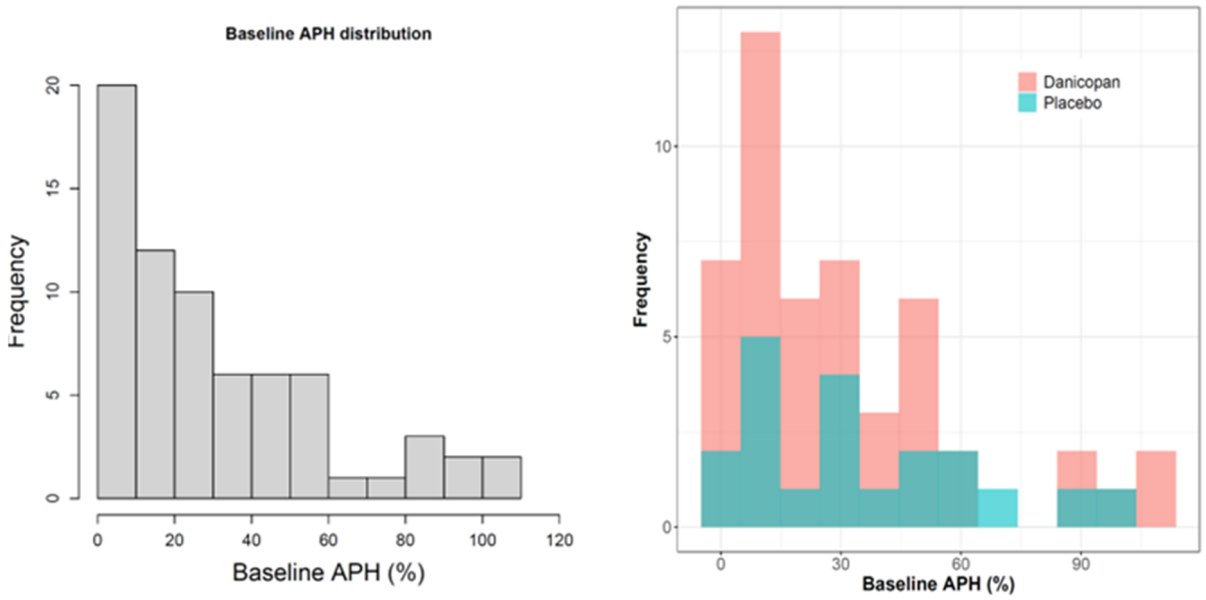
患者別の APH vs ダニコパンの血漿中濃度の実測値のプロットを Figure 44 に示す。一貫して APH は低値であり、定量可能なダニコパンの血漿中濃度において APH 阻害作用が最大値に達していることが示唆された。試験の全体集団、並びにダニコパン及びプラセボ投与グループ別に層別化して、ベースラインの APH の分布のヒストグラムを Figure 45 に示す。ダニコパン及びプラセボ投与グループの間でのベースラインの APH の分布は同様であった。C5 阻害剤の基礎治療及び Week 12 のダニコパンの用量で層別化した APH vs ダニコパンの血漿中濃度の実測値のプロットを Figure 46 に示す。投与グループ別、地域別、ベースラインの Hgb 値別及び腎機能別の APH vs ダニコパンの血漿中濃度の実測値のプロットは、M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Appendix 9.2.1 Figure 44 に記載されている。

Figure 44: APH vs ダニコパンの血漿中濃度の実測値（ALXN2040-PNH-301 試験）



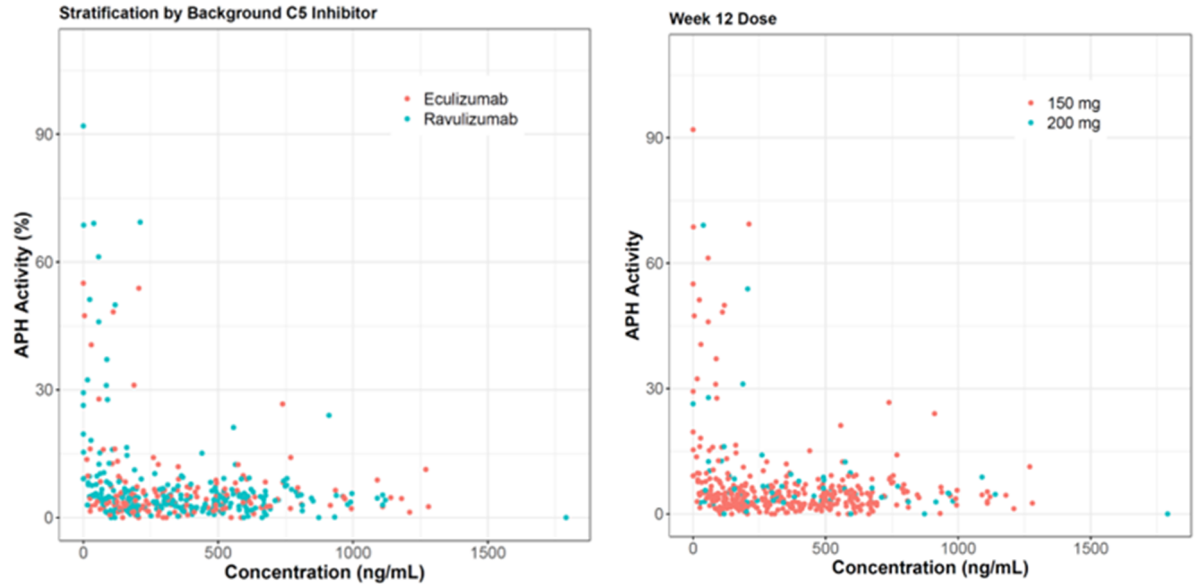
Abbreviation: APH = alternative pathway hemolysis
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 12

Figure 45: ベースラインの APH の分布のヒストグラム（ALXN2040-PNH-301 試験）



Abbreviation: APH = alternative pathway hemolysis
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 13

Figure 46: C5 阻害薬の基礎治療及び Week 12 のダニコパンの用量で層別化した APH vs ダニコパンの血漿中濃度の実測値（ALXN2040-PNH-301 試験）



Abbreviations: APH = alternative pathway hemolysis; C5 = complement component 5
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 14

3.4.3.2 APH についての基本モデル

モデルは探索的なプロットに基づき構築した。E_{max} モデルでダニコパンの血漿中濃度の実測値及び APH との関係を記述した。モデルに用いた関係式は、以下のとおりである。

$$APH = APH_0 - (APH_0 - I_{max}) \times \frac{CONC}{(IC_{50}+CONC)}$$

APH_0 はベースラインの APH、I_{max} はダニコパンによる阻害で残存する最小 APH 活性、（APH_0

– I_{max}）はダニコパン投与後の APH の最大阻害、CONC はダニコパンの血漿中濃度及び IC_{50} は APH の最大阻害の 50%の阻害を引き起こすダニコパンの血漿中濃度を示す。このモデルでは、最初の BLQ は LLOQ/2 を入力し、後続の BLQ は除いた（M6 method）。モデル診断及び評価は、それぞれ 3.4.1.6.3 項及び 3.4.1.6.4 項に記載したとおり実施した。

APH についての母集団基本モデルでのパラメータ推定値を Table 87 に示す。基本的なパラメータは正確に推定された（RSE≤40%）。ベースラインの APH の IIV の付加誤差及び IC_{50} の IIV の指数誤差を算出した。IC_{50} の IIV は 222%と大きく、そして妥当なシュリンケージで推定された。残差変動は比例誤差モデルでモデル化した。

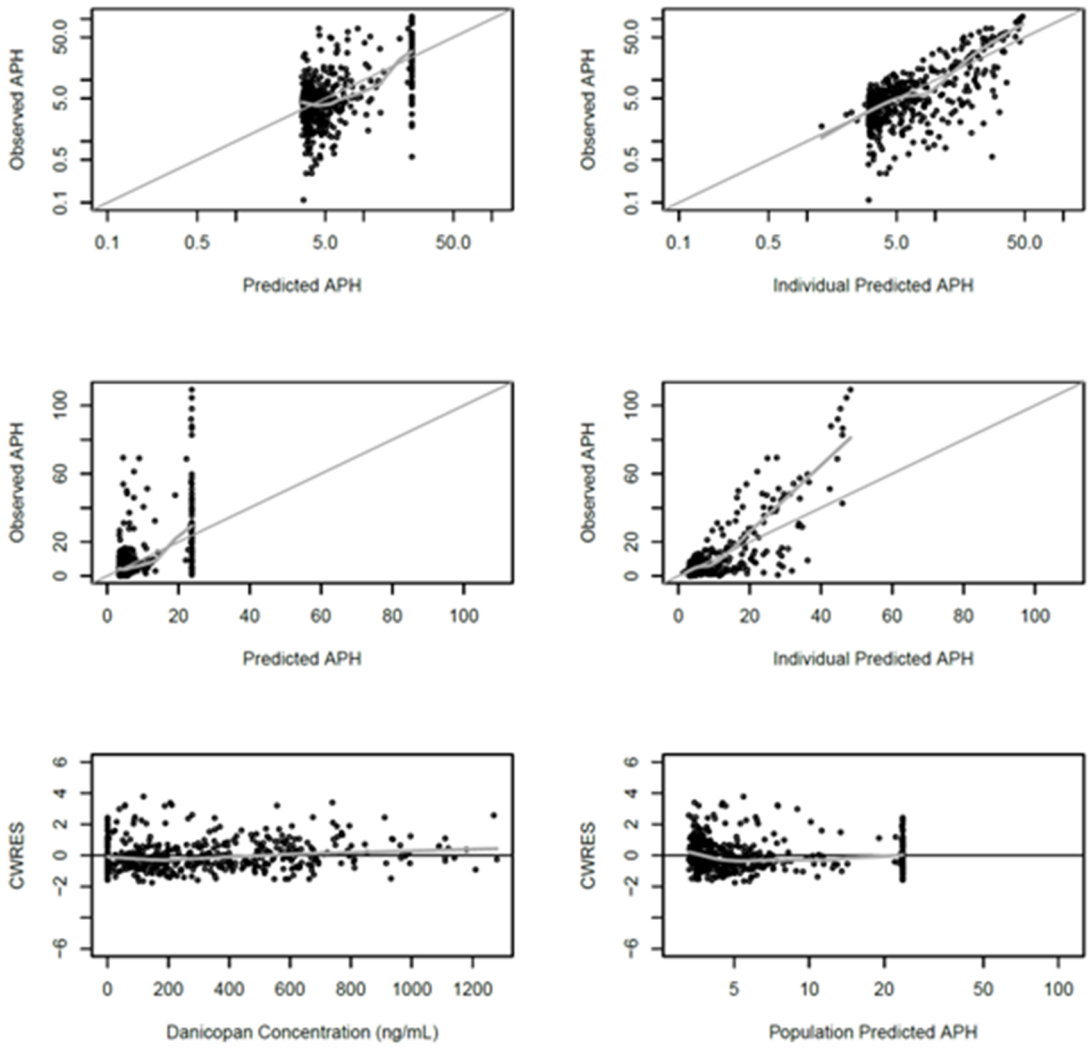
APH についての母集団基本モデルの GoF プロットを Figure 47 に示す。これらのプロットから、APH の実測値 vs 母集団のパラメータに基づいた APH の予測値、並びに APH の実測値 vs 患者別のパラメータに基づいた APH の予測値が一致していることが示されたが、APH の実測値が高いデータについては予測値が低く見積もられた。ダニコパンの血漿中濃度の実測値及び APH の予測値の範囲において CWRES は均一に分布した。

Table 87: APH についての母集団基本モデルでのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	RSE (%)	
APH_0 (%)	23.7	11.0	
IC_{50} (ng/mL)	15.6	36.9	
I_{max} (%)	3.04	7.26	
IIV (%BSV)			
Parameter	Estimate	RSE (%)	Shrinkage (%)
ω^2_BASE[a]	221 (14.9%)	23.1	17.7
ω^2_IC_{50}[b]	4.94 (222%)	49.6	27.7
Residual Error			
Parameter	Estimate	RSE (%)	
Proportional (%)	66.5	5.39	

Note: RSE calculated as standard error/estimate × 100. Shrinkage on the residual error was 5.8%.
[a] Additive IIV on APH_0, BSV is reported as a standard deviation in % APH units.
[b] Exponential IIV on IC_{50}, BSV is reported as % coefficient of variation.
Abbreviations: APH = alternative pathway hemolysis; APH_0 = baseline APH; BSV = between subject variability; IC_{50} = danicopan concentration that produces half of maximum APH inhibition; IIV = interindividual variability; I_{max} = minimum APH due to inhibition by danicopan; RSE = relative standard error
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 19

Figure 47: APH についての基本モデルの Goodness-of-Fit プロット（ALXN2040-PNH-301 試験）



Note: Black line is line of unity. Solid gray line is a locally estimated scatterplot smoothing line.
Abbreviations: APH = alternative pathway hemolysis; CWRES = conditional weighted residuals
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 15

3.4.3.3 共変量の影響

共変量の候補は、モデルパラメータの個体間変動と共変量の関係性をスクリーニングして選択した。有意（$p < 0.05$）な相関を持つ共変量の候補をすべてモデルに組み込んだ。これらの共変量の候補は、APH_0 については体重、性別、地域及び FD 濃度であり、IC_{50} については日本人であった。ステップワイズの変数減少法により、有意ではない（$p \geq 0.05$）共変量の候補を 1 つずつモデルから除いた。これらの共変量候補を除いた後、その結果得られた、APH_0 についての共変量として体重及び地域を含んだモデルを最終モデルとした。

APH_0 又はベースラインの APH についての体重及び東アジアを共変量として含めるとともに、年齢、性別、人種、ベースラインの FD 濃度、ベースラインの Hgb 濃度、輸血歴、C5 阻害薬の基礎療法、Week 12 評価前の用量及び腎機能障害の程度を含む他の共変量候補を評価したが、APH に統計学的に有意な影響を及ぼすものはなかった。APH_0 についての共変量探索で、東アジアを日本に代えて感度分析を実施した。日本人の患者数（9 名）が少ないため、このモデルではパラメ

ータ推定値の RSE（%）が大きく、十分に特徴付けることはできなかった。

APH のモデルの主要な構築過程は M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Appendix 9.2.2、Appendix 9.2.3 及び Appendix 9.2.4 に記載されている。

3.4.3.4 APH の最終モデル

APH の最終モデルによるパラメータ推定値を Table 88 に示す。すべてのパラメータは適切に推定された（RSE≤40%）。APH_0 の IIV は 9.5%の標準偏差（IIV 付加誤差モデル）と算出され、また、IC_{50} の IIV は 229%の変動係数（IIV 指数誤差モデル）と算出された。シュリンケージは、APH_0 及び IC_{50} ともに約 30%であり、中程度であった。東アジア以外の地域の患者と比較して、東アジアの患者はベースラインの APH が 46%低値であった。

APH に関する最終モデルでのパラメータ及び共変量の関係性を次に示す。

$$APH_{0i} = 29.1 \times \left(\frac{BWT_i}{69}\right)^{1.29} \times [1 - 0.460\ (if\ East\ Asian)]$$

$$APH_i = APH_{0i} - (APH_{0i} - 3.05) \times \frac{CONCi}{(12+CONCi)}$$

下付きの i は患者 i を、APH_0 はベースラインの APH の推定値、BWT はベースラインの体重を示す。

PD データ全体の GoF プロットを Figure 48 に示す。多くのデータでは、ダニコパンの阻害作用により APH が低値となっている。APH の実測値と母集団パラメータに基づく予測値及び APH の実測値と個別パラメータに基づく予測値の間は良く一致した。ダニコパンの血漿中濃度の実測値及び APH の予測値の範囲において CWRES は均一に分布した。

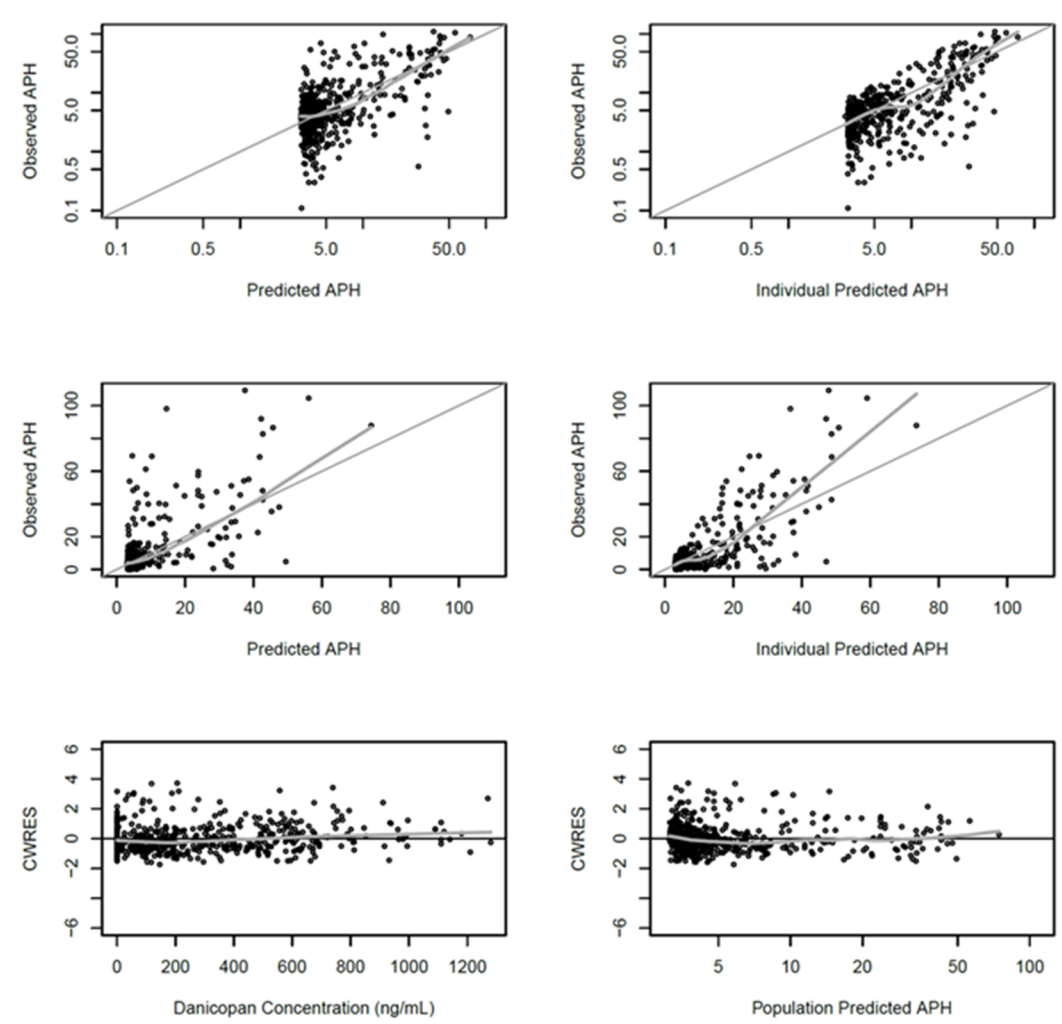
pcVPC により、このモデルは PNH 患者の APH を適切に記述していることが示された（Figure 49）。

Table 88: APH に関する最終モデルでの母集団パラメータの推定値

Parameter	Estimate	RSE (%)	
APH_0 (%)	29.1	10.5	
IC_{50} (ng/mL)	12.0	33.4	
I_{max} (%)	3.05	6.56	
Weight on APH_0	1.29	25.1	
East Asian on APH_0	-0.460	25.8	
IIV (%BSV)			
Parameter	Estimate	RSE (%)	Shrinkage (%)
ω^2_BASE[a]	91.1 (9.5%)	30.2	30.8
ω^2_IC_{50}[b]	5.26 (229%)	36.5	27.1
Residual Error			
Parameter	Estimate	RSE (%)	
Proportional (%)	67.1	5.31	

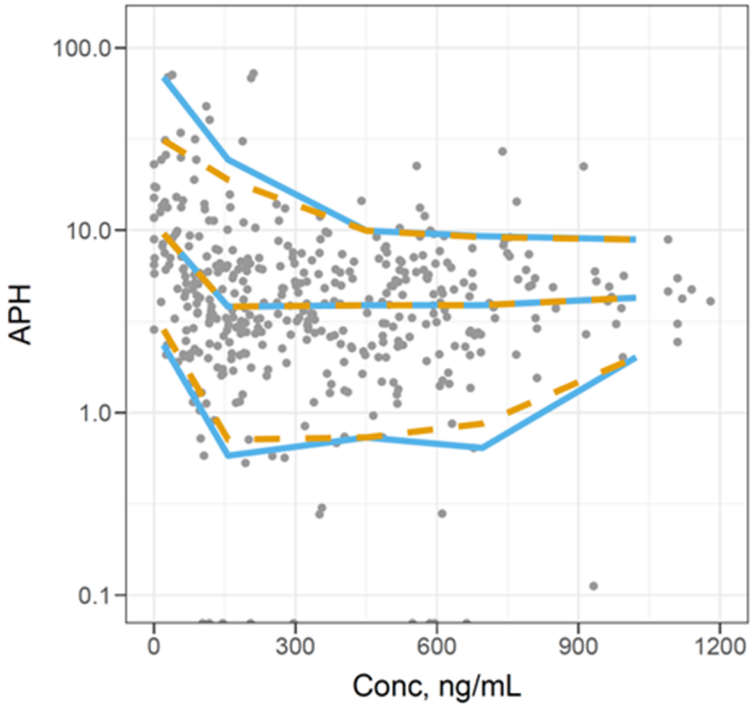
Note: RSE calculated as standard error/estimate × 100. Shrinkage on the residual error was 5.9%.
[a] Additive IIV on APH_0, BSV is reported as a standard deviation in % APH units.
[b] Exponential IIV on IC_{50}, BSV is reported as % coefficient of variation.
Abbreviations: APH = alternative pathway hemolysis; APH_0 = baseline APH; BSV = between subject variability; IC_{50} = danicopan concentration that produces half of maximum APH inhibition; IIV = interindividual variability; I_{max} = minimum APH due to inhibition by danicopan; RSE = relative standard error
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 20

Figure 48: APH 最終モデルの Goodness-of-Fit プロット（ALXN2040-PNH-301 試験）



Note: Black line is line of unity. Gray solid line is a locally estimated scatterplot smoothing line.
Abbreviations: APH = alternative pathway hemolysis; CWRES = conditional weighted residuals
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 16

Figure 49: APH 最終モデルでの pcVPC（ALXN2040-PNH-301 試験）



Note: Grey dots are individual prediction-corrected values. Yellow dashed lines represent the 5th, 50th (median) and 95th percentiles of the observed APH over the range of danicopan concentrations. Solid blue lines represent the 5th, 50th (median) and 95th percentiles of the predictions from 1000 simulations.
Abbreviations: APH = alternative pathway hemolysis; Conc = danicopan concentration; pcVPC = prediction-corrected visual predictive check
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 17

APH 最終モデルにより推定された PNH 患者でのダニコパンによる APH 阻害作用の IC_{50} 及び 90%阻害するダニコパン濃度（IC_{90}）を Table 89 に示す。

Table 89: PNH 患者でのダニコパンによる APH 阻害作用の IC_{50} 及び IC_{90} の推定値（ALXN2040-PNH-301 試験）

Population	Baseline APH	IC_{50} (ng/mL)	IC_{90} (ng/mL)
PNH	29.1	12.0	108

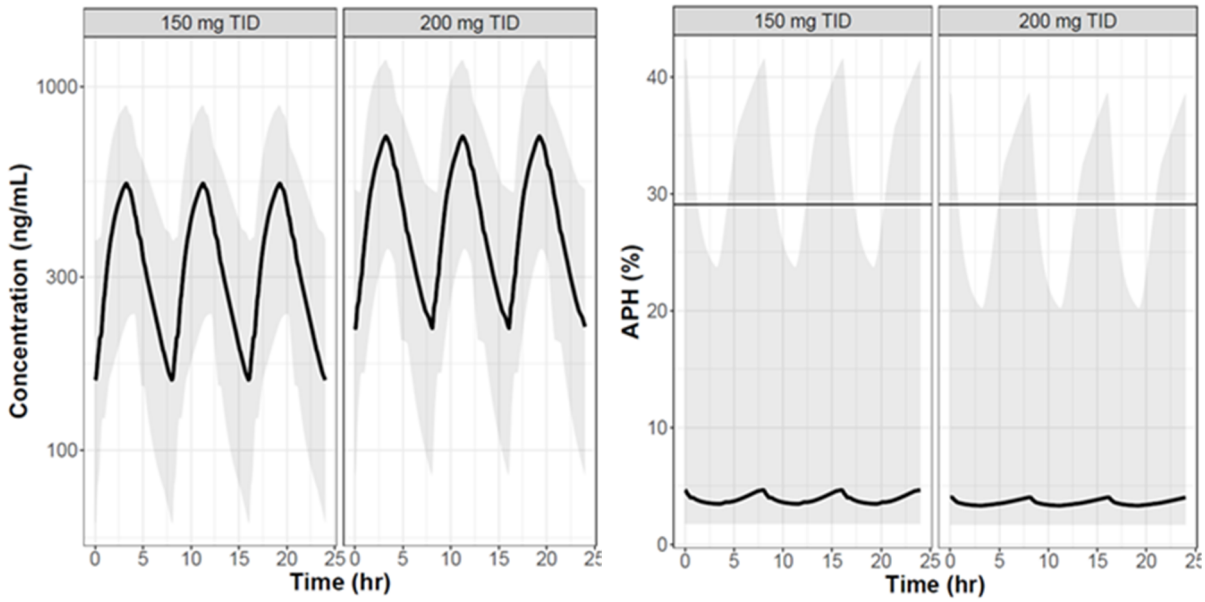
Abbreviations: APH = alternative pathway hemolysis; IC_{50} = danicopan concentration that produces half maximal APH inhibition; IC_{90} = danicopan concentration that produces 90% of maximal APH inhibition; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 21

3.4.3.5 PK/PD モデルによる APH のシミュレーション

ダニコパン 150 mg tid 及び 200 mg tid の投与レジメンでの PK 及び APH のプロファイルのシミュレーションを Figure 50 に示す。ALXN2040-PNH-301 試験の PNH 患者で、ダニコパン錠剤の投与を受けている患者についてのシミュレーションを実施した。PK、並びに APH に関するモデルのベースラインの体重、性別及び東アジアの患者を含めた共変量を ALXN2040-PNH-301 試験の患者集団からサンプリングした。PK 及び APH に関するモデルのポストホックパラメータを IIV のシミュレーションに用いた。共変量、並びに PK 及び APH に関するモデルのポストホックパラメータをリサンプリングして計 1000 名分の患者のシミュレーションデータを生成し、予測値の 95% CI を算出した。

PNH 患者の定常状態での PK 及び APH の予測値を Table 90 に示す。ダニコパン 150 mg tid 投与では、定常状態でのダニコパンの C_{trough} での APH の阻害作用は 77.5%であった。ダニコパン 200 mg tid 投与では、定常状態の C_{trough} での APH の阻害作用は 79.9%で、わずかに高値を示した。APH 阻害は、ダニコパン 150 mg tid 及び 200 mg tid の両投与レジメンで同様に高いレベルに達した。APH 阻害の中央値は、ダニコパン 150 mg tid 及び 200 mg tid の両投与レジメンでの曝露量の範囲にわたり、プラトーに達している傾向が認められた。

Figure 50: ダニコパンを 150 mg tid 及び 200 mg tid で投与したときの定常状態での PK 及び APH のシミュレーション（ALXN2040-PNH-301 試験）



Note: Black lines are median and gray area are 2.5th to 97.5th percentile of 1000 simulated participants at steady state. Solid horizontal line in the right panel indicate median baseline APH estimated.
Abbreviations: APH = alternative pathway activity by hemolysis assay; hr = hour(s); PK = pharmacokinetics; TID/tid = 3 times daily
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 18

Table 90: ダニコパンを 150 mg tid 及び 200 mg tid で投与したときの定常状態での PK 及び APH のパラメータ予測値（ALXN2040-PNH-301 試験）

Dose	PK			APH		
	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{trough,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{24h,ss}$ (ng × h/mL)	APH at Trough (%)	% Inhibition from Baseline at Trough	% Average Inhibition from Baselilne
150 mg tid	556.0 [237.5, 888.3]	154.9 [63.2, 352.3]	8055.1 [4033.1, 12885.8]	4.7 [1.8, 41.5]	77.5 [8.9, 100]	80.4 [16.8, 100]
200 mg tid	718.6 [316.6, 1222.3]	216.8 [84.3, 469.7]	10904.6 [5377.5, 17181.1]	4.0 [1.7, 38.6]	79.9 [19.9, 100]	81.9 [22.4, 100]

Notes: PK and APH values are reported as median [2.5th, 97.5th percentile] of 1000 simulated participants at steady state.
Abbreviations: APH = alternative pathway hemolysis; $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosing interval at steady state; PK = pharmacokinetics; tid = 3 times daily
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 22

3.4.4 ER 解析の結果

3.4.4.1 有効性に関する ER 解析

ALXN2040-PNH-301 試験の TP1 の有効性データセットに含まれる 63 名の患者のうち、42 名の

患者に対して、12 週間の二重盲検期間中にダニコパンを投与した。ダニコパン投与に割り付けた 42 名のうち総計 8 名の患者では、Week 6 以降の用量を 200 mg tid に増量した。ダニコパンを投与した患者の定常状態（Week 12）での曝露量を Table 91 に示す。

Table 91: 有効性解析対象集団での Week 12 までの曝露量の要約（ALXN2040-PNH-301 試験）

Category Statistic	Week 12 Dose		Overall (N = 42)
	150 mg tid (N = 34)	200 mg tid (N = 8)	
Body weight (kg)			
Mean (SD) Median [min, max]	71.3 (13.1) 71.8 [49.1, 104]	83.2 (26.4) 77.0 [55.4, 143]	73.6 (16.7) 74.0 [49.1, 143]
Female, n (%)	18 (52.9)	5 (62.5)	23 (54.8)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)			
Mean (SD) Median [min, max]	588 (157) 542 [327, 945]	724 (147) 710 [552, 1020]	614 (163) 574 [327, 1020]
$C_{trough,ss}$ (ng/mL)			
Mean (SD) Median [min, max]	166 (67.5) 151 [58.5, 359]	256 (149) 190 [85.4, 486]	183 (93.4) 165 [58.5, 486]
$AUC_{24h,ss}$ (ng × h/mL)			
Mean (SD) Median [min, max]	8660 (2390) 7910 [5230, 14100]	11200 (3090) 10600 [7370, 17900]	9140 (2700) 9140 [5230, 17900]

Note: Values are counts and the percent of participants in the treatment group.
Abbreviations: $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosing interval at steady state; max = maximum; min = minimum; N= number of participants; SD = standard deviation; tid = 3 times daily
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 25

3.4.4.1.1 有効性／PD のエンドポイント

有効性に関する ER 解析は、主要有効性評価項目について実施した。

- 12 週間の二重盲検期間（TP1）中に、C5 阻害薬基礎療法を受け、ダニコパン又はプラセボを投与した患者での Week 12 の Hgb 濃度のベースラインからの変化量

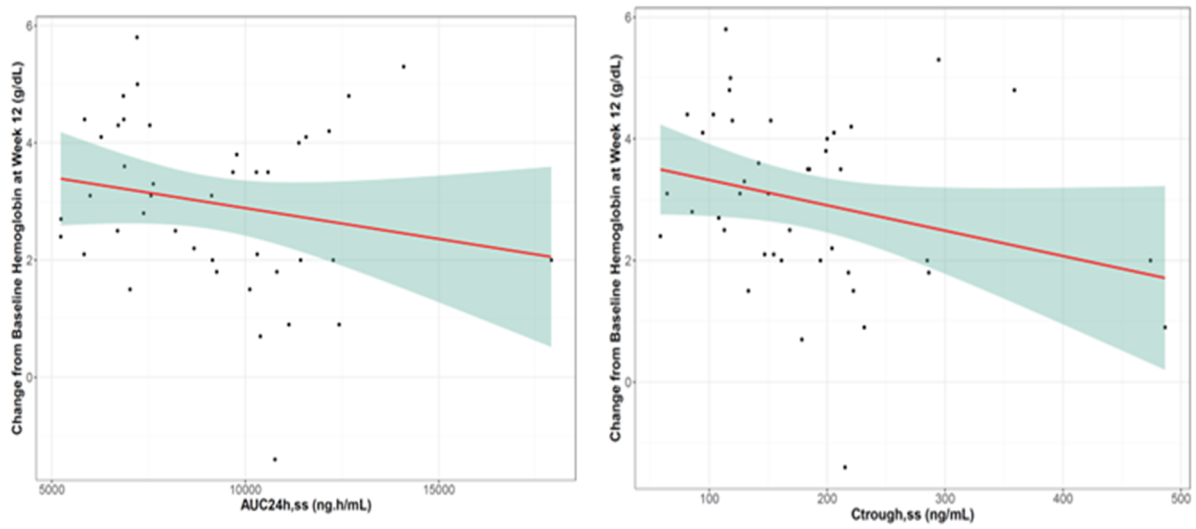
有効性に関する ER 解析は、次に示す副次的有効性評価項目についても実施した。

- 輸血非依存下で、Week 12 の Hgb 濃度が 2 g/dL 以上高値となった患者の割合、二値のエンドポイント（yes/no）で解析
- 12 週間の二重盲検期間（TP1）中に、輸血回避した患者の割合
- 12 週間の二重盲検期間（TP1）中に、C5 阻害薬基礎療法を受け、ダニコパン又はプラセボを投与した患者での Week 12 での LDH 濃度のベースラインからの変化量

3.4.4.1.2 Week 12 のヘモグロビン（Hgb）濃度のベースラインからの変化量

Week 12 での Hgb 濃度のベースラインからの変化量とダニコパンの曝露量との間の関係性について線形回帰モデルで解析した（Figure 51）。ダニコパンの曝露量が高値であるほど Hgb 濃度の変化量は低値になるという弱い負の関係を示す傾向であったが、傾きの p 値は 0.05 を超え、傾き 0 と有意な差はなかった（Table 92）。この解析では、Week 12 での Hgb 濃度のベースラインからの変化量とダニコパンの曝露量との間に有意な関係性は認められなかった。ダニコパンの曝露量及び Hgb 濃度の詳細は M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Appendix 9.3.1 及び Appendix 9.3.2 に記載されている。

Figure 51: Week 12 での Hgb 濃度のベースラインからの変化量及びダニコパンの曝露量との関係性（ALXN2040-PNH-301 試験）



Note: Red line is a linear regression; shaded region is the 95% confidence interval for the regression line.
Abbreviations: $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosing interval at steady state; Hgb = hemoglobin
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 19

Table 92: Week 12 での Hgb 濃度のベースラインからの変化のパラメータ値（ALXN2040-PNH-301 試験）

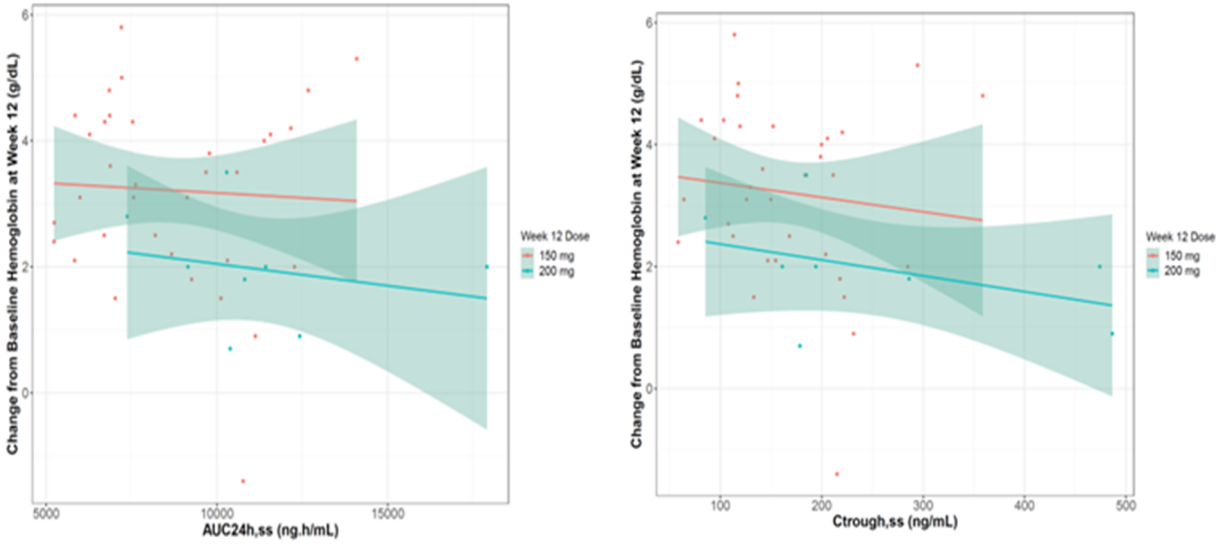
Exposure Metric	Parameter	Estimate	SE	P-value
$AUC_{24h,ss}$ (ng × h/mL)	Intercept	3.94	0.791	1.28×10^{-5}
	Slope	-1.05×10^{-4}	8.31×10^{-5}	0.213
$C_{trough,ss}$ (ng/mL)	Intercept	3.74	0.483	1.81×10^{-9}
	Slope	-0.00417	0.00236	0.0847

Abbreviations: $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosing interval at steady state; Hgb = hemoglobin; SE = standard error
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 26

Week 12 での Hgb 濃度のベースラインからの変化量とダニコパンの曝露量との間の関係性について、Week 12 の評価前の用量で層別化し、更に探索した（Figure 52）。200 mg tid 投与に増量し、その用量で定常状態に到達した患者ではより高値の曝露量となるが、そのような患者では、ベースラインからの Hgb 濃度の増加が小さい傾向が認められた。これは十分な Hgb 濃度の増加が得られていない患者を選択して増量している可能性がある。Week 12 の評価前の用量が切片に及ぼす影響が、$AUC_{24h,ss}$ では p=0.0589、また $C_{trough,ss}$ では p=0.0870 となり、統計学的に有意な差に近づいていくことが、2 用量間に差があることを支持している（Table 93）。Week 12 の評価前の用量で層別化すると、回帰直線はほぼ平坦となり、傾き 0 と有意な差はなく、Week 12 での Hgb 濃度のベースラインからの変化量とダニコパンの曝露量との間には有意な関係性がないことが示唆された。

Week 12 の評価前の 4 週間以内の期間に輸血を受けた 11 名（ダニコパンコホートの 4 名及びプラセボコホートの 7 名）を除外したサブセットで実施した感度分析でも同様の結果であった（M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Appendix 9.3.3 Figure 43）。

Figure 52: Week 12 の評価前の用量で層別化した Week 12 の Hgb 濃度のベースラインからの変化量とダニコパン曝露量との関係性（ALXN2040-PNH-301 試験）



Note: Red line is a linear regression; shaded region is the 95% confidence interval for the regression line.
Abbreviations: $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosing interval at steady state; Hgb = hemoglobin
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 20

Table 93: Week 12 の評価前の用量別の Week 12 の Hgb 濃度のベースラインからの変化のパラメータ値（ALXN2040-PNH-301 試験）

Exposure Metric	Parameter	Estimate	SE	P-value
$AUC_{24h,ss}$ (ng × h/mL)	Intercept	7.01	1.76	2.78×10^{-4}
	Slope	-4.14×10^{-5}	8.67×10^{-5}	0.636
	Week 12 Dose[a] on Intercept	-0.0229	0.0118	0.0589
$C_{trough,ss}$ (ng/mL)	Intercept	6.71	1.76	4.66×10^{-4}
	Slope	-0.00249	0.00249	0.324
	Week 12 Dose on Intercept	-0.0205	0.0117	0.0870

[a] Week 12 Dose: the steady-state dose prior to the Week 12 assessment.
Abbreviations: $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state (ie, Week 12); $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosing interval at steady state (ie, Week 12); Hgb = hemoglobin; SE = standard error
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 27

3.4.4.1.3 Week 12 で Hgb 濃度が 2 g/dL 以上増加した患者の割合

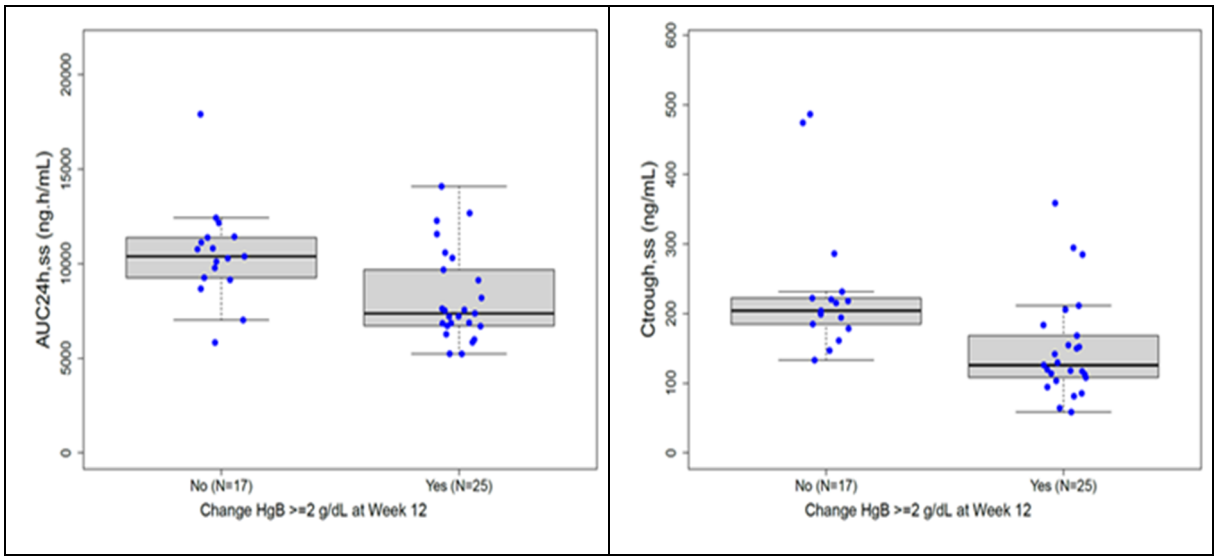
ダニコパン投与コホートでダニコパンの曝露量を Hgb 濃度のベースラインからの変化量（2 g/dL 以上の増加の有無）別にプロットした箱ひげ図を Figure 53 に示す。ダニコパン投与コホートで Week 12 での Hgb 濃度の変化量（2 g/dL 以上の増加の有無）及び Week 12 の評価前の用量で層別化した箱ひげ図を Figure 54 に示す。曝露量の四分位での Week 12 までの Hgb 濃度の変化量（2 g/dL 以上の増加の有無及びその患者数［割合、%］）を、Week 12 の評価前の用量で層別化し、Table 94 に示す。

ダニコパン投与患者で、Hgb 濃度の 2 g/dL 以上の増加を達成した患者の曝露量の方が、Hgb 濃度の 2 g/dL 以上の増加を達成しなかった患者よりも低値であった（Figure 53）。これは、Hgb 濃度の増加が十分ではない患者を選択して増量したためである可能性が高い。実際、Week 12 前に 200 mg に増量され、そして Week 12 の評価を完了した 8 名の患者のうち、7 名には Hgb 濃度の 2 g/dL を超える増加は認められなかった（Table 94）。Week 12 の評価前の用量で層別化後、150 mg

の用量で定常状態になった患者では、Hgb 濃度の 2 g/dL 以上の増加を達成した患者及び達成しなかった患者の間の $AUC_{24h,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は同様であった（Figure 54）。

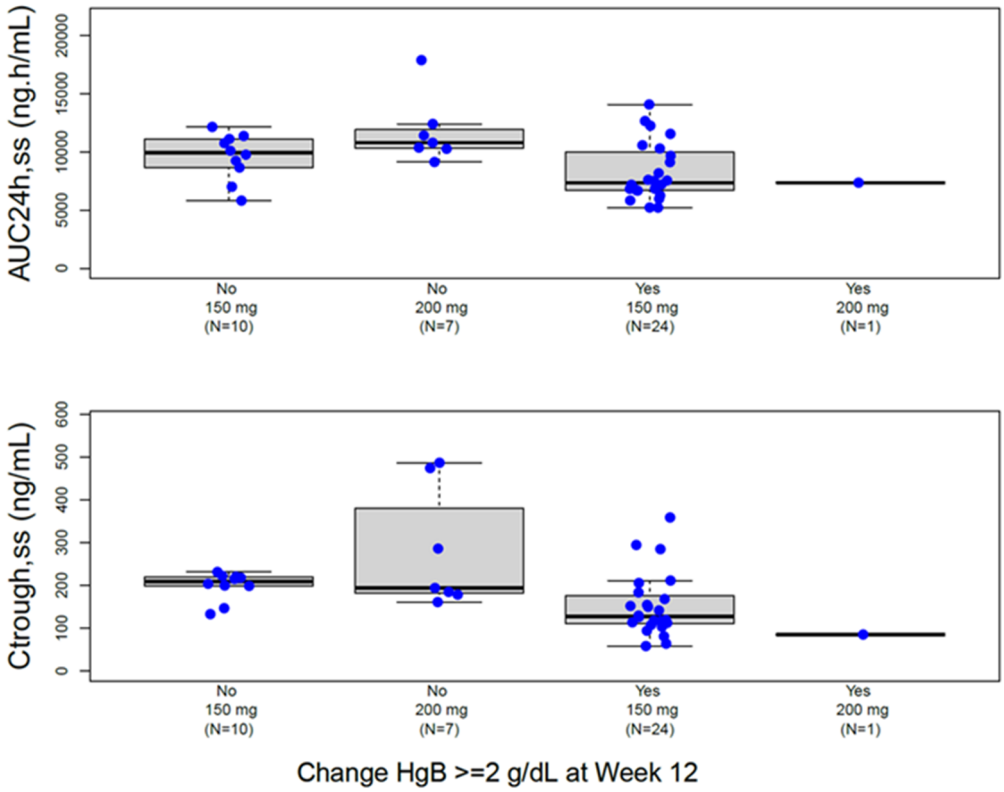
以上の結果から、Hgb 濃度が 2 g/dL を超えた増加のエンドポイントについて明らかな ER の関係性は認められなかった。用量別／四分位別での患者数が少ないため、さらなる評価は困難である。

Figure 53: Hgb 濃度の変化量（2 g/dL 以上の増加の有無）別のダニコパン曝露量の箱ひげ図（ALXN2040-PNH-301 試験）



Note: Blue circles represent individual observations.
Abbreviations: $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosing interval at steady state; Hgb = hemoglobin
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 21

Figure 54: Hgb 濃度の変化量（2 g/dL 以上の増加の有無）別及び Week 12 評価前の用量別にしたダニコパン曝露量の箱ひげ図（ALXN2040-PNH-301 試験）



Note: Blue circles represent individual observations.
Abbreviations: $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosing interval at steady state; Hgb = hemoglobin; N = number of participants
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 22

Table 94: ダニコパン曝露量の四分位別での Week 12 までに Hgb 濃度が 2 g/dL 以上増加した患者数（割合）（ALXN2040-PNH-301 試験）

	Placebo	$AUC_{24h,ss}$ Quartile			
		Q1 (5320 - 6880 ng × h/mL)	Q2 (7020 – 9130 ng × h/mL)	Q3 (9150 – 10800 ng × h/mL)	Q4 (10800 – 17900 ng × h/mL)
All Participants					
N	21	11	10	10	11
No	21 (100%)	1 (9.1%)	2 (20.0%)	7 (70.0%)	7 (63.6%)
Yes	0 (0%)	10 (90.9%)	8 (80.0%)	3 (30.0%)	4 (36.4%)
Week 12 dose = 150 mg					
N	NA	11	9	7	7
No	NA	1 (9.1%)	2 (22.2%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)
Yes	NA	10 (90.9%)	7 (77.8%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)
Week 12 dose = 200 mg					
N	NA	0	1	3	4
No	NA	0	0 (0%)	3 (100%)	4 (100%)
Yes	NA	0	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

Note: Values are count (%).
Abbreviations: $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state; Hgb = hemoglobin; N = number of participants; NA = not applicable; Q = quartile
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 28

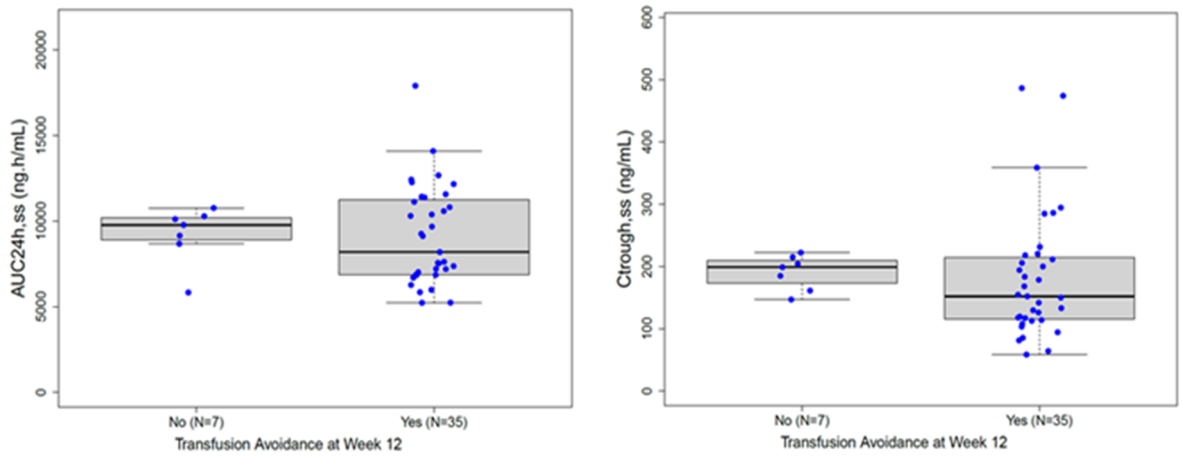
3.4.4.1.4 Week 12 での輸血回避

ダニコパン投与コホートで、輸血回避の有無で層別化したダニコパン曝露量の箱ひげ図を

Figure 55 に示す。輸血回避の有無のグループ間での曝露量のプロットは大部分がオーバーラップしており、2 グループ間に曝露量の差は認められなかった。曝露量の四分位別及び Week 12 の評価前の用量で層別化し、輸血回避の結果を Table 95 に示す。用量で層別化しても輸血回避に関しては明らかな ER の関係性は認められなかった。ダニコパンの曝露量が第 1 四分位の範囲（最も低い四分位の範囲）の患者では、輸血回避有りの患者の割合は高値（90%超）であった（Table 95）。

以上の結果から、輸血回避とダニコパン曝露量の間に関係性は認められなかったが、これは特に 200 mg tid に増量した患者数が少ないためと考えられる。

Figure 55: 輸血回避の有無で層別化したダニコパン曝露量の箱ひげ図（ALXN2040-PNH-301 試験）



Note: “No” means transfusion was not avoided while “Yes” means that transfusion was avoided. Blue circles represent individual observations.
Abbreviations: $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosing interval at steady state
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Figure 23

Table 95: ダニコパン曝露量の四分位別及び Week 12 の評価前の用量別での輸血回避の結果（ALXN2040-PNH-301 試験）

Group Transfusion Avoidance Category	Placebo	$AUC_{24h,ss}$ Quartile			
		Q1 (5320 - 6880 ng × h/mL)	Q2 (7020 – 9130 ng × h/mL)	Q3 (9150 – 10800 ng × h/mL)	Q4 (10800 – 17900 ng × h/mL)
All Participants					
N	21	11	10	10	11
No, n (%)	13 (61.9)	1 (9.1)	1 (10.0)	5 (50.0)	0
Yes, n (%)	8 (38.1)	10 (90.9)	9 (90.0)	5 (50.0)	11 (100)
Week 12 dose = 150 mg					
N	NA	11	9	7	7
No, n (%)	NA	1 (9.1)	1 (11.1)	3 (42.9)	0
Yes, n (%)	NA	10 (90.9)	8 (88.9)	4 (57.1)	7 (100)
Week 12 dose = 200 mg					
N	NA	0	1	3	4
No, n (%)	NA	0	0	2 (66.7)	0
Yes, n (%)	NA	0	1 (100)	1 (33.3)	4 (100)

Note: “No” means transfusion was not avoided while “Yes” means that transfusion was avoided.
Abbreviations: $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state; N = number of participants; NA = not applicable; Q = quartile
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 29

3.4.4.1.5 Week 12 での LDH 濃度のベースラインからの変化量

ダニコパン曝露量の四分位別の Week 12 での LDH 濃度のベースラインからの変化量は M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Appendix 9.3.1 Table 48 に記載されている。探索的なプロットでは、Week 12 での LDH 濃度はベースラインから顕著な変化を示さず、ダニコパンの $AUC_{24h,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の範囲にわたり平坦であった（M5.3.3.5-2 項 PMX-0038 Appendix 9.3.2 Figure 50）。想定されたように、ベースラインの LDH 濃度は、C5 阻害剤であるラブリズマブ又はエクリズマブの治療によって、既に十分に抑制されていた。ダニコパンを追加投与しても、Week 12 での LDH 濃度には、ベースラインからのさらなる低下は認められなかった。

3.4.4.2 安全性に関する ER 解析

安全性に関する ER 解析に含めた安全性エンドポイントは、第 3 相試験である ALXN2040-PNH-301 試験の二重盲検期間（TP1）に、ダニコパン又はプラセボを投与した PNH 患者での以下に示す有害事象である。

- 肝酵素上昇：肝機能検査の高位語、並びに肝細胞障害及び肝炎他に分類されないの高位語に含まれる事象で、グレード 3 以上のものと定義
- 髄膜炎菌感染：ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語である髄膜炎菌性菌血症、髄膜炎菌性髄膜炎、髄膜炎菌感染、髄膜炎菌性敗血症、髄膜炎菌性心臓炎、髄膜炎菌性脳炎、髄膜炎菌性心内膜炎、髄膜炎菌性心筋炎、髄膜炎菌性視神経炎及び髄膜炎菌性心膜炎と定義
- 関節痛、下痢、頭痛、高血圧、悪心、発熱及び嘔吐を含め、5%以上の割合で多く発現する、関心のある他の有害事象及びすべての重篤な有害事象

ダニコパン及びプラセボ投与コホートで、5%を超えて発現した投与下の有害事象、肝酵素の臨床検査値の上昇及び髄膜炎菌感染をコホート別に Table 96 に示す。髄膜炎菌感染を発症した患者はいなかった。全体で最も多く発現した有害事象は、肝酵素上昇（11%）及び下痢（9.6%）であった。プラセボ投与コホートと比較して、ダニコパン投与コホートでは、頭痛、発熱及び嘔吐の発現割合は高値を示した。一方、プラセボコホートでは下痢の発現割合が、ダニコパンコホートと比較して高値を示した。

$AUC_{24h,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の四分位別の 5%以上の患者で発現した有害事象をそれぞれ Table 97 及び Table 98 に示す。ダニコパンの曝露量 0 を表すものとして、プラセボ投与コホートを示した。概して、有害事象の発現割合とダニコパンの曝露量との間に、明らかな関係性は認められなかった。プラセボ投与コホートでは 1 名の患者が高血圧を発現したのと比較して、ダニコパン投与コホートでは曝露量が第 4 四分位に属する 3 名が高血圧を発現したが、発現数が少ないため結論付けることはできなかった。

Table 96: ダニコパン及びプラセボ投与コホート別の有害事象（ALXN2040-PNH-301 試験）

TEAEs	有害事象	Danicopan (N = 49) n (%)	Placebo (N = 24) n (%)	Overall (N = 73) n (%)
Any SAE	重篤な有害事象	2 (4.1)	1 (4.2)	3 (4.1)
Arthralgia	関節痛	4 (8.2)	2 (8.3)	6 (8.2)
Diarrhoea	下痢	4 (8.2)	3 (12.5)	7 (9.6)
Headache	頭痛	5 (10.2)	1 (4.2)	6 (8.2)

TEAEs	有害事象	Danicopan (N = 49) n (%)	Placebo (N = 24) n (%)	Overall (N = 73) n (%)
Hypertension	高血圧	3 (6.1)	1 (4.2)	4 (5.5)
Elevated liver enzymes	肝酵素上昇	6 (12.2)	2 (8.3)	8 (11.0)
Meningococcal infection	髄膜炎菌感染	0	0	0
Nausea	悪心	4 (8.2)	2 (8.3)	6 (8.2)
Pyrexia	発熱	3 (6.1)	0	3 (4.1)
Vomiting	嘔吐	3 (6.1)	0	3 (4.1)

Note: Included are TEAEs with incidences > 5%, elevated liver enzymes, and meningococcal infections in the treatment cohort.
Abbreviations: N= number of participants; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 32

Table 97: $AUC_{24h,ss}$ の四分位別の 5%以上の患者で発現した有害事象（ALXN2040-PNH-301 試験）

TEAE	有害事象	Placebo (N = 24)	$AUC_{24h,ss}$ Quartile			
			Q1 (3305 – 6876 ng × h/mL) (N = 13)	Q2 (7021 – 9150 ng × h/mL) (N = 12)	Q3 (9250 – 11125 ng × h/mL) (N = 12)	Q4 (11249 – 17906 ng × h/mL) (N = 12)
		n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]
Any SAE	重篤な有害事象	1 (4.2) [-3.8, 12.2]	0 [0, 0]	2 (16.7) [-4.4, 37.8]	0 [0, 0]	0 [0, 0]
Arthralgia	関節痛	2 (8.3) [-2.7, 19.4]	0 [0, 0]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]	2 (16.7) [-4.4, 37.8]	1 (8.3) [-7.3, 24]
Diarrhoea	下痢	3 (12.5) [-0.7, 25.7]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	3 (25.0) [0.5, 49.5]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]
Headache	頭痛	1 (4.2) [-3.8, 12.2]	1 (7.7) [-6.8, 22.2]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]	2 (16.7) [-4.4, 37.8]
Hypertension	高血圧	1 (4.2) [-3.8%, 12.2]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	3 (25.0) [0.5, 49.5]
Elevated liver enzymes	肝酵素上昇	2 (8.3) [-2.7, 19.4]	1 (7.7) [-6.8, 22.2]	2 (16.7) [-4.4, 37.8]	2 (16.7) [-4.4, 37.8]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]
Meningococcal infection	髄膜炎菌感染	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]
Nausea	悪心	2 (8.3) [-2.7, 19.4]	0 [0, 0]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]	2 (16.7) [-4.4, 37.8]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]
Pyrexia	発熱	0 [0, 0]	1 (7.7) [-6.8, 22.2]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]	0 [0, 0]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]
Vomiting	嘔吐	0 [0, 0]	0 [0, 0]	2 (16.7) [-4.4, 37.8]	0 [0, 0]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]

Note: TEAEs include those that occurred in ≥ 5% of participants as well as the prespecified TEAEs of meningococcal infection and elevated liver enzymes, and SAEs.
Abbreviations: $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve during a 24-hour period at steady state; CI = confidence interval; N = number of participants; Q = quartile; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 33

Table 98: $C_{max,ss}$ の四分位別の 5%以上の患者で発現した有害事象（ALXN2040-PNH-301 試験）

TEAE	有害事象	Placebo (N = 24)	$C_{max,ss}$ Quartile			
			Q1 (151 – 478 ng/mL) (N = 13)	Q2 (490 – 557 ng/mL) (N = 12)	Q3 (595 – 747 ng/mL) (N = 12)	Q4 (748 – 1017 ng/mL) (N = 12)
		n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]
Any SAE	重篤な有害	1 (4.2) [-3.8, 12.2]	1 (7.7) [-6.8, 22.2]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]

TEAE	有害事象	Placebo (N = 24)	$C_{max,ss}$ Quartile			
			Q1 (151 – 478 ng/mL) (N = 13)	Q2 (490 – 557 ng/mL) (N = 12)	Q3 (595 – 747 ng/mL) (N = 12)	Q4 (748 – 1017 ng/mL) (N = 12)
		n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]
	事象					
Arthralgia	関節痛	2 (8.3) [-2.7, 19.4]	1 (7.7) [-6.8, 22.2]	0 [0, 0]	2 (16.7) [-4.4, 37.8]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]
Diarrhoea	下痢	3 (12.5) [-0.7, 25.7]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	3 (25.0) [0.5, 49.5]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]
Headache	頭痛	1 (4.2) [-3.8, 12.2]	2 (15.4) [-4.2, 35.0]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]
Hypertension	高血圧	1 (4.2) [-3.8, 12.2]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	3 (25.0) [0.5, 49.5]
Elevated liver enzymes	肝酵素上昇	2 (8.3%) [-2.7, 19.4%]	1 (7.7) [-6.8, 22.2]	2 (16.7) [-4.4, 37.8]	3 (25.0) [0.5, 49.5]	0 [0, 0]
Meningococcal infection	髄膜炎菌感染	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]
Nausea	悪心	2 (8.3) [-2.7, 19.4]	0 [0, 0]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]	2 (16.7) [-4.4, 37.8]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]
Pyrexia	発熱	0 [0, 0]	1 (7.7) [-6.8, 22.2]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]	0 [0, 0]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]
Vomiting	嘔吐	0 [0, 0]	0 [0, 0]	2 (16.7) [-4.4, 37.8]	0 [0, 0]	1 (8.3) [-7.3, 24.0]

Note: Values are counts (%) [95% confidence interval]. TEAEs include those that occurred in ≥ 5% of participants as well as the prespecified TEAEs of meningococcal infection and elevated liver enzymes, and SAEs.
Abbreviations: CI = confidence interval; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; N = number of participants; Q = quartile; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038 Table 34

3.4.4.3 ER 解析の要約

有効性：

- 全体として、有効性に関する明らかな ER の関係性は認められず、ALXN2040-PNH-301 試験でのダニコパンの曝露量の範囲にわたり、有効性のエンドポイントはプラトーに達していることが示唆された。ダニコパンを投与した患者では、Hgb 濃度のベースラインからの変化量とダニコパンの曝露量との間に有意な関係性は認められなかった。ER の関係性が認められなかったため、さらなる共変量解析は実施しなかった。ダニコパンを 200 mg tid に増量して曝露量がより高値となる患者では、ベースラインからの Hgb 濃度の増加がより小さい患者である傾向を示した。
- 同様に、2 g/dL を超える Hgb 濃度の増加の有無を指標とした、Hgb 濃度の改善を示した患者の曝露量は、Hgb 濃度の改善を示さなかった患者と比較して、より低値であった。これは、Hgb 濃度が改善しない患者の用量を選択的に増量したことと関係している可能性が高い。実際、Week 12 で 200 mg tid に増量されており、Week 12 の評価を完了した 8 名の患者のうち、7 名の患者は Hgb 濃度の 2 g/dL 以上の増加を達成しなかった。一方、150 mg tid 投与の患者において、Hgb 濃度の改善を示した患者と示さなかった患者の $AUC24_{h,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は同様であった。用量で層別化しても明らかな ER の関係性は認められなかった。
- 用量で層別化しても輸血回避に関する明らかな ER の関係性は認められなかった。曝露量の第 1 四分位に属する患者では、90%を超える患者が輸血回避有りとなったことから、ALXN2040-PNH-301 試験で認められたダニコパン曝露量の範囲にわたり、有効

性がプラトーであることが示された。

- LDH 濃度のベースラインからの変化量についても、ダニコパン曝露量の増加に伴い、さらなる低下を示す傾向はなかった。
- 有効性エンドポイントとダニコパン曝露量との間に関係性が認められなかった理由として、本試験の患者数が限られていたこと、特に Week 12 の評価前に 200 mg tid に増量した患者数が比較的少なかったことが考えられる。さらに、150 mg tid のダニコパン投与に反応しなかった患者が 200 mg tid に増量したため、選択バイアスが生じ、2 用量間で薬物反応を直接比較することは不可能となったと考えられる。

安全性：

ER 解析で評価した安全性エンドポイントに関して、臨床的に意味のある ER の関係性は認められなかった。

3.5 内因性及び外因性要因の影響

3.5.1 腎機能障害の影響

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。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。

3.5.2 肝機能障害の影響

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。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。

3.5.3 年齢、体重又は性別の影響

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。また、母集団 PK 解析の結果から、体重及び性別による曝露量の差は臨床的に意味のないものと考えられた。したがって、ダニコパンは年齢、体重又は性別による用量調節を必要としないと考えられる。

3.5.4 民族の影響

日本人健康被験者対象の ALXN2040-HV-101 試験において、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。

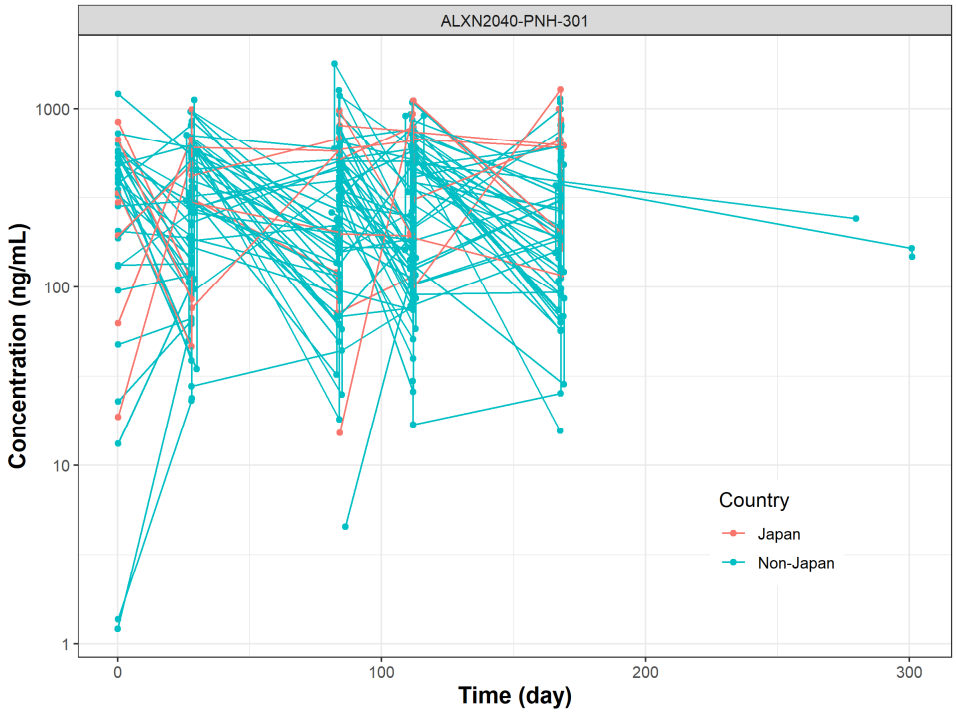
日本人 PNH 患者及び外国人 PNH 患者を対象とした ALXN2040-PNH-301 試験で得られた日本

人及び外国人患者の初回投与後からのダニコパンの血漿中濃度の個別推移を Figure 56 に、各回投与後からのダニコパンの血漿中濃度の個別推移を Figure 57 に示す。

各回投与前の血漿中濃度の平均値は、外国人集団及び全体集団に比べて、日本人集団で高い傾向が認められたが（2.6.4.2.1 項参照）、日本人集団のダニコパンの血漿中濃度の個別推移は外国人集団の個別推移の分布の範囲内であった。

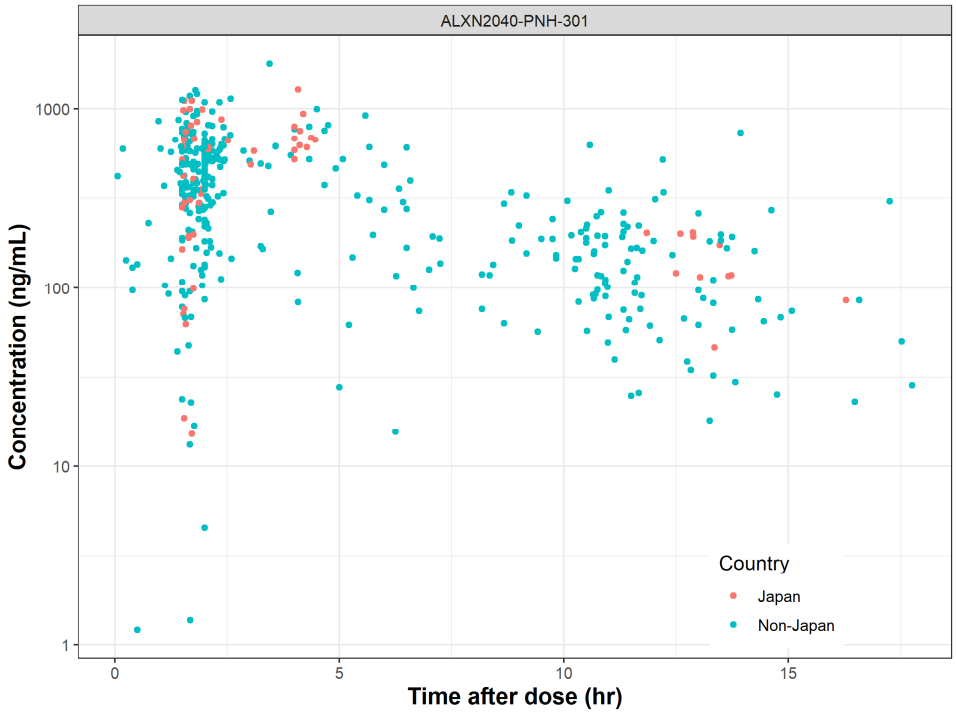
以上の結果から、ダニコパンの PK について、日本人と外国人との間に臨床的に意味のある差はないと考えられる。

Figure 56: **日本人及び外国人患者の初回投与後からのダニコパンの血漿中濃度の個別推移（ALXN2040-PNH-301 試験）**



Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038.01 Addendum 1 Figure 1

Figure 57: 日本人及び外国人の各回投与後からのダニコパンの血漿中濃度の個別推移（ALXN2040-PNH-301 試験）



Source: Pop-PK/PD Report PMX-0038.01 Addendum 1 Figure 2

3.5.5 食事の影響

ACH471-016 試験の結果から（M2.7.1 参照）、ダニコパンを食後に投与したときの C_{max} は、空腹時に投与したときと比べて約 93%増加した。食後に投与したときの AUC の増加は C_{max} の増加に比べて小さく、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、空腹時に投与したときと比べて、それぞれ約 26%及び約 25%増加した。T_{max} の中央値は食後投与で約 3.0 時間後、空腹時投与で約 2.5 時間後であり、同様であった。$t_{1/2}$ の平均値は食後投与で約 7.2 時間、空腹時投与で約 8.8 時間であり、同様であった。

母集団 PK 解析の結果から、空腹時投与と比較して、標準食摂取後及び高脂肪食摂取後投与では、ダニコパンの BA はそれぞれ約 15%及び約 28%高値を示した。標準食摂取後投与と比較して、高脂肪食摂取後投与では、ダニコパンの BA は 10%高値を示した。

以上の結果から、ダニコパンを食後投与したときの C_{max} 及び AUC は、空腹時に比べて増加するものの、個体間のばらつきを考慮すると臨床的に意味のある差異ではないと考えられた。したがって、ダニコパンは食事に関する条件を設けることなく投与可能であると考えられる。

3.5.6 併用薬の影響：薬物相互作用

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 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-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、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。

臨床薬理試験の結果から、ダニコパンは、P-gp（フェキソフェナジン、タクロリムス）の阻害薬であることが示唆され、P-gp の基質となる薬剤との併用によりこれら薬剤の血中濃度が増加す

る可能性がある。一方で、ダニコパンは、CYP3A（ミダゾラム、シクロスポリン）の弱い阻害薬であることが示唆されたが、これら基質との併用投与で臨床上問題となる DDI は認められなかった。また、ダニコパンと、UGT（ミコフェノール酸）、CYP2C19（オメプラゾール）、CYP2C9（S-ワルファリン）、CYP1A2（R-ワルファリン）及び CYP2B6（ブプロピオン）の基質との併用投与でも臨床上問題となる DDI は認められなかった。ダニコパンを制酸剤と併用投与してもダニコパンの血漿中濃度に影響は認められなかった。ダニコパンを経口避妊薬と併用投与しても経口避妊薬の血漿中濃度に臨床上問題となる影響は認められなかった。

母集団 PK 解析の結果から、C5 阻害薬（ラブリズマブ及びエクリズマブ）はダニコパンの PK に有意な影響を及ぼさないことが示された。

3.6 用量・用法

本薬の申請用法・用量（案）は、「通常、成人には、ラブリズマブ又はエクリズマブとの併用において、ダニコパンとして 1 回 150 mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、患者の状態に応じて 1 回 200 mg を 1 日 3 回まで増量することができる。」と設定した。この申請用法・用量（案）は、検証的試験である ALXN2040-PNH-301 試験の臨床試験成績に基づいている。

以下に ALXN2040-PNH-301 試験の用法・用量及び申請用法・用量（案）の設定根拠を示す。

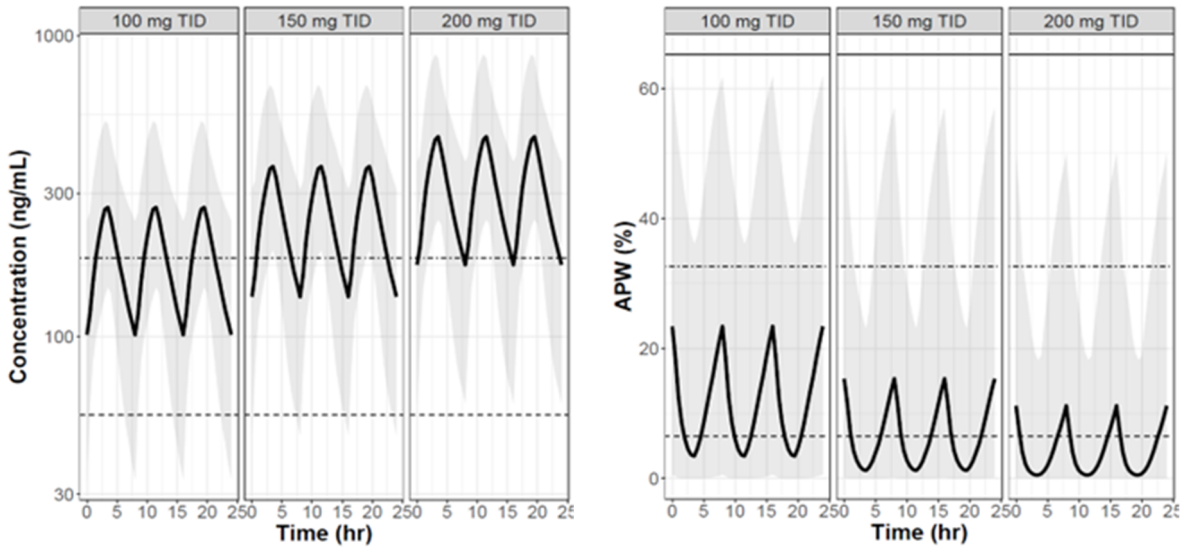
【ALXN2040-PNH-301 試験の用法・用量の設定根拠】

ALXN2040-PNH-301 試験の用法・用量は、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 ACH471-101 試験（ダニコパンの追加投与）、並びに第 1 相及び第 2 相試験の PK/PD データを統合して実施した母集団 PK/PD 解析（M5.3.3.5-1 項 PMX-0025）に基づき設定した。

ACH471-101 試験の開始用法・用量は、100 mg の tid 投与又は 150 mg の tid 投与であり、最大 200 mg の tid 投与まで増量可とした。その結果、主要評価項目である「投与 24 週時点の Hgb 濃度のベースラインからの変化量」の平均値（SD）は 2.39（1.333）g/dL を示し、良好な治療効果が得られた。また、副次評価項目の「投与開始から 24 週間の赤血球成分輸血の単位数及び輸血回数」、「赤血球成分輸血を治験薬投与開始後 24 週間回避できた患者数及びその割合」でも良好な結果が得られた（M2.7.3 参照）。

母集団 PK/PD 解析（M5.3.3.5-1 項 PMX-0025）では、PK 及び AP 活性の母集団 PK/PD モデルを構築し、複数の用法・用量（1 日あたり 200～1000 mg の用量で、qd、bid、tid 及び qid 投与）での PK/PD プロファイルをシミュレートした。本シミュレーション結果から、ダニコパン 150 mg を tid 投与したときの AP 活性は、ダニコパンの C_{trough} で 76.4%阻害され、ダニコパン 200 mg を tid 投与したときの AP 活性は、ダニコパンの C_{trough} で 81.9%阻害されることが示された。ダニコパンを tid 投与したときの定常状態での PK 及び AP 活性のシミュレーション結果を Figure 58 に示す。

Figure 58: ダニコパンを tid 投与したときの定常状態での PK 及び AP 活性のシミュレーション結果（Pop-PK/PD Report PMX-0025）



Note: Black lines are the median and the gray area is the 2.5th to 97.5th percentile of 1000 simulated participants at steady state. Dashed horizonal lines in the PK panels indicate the PK concentrations at IC_{50} (upper line) and IC_{90} (lower line) of APW activity inhibition in participants with PNH. The solid horizonal line in the APW panels indicates mean baseline APW observed in participants with PNH, and the dashed lines indicate 50% and 90% of inhibition.
Abbreviations: AP = alternative pathway; APW = alternative pathway activity by Wieslab assay; hr = hour(s); IC_{50} = danicopan concentration that produces half of maximum APW inhibition; IC_{90} = danicopan concentration that produces 90% of maximal APW inhibition; PK = pharmacokinetics; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; TID/tid = 3 times per day
Source: Pop-PK/PD Report PMX-0025 Figure 20

以上の結果から、ALXN2040-PNH-301 試験の開始用法・用量を 150 mg の tid 投与と設定し、個々の患者の安全性、有効性に応じて最大 200 mg の tid 投与まで増量可とした。なお、当該試験では、治験実施計画書の改訂第 3 版までは「ALT 又は直接ビリルビンのスクリーニング値が正常値上限の 1.5 倍超の患者では、100 mg の tid 投与で開始する」こととしていた。しかし、ダニコパンの臨床試験での安全性、PK/PD、有効性のデータを再検討した結果、100 mg の tid 投与又は 150 mg の tid 投与のいずれの開始用量でも肝機能に対する大きな問題は認められず、開始用量は 150 mg の tid 投与が適切であると判断されたことから、治験実施計画書の改訂第 4 版以降の開始用量はすべて 150 mg の tid 投与とされた。また、この改訂第 4 版の発行時点で 100 mg を tid 投与されていた患者では 150 mg の tid 投与に増量された。

【申請用法・用量（案）の設定根拠】

上述の用法・用量を用いて ALXN2040-PNH-301 試験を実施した結果、日本人を含む PNH 患者に対し、主要評価項目である「投与 12 週時点の Hgb 濃度のベースラインからの変化量」の最小二乗平均値（標準誤差［SE］）はダニコパン群では 2.940（0.2107）g/dL、プラセボ群では 0.496（0.3128）g/dL、群間差の最小二乗平均値（SE）は 2.444（0.3751）g/dL を示し、プラセボ群と比較してダニコパン群で統計学的に有意かつ臨床的に重要な増加（2 g/dL 以上の増加）が認められた（$p < 0.0001$）。当該改善効果は 12 週以降もダニコパンを継続投与することによって投与 24 週時点でも維持されていることが示された。また、主な副次評価項目である「投与 12 週時点のヘモグロビン濃度が輸血なしで 2 g/dL 以上増加した患者の割合」、「投与開始から 12 週間、輸血回避

できた患者の割合」、「投与 12 週時点の FACIT-F score のベースラインからの変化量」、「投与 12 週時点の網状赤血球絶対数のベースラインからの変化量」の 4 項目のすべてでも、プラセボ群と比較してダニコパン群で統計学的に有意な改善効果が認められた。さらに、その他の副次評価項目でもプラセボ群と比較してダニコパン群で顕著な改善効果が示された（M2.7.3 参照）。

開始用法・用量は、ダニコパン群の 57 名のうち 54 名（3 名は 100 mg の tid 投与で開始）で 150 mg の tid 投与であった。57 名のうち 14 名（24.6%）が 12 週間の二重盲検期の間に 200 mg の tid 投与に増量された。また、データカットオフの時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、ダニコパンの投与を受けた 80 名のうち 55 名（68.8%）が 200 mg の tid 投与に増量されていた。この 55 名のうち評価データを有する 54 名における増量時の Hgb 濃度の平均値（SD）は 10.13（1.605）g/dL であり、増量後の 2 週間での Hgb 濃度の変化量の平均値（SD）は 0.40（0.882）g/dL であった。この改善効果は増量時から 12 週間維持された。さらに、増量前と比較して、増量 2 週間後の Hgb 濃度が 0.5 g/dL 以上及び 1.0 g/dL 以上増加した患者の割合は、それぞれ 42.9%（18/42 名）及び 19.0%（8/42 名）であった（M2.7.3 参照）。

本試験でのダニコパンの安全性プロファイルは良好であり、150 mg の tid 投与と 200 mg の tid 投与の間で臨床的に意味のある差異は認められなかった（M2.7.4 参照）。

ALXN2040-PNH-301 試験の PNH 患者のデータを含めた母集団 PK/PD 解析（M5.3.3.5-2 項 PMX-0038）では、第 1 相及び第 2 相試験の PK/PD データを統合して実施した母集団 PK/PD 解析（M5.3.3.5-1 項 PMX-0025）と同様の結果が得られた（Figure 50）。ダニコパン 150 mg を tid 投与したときの AP 活性は、ダニコパンの C_{trough} で 77.5%阻害され、ダニコパン 200 mg を tid 投与したときの AP 活性は、ダニコパンの C_{trough} で 79.9%阻害されることが示された。加えて、有効性及び安全性に関する ER 解析から、この投与レジメンでダニコパンによる AP 活性阻害作用は最大に近く、また、認められたダニコパン曝露量の範囲内で安全性と曝露量に明らかな関係性はないことが示された。

以上の ALXN2040-PNH-301 試験及び母集団 PK/PD 解析の結果を踏まえ、本薬の申請用法・用量（案）を「通常、成人には、ラブリズマブ又はエクリズマブとの併用において、ダニコパンとして 1 回 150 mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、患者の状態に応じて 1 回 200 mg を 1 日 3 回まで増量することができる。」と設定した。

なお、ALXN2040-PNH-301 試験での設定に基づき、本剤の投与を中止する場合は、最低 6 日間かけて減量し、1 回 100 mg を 1 日 3 回 3 日間、その後 1 回 50 mg を 1 日 3 回 3 日間投与することとした。

4　特別な試験

該当資料なし

5　付録

Appendix 1: 試験別及びコホート別の PK パラメータ

Study Number	Danicopan Treatment Group and Dosage Regimen	PK Parameters: Mean (SD), n				Report Status; Location of Study Report (M5)
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ or AUC_{tau} (h × ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	
Studies in healthy participants: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies						
ACH471-001	Cohort 1: Single dose, 200 mg LFC; fasting	1059 (571.1), 6	3082 (866.8), 6	1.50 (1.28, 2.50), 6	9.862 (2.914), 6	Completed CSR; 5.3.3.1
	Cohort 2: Single dose, 600 mg LFC; fasting	2022 (380.2), 6	7082 (1381), 6	1.50 (1.00, 2.50), 6	8.565 (3.494), 6	
	Cohort 3: Single dose, 1200 mg LFC; fasting	3068 (757.2), 6	13160 (2258), 6	2.50 (2.50, 2.50), 6	6.977 (1.323), 6	
	Cohort 4: Single dose, 2400 mg LFC (1 × 1200 mg twice, 12 hours apart); fasting	3142 (793.0), 6[b]	NA	2.50 (1.50, 2.50), 6[b]	7.682 (2.805), 6[c]	
	Cohort 5: Single dose, 1200 mg LFC; fed	4897 (1295), 6	19500 (3397), 6	1.75 (1.50, 4.00), 6	6.803 (1.378), 6	
ACH471-002	Cohort 1: 200 mg (bid, LFC), fasting	D1: 944 (471), D7: 933 (401), D14: 901 (248), 8	D1: 2340 (613), D7: 2340 (654), D14: 2470 (871), 8	D1: 1.50 (1.00, 2.50), D7: 2.25 (1.50, 2.50), D14: 1.25 (1.00, 2.50), 8	7.35 (1.25), 8	Completed CSR; 5.3.3.1
	Cohort 2: 500 mg (bid, LFC), fasting	D1: 1550 (558), D7: 1770 (542), D14: 1870 (547), 7	D1: 4300 (1370), D7: 5390 (982), D14: 5220 (1290), 7	D1: 1.50 (1.00, 2.50), D7: 1.50 (1.00, 2.60), D14: 1.00 (1.00, 2.50), 7	6.27 (0.611), 7	
	Cohort 3: 800 mg (bid, LFC), fasting	D1: 1980 (523), D7: 2570 (648), D14: 3730 (1710), 8	D1: 6830 (1010), D7: 8610 (1080), D14: 10500 (2160), 8	D1: 1.76 (1.00, 3.00), D7: 2.25 (1.00, 3.00), D14: 2.00 (1.50, 2.50), 8	7.81 (5.15), 8	
	Cohort 4:75 mg (tid, LFC), fasting	D1: 615 (234), D7: 569 (233), D14: NA, 8	D1: 1140 (270), D7: 1170 (378), D14: NA, 8	D1: 1.00 (0.50, 1.50), D7: 1.50 (1.02, 2.50), D14: NA, 8	NA, 8	
ALXN2040-HV-101 (Japanese)	Period 1, Treatment A: Single dose, 200 mg (2 × 100 mg tablet); fasting	651.4 (412.00), 9	3059 (1042.3), 9	2.500 (1.00, 6.00), 9	8.989 (5.5946), 9	Completed CSR; 5.3.3.3
	Period 2, Treatment B: Single dose, 200 mg (2 × 100 mg tablet); fed	883.2 (347.76), 9	4201 (849.41), 9	3.000 (2.00, 8.37), 9	6.853 (2.4757), 9	
	Period 3, Treatment C: Single dose, 400 mg (4 × 100 mg tablet); fed	1694 (759.41), 9	8280 (2214.7), 9	4.000 (2.00, 8.10), 9	7.525 (2.8413), 9	

Study Number	Danicopan Treatment Group and Dosage Regimen	PK Parameters: Mean (SD), n				Report Status; Location of Study Report (M5)
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ or AUC_{tau} (h × ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	
Studies in healthy participants: drug-drug interaction studies						
ACH471-010	Treatment A, Period 1: Midazolam 2 mg, D1	(M) 8.027 (21.2)[d], 11	(M) 35.58 (25.0)[d], 11	(M) 1.250 (0.50, 2.00), 11	(M) 4.557 (1.2533), 11	Completed CSR; 5.3.3.4
	Treatment B, Period 2: Danicopan 150 mg, tid (D1 – D4) + midazolam 2 mg, D4	(M) 9.819 (27.9)[d], 11	(M) 43.87 (24.8)[d], 11	(M) 1.000 (0.50, 2.00), 11	(M) 4.816 (1.8792), 11	
	Treatment C, Period 1: Fexofenadine 180 mg, D1	(F) 347.4 (24.7)[d], 12	(F) 1912 (28.9)[d], 11	(F) 2.500 (1.50, 3.50), 12	(F) 11.293 (6.6765), 11	
	Treatment D, Period 2: Danicopan 150 mg, tid (D1 – D6) + fexofenadine 180 mg, D4	(F) 494.3 (28.1)[d], 12	(F) 3048 (28.9)[d], 12	(F) 3.750 (1.50, 4.00), 12	(F) 15.285 (7.8509), 12	
	Treatment E, Period 1: MMF 1 g, D1	(MPA) 16180 (56.2)[d], 12	(MPA) 51700 (23.0)[d], 11	(MPA) 0.750 (0.50, 3.00), 12	(MPA) 13.734 (4.3194), 11	
		(MPAG) 28650 (33.4)[d], 12	(MPAG) 399900 (22.2)[d], 12	(MPAG) 1.500 (0.75, 4.00), 12	(MPAG) 14.600 (2.9338), 12	
	Treatment F, Period 2: Danicopan 150 mg, tid (D1 – D6), MMF 1 g, D4	(MPA) 16020 (33.6)[d], 11	(MPA) 53110 (11.8)[d], 10	(MPA) 0.750 (0.33, 3.00), 11	(MPA) 14.162 (4.0609), 10	
		(MPAG) 24300 (49.1)[d], 11	(MPAG) 361700 (21.3)[d], 11	(MPAG) 1.500 (1.00, 3.00), 11	(MPAG) 15.473 (4.4221), 11	
ACH471-014	Treatment A, Period 1: Cyclosporine 300 mg, D1	(C) 1137 (14.8)[d], 14	(C) 7293 (19.2)[d], 14	(C) 1.999 (1.50, 3.01), 14	(C) 20.306 (5.1114), 14	Completed CSR; 5.3.3.4
	Treatment B, Period 2: Danicopan 200 mg tid (D1 - D7) + cyclosporine 300 mg, D5	(C) 1168 (18.9)[d], 14	(C) 8717 (19.1)[d], 14	(C) 2.257 (1.50, 3.01), 14	(C) 23.721 (3.3189), 14	
	Treatment C, Period 1: Tacrolimus 2 mg, D1	(T) 2.988 (42.6)[d], 28	(T) 55.68 (38.5)[d], 28	(T) 3.998 (1.49, 12.00), 28	(T) 35.072 (8.5150), 28	
	Treatment D, Period 2: Danicopan 200 mg tid (D1 - D10) + tacrolimus 2 mg D5	(T) 3.324 (36.0)[d], 27	(T) 81.99 (36.5)[d], 27	(T) 4.015 (1.99, 8.01), 27	(T) 37.206 (5.9491), 27	
	Treatment E2, Period 1: Danicopan 200 mg + calcium carbonate 1 g, D5	(D) 559.1 (29.0) [d], 14	NA	(D) 3.996 (2.00, 6.00), 14	NA	
	Treatment H (E1+ F1), Period 1: Danicopan 200 mg tid (D1 - D4)	(D) 452.2 (54.4)[d], 30	NA	(D) 4.001 (0.52, 6.01), 30	NA	
	Treatment F2, Period 1: Danicopan 200 mg + aluminum hydroxide 200 mg/magnesium hydroxide 200 mg/simethicone 25 mg, D5	(D) 635.1 (20.5)[d], 15	NA	(D) 3.003 (1.50, 4.01), 15	NA	
	Treatment G2, Period 2: Omeprazole 40 mg qd + danicopan 200 mg tid (D5 - D8)	(D) 565.6 (42.3) [d], 28	NA	(D) 2.795 (0.99, 4.04), 28	NA	
	Treatment G1, Period 2: Omeprazole 40 mg qd (D1 - D4)	(O) 646.7 (133.8)[d], 28 (5-OH-O) 215.6 (69.3)[d], 28	(O) NA (5-OH-O) NA	(O) 3.996 (0.75, 12.00), 28 (5-OH-O) 3.996 (0.75, 12.00), 28	(O) 2.471 (0.6575), 28 (5-OH-O) 3.007 (1.2125), 24	

Study Number	Danicopan Treatment Group and Dosage Regimen	PK Parameters: Mean (SD), n				Report Status; Location of Study Report (M5)
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ or AUC_{tau} (h × ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	
	Treatment G2, Period 2: Omeprazole 40 mg qd + danicopan 200 mg tid (D5 - D8)	(O) 806.2 (76.2)[d], 27 (5-OH-O) 234.8 (53.9)[d], 27	(O) NA (5-OH-O) NA	(O) 3.995 (0.90, 8.15), 27 (5-OH-O) 3.995 (0.90, 8.15), 27	(O) 2.235 (0.4827), 20 (5-OH-O) 2.734 (0.5143), 23	
ACH471-017	Treatment A, Period 1: Warfarin 25 mg, D1	(R) 1252 (14.2)[d], 12 (S) 1194 (14.1)[d], 12	(R) 83360 (22.6)[d], 12 (S) 43870 (25.5)[d], 12	(R) 4.002 (4.00, 8.00), 12 (S) 4.002 (2.00, 4.01), 12	(R) 50.340 (8.5475), 12 (S) 35.426 (7.9307), 12	Completed CSR; 5.3.3.4
	Treatment B, Period 2: Danicopan 200 mg tid (D1 - D11) + warfarin 25 mg, D5	(R) 1327 (10.8)[d], 12 (S) 1248 (9.6)[d], 12	(R) 85800 (23.4)[d], 12 (S) 49990 (27.3)[d], 12	(R) 4.002 (4.00, 8.00), 12 (S) 4.001 (4.00, 6.02), 12	(R) 47.910 (8.4264), 12 (S) 36.607 (5.8065), 12	
	Treatment C, Period 1: Bupropion HCl 100 mg, D1	(B) 124.0 (28.2)[d], 16 (OH-B) 237.0 (29.0)[d], 16	(B) 743.7 (17.1)[d], 16 (OH-B) 9765 (33.3)[d], 16	(B) 1.495 (0.99, 4.00), 16 (OH-B) 3.513 (2.01, 6.00), 16	(B) 21.414 (5.0440), 16 (OH-B) 25.551 (5.8558), 16	
	Treatment D, Period 2: Danicopan 200 mg tid (D1 - D8) + bupropion HCl 100 mg, D5	(B) 130.4 (31.7)[d], 16 (OH-B) 219.5 (30.0)[d], 16	(B) 830.3 (17.5)[d], 16 (OH-B) 9519 (37.6)[d], 16	(B) 3.002 (1.50, 5.00), 16 (OH-B) 4.004 (3.00, 8.00), 16	(B) 22.809 (4.2129), 16 (OH-B) 25.155 (5.3501), 16	
	Treatment E, Period 1: Ethinyl estradiol 0.035 mg/norethindrone 1 mg, D1	(EE) 60.94 (30.6)[d], 24 (NET) 7068 (38.7)[d], 24	(EE) 892.0 (30.6)[d], 23 (NET) 49020 (40.3)[d], 24	(EE) 2.999 (1.52, 6.06), 24 (NET) 2.248 (1.00, 4.00), 24	(EE) 16.800 (6.4819), 23 (NET) 12.323 (3.2176), 24	
	Treatment F, Period 2: Danicopan 200 mg tid (D1 - D8) + ethinyl estradiol 0.035 mg/ norethindrone 1 mg, D5	(EE) 65.11 (30.8)[d], 22 (NET) 7972 (48.5)[d], 22	(EE) 1102 (57.4)[d], 21 (NET) 55260 (48.9)[d], 22	(EE) 4.091 (1.04, 6.03), 22 (NET) 3.077 (1.55, 6.03), 22	(EE) 22.642 (15.6857), 21 (NET) 13.467 (4.2174), 22	
Studies in healthy participants: studies in special populations						
ACH471-009	Cohort 1 (severe renal impairment): Single dose, 200 mg (2 × 100 mg tablet)	680 (191), 8	5210 (1550), 8	4.00 (1.50, 6.00), 8	12.0 (5.27), 8	Completed CSR; 5.3.3.3
	Cohort 2 (normal renal function): Single dose, 200 mg (2 × 100 mg tablet)	717 (175), 8	3410 (976), 8	3.00 (1.50, 4.00), 8	11.4 (7.14), 8	
ACH471-012	Cohort 1 (moderate hepatic impairment): Single dose, 200 mg (2 × 100 mg tablet)	505.1 (159.25), 8	3130 (721.25), 8	4.000 (2.50, 6.02), 8	9.546 (4.2825), 8	Completed CSR; 5.3.3.3
	Cohort 2 (normal hepatic function): Single dose, 200 mg (2 × 100 mg tablet)	689.9 (181.28), 8	3338 (427.17), 8	2.750 (2.00, 6.00), 8	9.404 (3.1957), 8	

Study Number	Danicopan Treatment Group and Dosage Regimen	PK Parameters: Mean (SD), n				Report Status; Location of Study Report (M5)
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ or AUC_{tau} (h × ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	
ACH471-016	Cohort 1					Completed CSR; 5.3.3.1
	Treatment A: Single dose, tablet (2 × 100 mg); 30 minutes after start of a high-fat/high-calorie meal	878.3 (323.10), 17	3620 (934.59), 17	2.996 (1.50, 8.00), 17	7.249 (2.3618), 17	
	Treatment B: Single dose, tablet (2 × 100 mg); fasting	479.8 (275.00), 17	2812 (809.28), 17	2.501 (1.02, 6.00), 17	8.757 (3.4117), 17	
	Cohort 2					
	Treatment C: Single dose, tablet (2 × 100 mg); 30 minutes after start of a moderate-fat meal	634.9 (170.20), 7	3245 (570.77), 7	3.999 (2.49, 5.99), 7	8.827 (3.8916), 7	
Studies in healthy participants: thorough QTc study						
ACH471-013	Treatment A, Period 1: Danicopan 400 mg + moxifloxacin-matching placebo	535.2 (60.1), 9	3320 (54.2), 9[e]	2.994 (1.01, 4.11), 9	NA	Completed CSR; 5.3.3.1
	Treatment B, Period 2: Danicopan 800 mg + moxifloxacin-matching placebo	869.8 (56.8), 9	5856 (39.7), 9[e]	2.030 (1.02, 3.99), 9	NA	
	Treatment C, Period 3: Danicopan 1200 mg + moxifloxacin-matching placebo	1027 (46.6), 9	8094 (47.7), 9[e]	2.508 (1.01, 8.00), 9	NA	
	Treatment P (F+I+K), Period 1, 2, 3, pooled: Danicopan-matching placebo + moxifloxacin 400 mg	1470 (19.8), 34	23260 (21.4), 34	2.501 (0.99, 4.00), 34	11.657 (2.3973), 34	

Study Number	Danicopan Treatment Group and Dosage Regimen	PK Parameters: Mean (SD), n				Report Status; Location of Study Report (M5)
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ or AUC_{tau} (h × ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$t_{½}$ (h)	
Studies in participants with PNH						
ACH471-100	100 mg tid (tablets)	D6: 348.500 (33.234), 2	D6: 1476.442 (291.422), 2	D6: 4.17 (3.67, 4.67), 2	NA	Completed CSR; 5.3.5.2
	150 mg tid (tablets)	D6: 379.143 (136.679), 7 D13: 386.000 (55.335), 5 D20: 599.500 (159.253), 4	D6: 1730.519 (747.487), 7 D13: 1711.846 (447.984), 5 D20: 2444.849 (360.933), 4	D6: 3.67 (1.63, 4.67), 7 D13: 3.17 (1.62, 4.67), 5 D20: 3.67 (1.05, 4.67), 4	NA	
	175 mg tid (tablets)	D13: 548.200 (253.368), 5 D20: 539.167 (168.203), 6	D13: 1982.582 (997.387), 5 D20: 2438.220 (756.307), 6	D13: 4.48 (1.67, 4.70), 5 D20: 4.11 (1.67, 4.65), 6	NA	

Note: The following studies are not included in this table because PK parameters were not determined: Study ACH471-005, Study ACH471-101, Study ACH471-103, and Study ALXN2040-PNH-301.
a Median (minimum, maximum), n provided for Tmax.
b Based on Dose 1.
c Based on Dose 2.
d Geometric mean (%CV).
e $AUC_{0\text{-}24}$.
Abbreviations: (5-OH-O) = 5-hydroxy omeprazole; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to extrapolated to infinity; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve from time of administration to the end of the dosing interval; (B) = bupropion; bid = twice daily; (C) = cyclosporine; C_{max} = maximum observed concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; D = study day; (D) = danicopan; (EE) = ethinyl estradiol; (F) = fexofenadine; h = hour(s); LFC = liquid filled capsule; (M) = midazolam; MMF = mycophenolate mofetil; (MPA) = mycophenolic acid; (MPAG) = mycophenolic acid glucuronide; NA = not available; (NET) = norethindrone; (O) = omeprazole; (OH-B) = hydroxybupropion; PK = pharmacokinetic; (R) and (S) = stereo enantiomers of warfarin; SD = standard deviation; (T) = tacrolimus; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; tid = three times daily; T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration
Source: ACH471-001 CSR Table 14.2.2-1 and Table 14.2.2-2; ACH471-002 CSR Table 14.2.2-1 and Table 16.2.6-2; ACH471-009 CSR Table 14.2.1-2; ACH471-010 CSR Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4, Table 14.2.3.3, Table 14.2.3.4, Table 14.2.5.3, Table 14.2.5.4, Table 14.2.6.3, and Table 14.2.6.4; ACH471-012 CSR Table 14.2.1.3 and Table 14.2.1.4; ACH471-013 CSR Table 14.2.1.4, Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6, and Table 14.2.3.2; ACH471-014 CSR Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4, Table 14.2.3.3, Table 14.2.3.4, Table 14.2.5.6 through Table 14.2.5.10, Table 14.2.6.3, Table 14.2.6.4, Table 14.2.6.10, and Table 14.2.6.11; ACH471-016 CSR Table 14.2.1.1.3, Table 14.2.1.1.4, and Table 14.2.1.2.2; ACH471-017 CSR Table 14.2.1.1.3, Table 14.2.1.1.4, Table 14.2.1.2.3, Table 14.2.1.2.4, Table 14.2.2.1.3, Table 14.2.2.1.4, Table 14.2.2.2.3, Table 14.2.2.2.4, Table 14.2.3.1.3, Table 14.2.3.1.4, Table 14.2.3.2.3, and Table 14.2.3.2.4; ACH471-100 CSR Table 14.2.1-1 and Table 14.2.1-2; ALXN2040-HV-101 CSR Table 14.2.1.2

Appendix 2: 臨床試験で投与した製剤のバッチ情報

Study Identifier: (Population)	Cohorts	Formulation	Manufacturer/ Batch or Lot Numbers
ACH471-001 (Healthy adult participants)	All cohorts	Danicopan LFC	[redacted]
		Matching placebo	
ACH471-002 (Healthy adult participants)	Cohorts 1 and 2	Danicopan LFC	
		Matching placebo	
	Cohort 3	Danicopan LFC	
		Matching placebo	
	Cohort 4	Danicopan LFC	
		Matching placebo	
ACH471-005 (Healthy adult participants)	All participants	^{14}C-danicopan LFC	
ACH471-006 (Healthy adult participants)		Danicopan LFC	
		Danicopan softgel capsule	
		Danicopan 100 mg tablet	
ACH471-009 (Healthy adult participants and participants with severe renal impairment)	All participants	Danicopan 100 mg tablet	
ACH471-010 (Healthy adult participants)	All parts	Danicopan 50 mg tablet	
		Danicopan 100 mg tablet	
	Part 1	Midazolam 2 mg/mL syrup	
	Part 2	Fexofenadine 180 mg tablet	
	Part 3	Mycophenolate mofetil 500 mg tablet	
ACH471-011 (Healthy adult participants)		Danicopan MR 200 mg tablet	
		Danicopan MR 400 mg tablet	
ACH471-012 (Healthy adult participants and participants with varying degrees of hepatic impairment)	All participants	Danicopan 100 mg tablet	
ACH471-013 (Healthy adult participants)	Treatment arm	Danicopan 100 mg tablet	
	Control arm	Placebo for danicopan	
	Treatment arm	Moxifloxacin hydrochloride 400 mg tablet	
	Control arm	Placebo for moxifloxacin hydrochloride	

Study Identifier: (Population)	Cohorts	Formulation	Manufacturer/ Batch or Lot Numbers
ACH471-014 (Healthy adult participants)	All parts	Danicopan 100 mg tablet	[redacted]
	Part 3	Danicopan 100 mg tablet	
	Part 1	Cyclosporine 100 mg capsule	
	Part 2	Tacrolimus 1 mg capsule	
	Part 3	Calcium carbonate 500 mg chewable tablet	
		Alumina, magnesia, and simethicone chewable tablet	
		Omeprazole 40 mg delayed-release capsule	
ACH471-016 (Healthy young adult and elderly participants)	All participants	Danicopan 100 mg tablet	
ACH471-017 (Healthy adult participants)	All parts	Danicopan 100 mg tablet	
	Part 1	Warfarin sodium 5 mg tablet	
		Warfarin sodium 10 mg tablet	
	Part 2	Bupropion hydrochloride 100 mg tablet	
	Part 3	Norethindrone/ethinyl estradiol 1 mg/0.035 mg tablet	
ALXN2040-HV-101 (Healthy participants of Japanese descent)	All participants	Danicopan 100 mg tablet	
ALXN2040-HV-119 (Healthy adult participants)	Parts 1 and 2	Danicopan 100 mg tablet	
	Part 1	Danicopan PIC-1	
	Part 2	Danicopan PIC-2	
ACH471-100 (Treatment-naïve participants with PNH)	NA	Danicopan 50 mg tablet	
		Danicopan 75 mg tablet	
		Danicopan 100 mg tablet	
ACH471-101 (Participants with PNH who had an inadequate response to eculizumab monotherapy)	NA	Danicopan 50 mg tablet	
		Danicopan 75 mg tablet	
		Danicopan 100 mg tablet	
ACH471-103 (Participants with PNH who completed Study ACH471-100)	NA	Danicopan 50 mg tablet	
		Danicopan 75 mg tablet	
		Danicopan 100 mg tablet	

Study Identifier: (Population)	Cohorts	Formulation	Manufacturer/ Batch or Lot Numbers
ALXN2040-PNH-301 (Participants with PNH who had clinically evident EVH while on concurrent treatment with C5 inhibitor, ravulizumab or eculizumab)	NA	Danicopan 50 mg tablet	[redacted]
		Danicopan 100 mg tablet	
		Placebo for 50 mg	
		Placebo for 100 mg	

Abbreviations: C5 = complement component 5; EVH = extravascular hemolysis; LFC = liquid filled capsule; MR = modified release; NA = not applicable; PIC = powder in capsule; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Appendix 3: 臨床薬理及び QT/QTc 評価に関する要約

Therapeutic dose and exposure	As an add-on therapy to ravulizumab or eculizumab in the treatment of adult patients (≥ 18 years old) with PNH experiencing signs or symptoms of EVH, the recommended starting dose of danicopan is 150 mg tid administered orally, approximately 8 hours (± 2 hours) apart. Depending on clinical response, the dose can be safely increased to 200 mg tid. $C_{max,ss}$ (ng/mL), mean (SD): 150 mg tid: 560 (172) 200 mg tid: 696 (214) $AUC_{24h,ss}$ (ng × h/mL), mean (SD): 150 mg tid: 8420 (2450) 200 mg tid: 10500 (3050)	
Maximum tolerated dose	No maximum tolerated dose was determined.	
Principal adverse events	Although not considered to meet the criteria for adverse events per Investigator, there were laboratory abnormalities related to liver enzyme elevation observed. These occurred in 2 participants after completion of dosing in the multiple ascending dose study (ACH471-002 CSR Section 12.4.1.2): 1 participant in the 500 mg bid cohort had DAIDS Grade 3 ALT elevation and another participant in the 800 mg bid cohort had DAIDS Grade 4 ALT elevation. Participants were asymptomatic and the abnormalities resolved spontaneously.	
Maximum dose tested	Single dose	1200 mg
	Multiple dose	800 mg bid
Exposures achieved at maximum tested dose	Single dose	C_{max} (ng/mL), mean (SD): Fasting: 3068 (757.2) Fed: 4897 (1295) $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng × h/mL), mean (SD): Fasting: 13160 (2258) Fed: 19500 (3397)
	Multiple dose	C_{max} (ng/mL), mean (SD): Day 1: 1980 (523) Day 7: 2570 (648) Day 14: 3730 (1710) AUC_{tau} (ng × h/mL), mean (SD): Day 1: 6830 (1010) Day 7: 8610 (1080) Day 14: 10500 (2160)
Range of linear PK	Appeared to be approximately linear across all dose regimens studied.	
Accumulation at steady state	No accumulation of danicopan was observed with 200 mg bid, 500 mg bid, 800 mg bid, or 75 mg tid as indicated by the observed geometric means of accumulation ratios, which ranged from 0.92 to 1.03. For 500 mg bid and 800 mg bid, when comparing the exposures (C_{max} and AUC_{tau}) between Day 7, Day 14, and Day 1, danicopan did not accumulate to a great extent as indicated by the observed geometric means of accumulation ratios, which ranged from 1.16 to 1.77 for C_{max} and 1.24 to 1.53 for AUC_{tau}. Thus, accumulation ratios of plasma concentrations of danicopan upon multiple dosing increased with increasing dose, but were generally modest, with maximal accumulation being less than 2-fold at steady-state.	
Metabolites	A plasma profile of an AUC-pooled samples showed 8 radioactive components in addition to unchanged danicopan. Unchanged danicopan in plasma contributed approximately 23% of total radioactivity exposure. ACH-0144709 (M8) was the major circulating metabolite, contributing approximately 53% of total radioactivity exposure. ACH-0145071/ ACH-0145072 isomeric mixture (M5) was an abundant circulating component and contributed approximately 11% of total radioactivity exposure. Other less abundant circulating metabolites in plasma each contributed approximately 1% to 5% of the total radioactivity exposure (ACH471-005 CSR Section 11.1.3).	
Absorption	Absolute/relative bioavailability	Not determined
	T_{max} (hours)	Median (range) for danicopan 200 mg Following high-fat/high-calorie meal: 2.996 (1.50, 8.00) Fasting conditions: 2.501 (1.02, 6.00)
Distribution	V_z/F (L)	Geometric mean (%CV) for danicopan 150 mg: 733 (29.1)
	% unbound	Human plasma protein binding: 5.7% to 8.7% (ACH-15-114 Section 3.3)
Elimination	Route (ACH471-005 CSR Section 11.1.2)	• Primary route: feces; 69% eliminated • Secondary route: urine, 25% eliminated
	Terminal $t_{½}$ (hours)	• Mean (SD) for danicopan: 7.88 (1.46)
	CL/F (L/h)	Mean (SD) for danicopan: 62.8 (20.7)

Intrinsic factors	Age	No impact
	Sex	Mean steady state exposures were higher in female participants compared with male participants: Danicopan 150 mg tid: $C_{max,ss}$ (ng/mL), mean (SD): Male: 472 (136) Female: 620 (169) $AUC_{24h,ss}$ (ng × h/mL), mean (SD): Male: 6950 (1990) Female: 9420 (2230) Danicopan 200 mg tid: $C_{max,ss}$ (ng/mL), mean (SD): Male: 587 (170) Female: 771 (211) $AUC_{24h,ss}$ (ng × h/mL), mean (SD): Male: 8650 (2480) Female: 11700 (2780)
	Race	No impact
	Hepatic & renal impairment	Hepatic: No impact for moderate hepatic impairment. Severe hepatic impairment was not studied. Renal: Following administration of danicopan 200 mg, the extent of exposure (AUC_{0-inf}) was approximately 1.52-fold higher in participants with severe RI compared with healthy matched control participants, but there was no meaningful change in C_{max}. C_{max} (ng/mL), geometric mean (geo mean %CV): Normal: 697 (26.3) Severe RI: 657 (28.3) AUC_{0-inf} (ng × h/mL), geometric mean (geo mean %CV): Normal: 3300 (26.0) Severe RI: 5010 (31.0)
Extrinsic factors	Drug interactions	No clinically meaningful drug interactions were observed in DDI studies of midazolam, fexofenadine, mycophenolic acid, mycophenolic acid, cyclosporine, tacrolimus, calcium carbonate, aluminum hydroxide/magnesium hydroxide/simethicone, omeprazole, warfarin, bupropion, and ethinyl estradiol/norethindrone.
	Food effects	Danicopan bioavailability was estimated to be 15% higher when dosed with a standard meal and 28% higher when dosed with a high-fat meal compared with when dosed under fasting conditions. The bioavailability was 9% higher when taken with a high-fat meal compared with a standard meal. These differences in bioavailability are considered not clinically relevant. Therefore, danicopan can be administrated without regard to food. See Module 2.7.1.2.2 for further information and Module 2.7.1 Appendix 1 for PK parameters.
Expected high clinical exposure scenario	No clinical scenario is expected to lead to a change in exposure of greater than 2-fold. The 6-fold higher dose studied in the TQT study should be a sufficient supratherapeutic dose.	
Preclinical cardiac safety	Danicopan does not appear to present any cardiovascular risk, including QT prolongation as assessed in both in vitro and in vivo assays. Danicopan inhibited the hERG ion channel by 30% at 10 µM (hERG safety margin of 113 times), the testing solubility limit (ACH-15-109). At single oral doses of 50, 150, and 500 mg/kg in telemetered Beagle dogs, danicopan had no effect on systolic, diastolic, or pulse pressure, nor on PR, QRS, QT, or QTc intervals of the ECG, and no effect on ECG waveform was observed in a GLP cardiovascular safety pharmacology study (ACH-15-072).	
Clinical cardiac safety	A total of 14 clinical pharmacology studies have been completed. In these studies, a total of 379 participants received doses of danicopan ranging from 200 mg to 1200 mg single dose and 200 mg to 800 mg bid multiple dose. The following events pertaining to cardiac safety were reported: presyncope (n = 4), syncope (n = 1), and atrial fibrillation (n = 1). The events of presyncope and syncope were related to vasovagal reactions following blood draws or cannulation. The event of atrial fibrillation occurred in 1 healthy participant in single ascending dose Study ACH471-001 at the lowest danicopan dose level of 200 mg (ACH471-001 CSR Listing 16.2.7-3). The event occurred 3 days after drug administration. All events were considered unrelated and resolved. In the pooled data analysis, which includes the Combined PNH and C3G/IC-MPGN Population, participants received danicopan doses ranging from 100 mg tid to 200 mg tid chronically for a cumulative exposure of 149.8 patient-years (ISS Table 2.7.4.2.2.1).	

	Overall, there were 4 events identified: electrocardiogram QT prolonged, atrial fibrillation (1 participant each (1/128 [0.8%]), and syncope (in 2 participants (2/128 [(1.6%]). These were reported in participants from the C3G/IC-MPGN Population. There were no reports in the All PNH Population. The events of electrocardiogram QT prolonged and syncope were nonserious and resolved without treatment discontinuation (ISS Listing 2.7.4.3.1). The event of atrial fibrillation occurred in a participant with a history of atrial contractions. The participant was hospitalized to receive oral treatment for the event. The event resolved; no action was taken with danicopan. Overall, the frequency of cardiac-related events was low with no safety concerns noted.

Abbreviations: ALT =alanine aminotransferase; AUC = area under the concentration-time curve; $AUC_{24h,ss}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours at steady state; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve from time of administration to the end of the dosing interval; bid = 2 times a day; C3G/IC-MPGN = complement 3 glomerulopathy and immune-complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis; CL/F = apparent oral drug clearance; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{max,ss}$ = maximum observed concentration at steady state; CSR = clinical study report; CV =coefficient of variation, DAIDS = Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; DDI = drug-drug interaction; ECG = electrocardiogram; EVH = extravascular hemolysis; GLP = good laboratory practice; hERG = human ether-a-go-go-related gene; IRT = Interdisciplinary Review Team; PK = pharmacokinetic(s); PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; QTc = corrected QT interval; SD = standard deviation; tid = 3 times a day; T_{max} = time taken to reach maximum observed concentration; TQT = thorough QTc; V_z/F = apparent volume of distribution

6 参考文献

1) Garnett C, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn; 2018; Jun; 45(3):383-97.
2) Pascual M, et al. Metabolism of complement factor D in renal failure. Kidney International; 1988; Oct; 34(4):529-36.
3) Nguyen TH, et al. Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: Metrics and Graphics; CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol; 2017; Feb; 6(2):87-109.
4) Savic RM, et al. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions; AAPS J; 2009; Sep; 11(3):558-69.