レイボー錠 50mg
レイボー錠 100mg

2.4 非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 1
2.4.1 非臨床試験計画概略 1
2.4.1.1 動物種の選択 1
2.4.1.2 用量設定 2
2.4.1.3 投与経路 2
2.4.1.4 化学的及び製剤学的検討 2
2.4.2 薬理試験の要約 3
2.4.3 薬物動態試験の要約 3
2.4.4 毒性試験の要約 3
2.4.5 総括及び結論 3
2.4.6 参考文献 7

2.4 非臨床試験の概括評価

現在、片頭痛の急性期治療にはトリプタン系薬剤が汎用されている。従来、片頭痛は頭蓋内血管の拡張により生じ、トリプタン系薬剤は血管収縮作用により片頭痛に対する治療効果をもたらすと考えられてきた（Humphrey et al. 1990; Goadsby 2009; Mitsikostas and Tfelt-Hansen 2012）。しかしながら、トリプタン系薬剤は、血管平滑筋の 5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）1B 受容体（5-HT_{1B}）への作用を介して血管収縮作用を示す（Neeb et al. 2010; Nilsson et al. 1999）ため、心臓又は末梢血管に重篤な有害事象を引き起こす懸念がある。

近年、片頭痛の病態に関する研究が進み、神経因性仮説が提唱されている。この仮説では片頭痛の疼痛等の症状は三叉神経系等の脳内部位の活性化と関連しており、薬剤の有効性に血管収縮性は必ずしも必要ではないとされている（Mitsikostas and Tfelt-Hansen 2012; Goadsby 2012）。この仮説に基づき、血管を収縮させずに片頭痛の症状を緩和する選択的 5-HT_{1F} 作動薬の開発が行われた（Ramadan et al. 2003）。

ラスミジタン（LY573144 又は COL-144 とも表記）はヒト 5-HT_{1F} 受容体に高い選択性を示す強力な作動薬であり、片頭痛発作の急性期治療に用いる新規治療薬として開発中である。本項ではラスミジタンの開発に際し実施した非臨床試験成績の概括評価を示す。

2.4.1 非臨床試験計画概略

ラスミジタンの開発は 20[redacted] 年に開始された。開発初期には、ラスミジタンは静脈内投与製剤として開発されたが、最終的に経口投与用製剤として開発された。完全を期すため、本資料にはそれぞれの投与経路を使用した非臨床試験を記載する。開発初期に実施した一部の試験を除き、ラスミジタンは臨床試験用製剤及び市販製剤と同じ塩形態であるヘミコハク酸塩として投与した。

ラスミジタンの臨床開発及び承認申請に際し、一連の効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験、薬物動態（吸収、分布、代謝及び排泄）試験並びに毒性試験を実施した。一部の単回及び短期反復投与試験、予備試験及び非標準的パラメータの測定を除き、主要な毒性試験［トキシコキネティクス（TK）を含む］及び安全性薬理試験は、経済協力開発機構（OECD）データ相互受入制度加盟国において、各国の医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適合施設で GLP の規定を遵守して実施した。GLP 非適用下で実施した一部の手順については試験報告書に記載したが、いずれも試験結果の解釈及び試験の信頼性に影響を及ぼすものではなかった。本剤の開発に際しては、適用される医薬品規制調和国際会議（ICH）、厚生労働省（MHLW）、欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（CHMP）及び米国食品医薬品局（FDA）のガイダンスも参照した。非臨床試験は Lilly Research Laboratories 及び開発業務受託機関で実施した。

2.4.1.1 動物種の選択

ラスミジタンの in vivo での薬理活性は、主に、ラットの三叉神経活性化モデルを用いて評価した。安全性薬理試験では一般的に使用される動物種として、中枢神経系（CNS）機能の評価にはマウス、呼吸及び腎機能の評価にはラット、心血管機能の評価にはイヌを使用した。一般毒性試験にはラット及びイヌを使用した。生殖発生毒性試験にはラット及びウサギを使用した。がん原性試験にはラット及び rasH2 トランスジェニックマウスを使用した。薬物乱用性の検討にはラットを使用した。以上の評価系は、薬理的（ラスミジタンはヒト及びこれらの動物種の 5-HT_{1F} 受

容体に高い選択性及び効力で結合する：CTD 第 2.6.2.2.1.1 項）及び代謝的（これらの動物種の代謝経路はヒトと同様である：CTD 第 2.6.4.5 項）に妥当であると考えられる。

2.4.1.2 用量設定

薬理試験で用いた用量は、広い範囲の用量反応活性が評価できるように設定した。毒性試験の用量は規制ガイダンスに従い、試験動物で十分な曝露量が得られ、全身性の薬理及び毒性作用が発現する用量を高用量とし、無影響量（no-observed-effect level：NOEL）／無毒性量（no-observed-adverse-effect levels：NOAEL）が得られる用量を低用量とした。

2.4.1.3 投与経路

ラスミジタンは、当初静脈内投与製剤として開発されたが、その後経口投与製剤として開発された。安全性薬理試験は早期開発段階で実施したため、静脈内投与により実施した。主要な毒性試験は経口投与で実施したが、一部の毒性試験は静脈内投与により実施した。血漿中代謝物プロファイルに投与経路の違いによる明らかな差は認められなかったことから（CTD 第 2.6.4.5.2 項）、いずれの投与経路で得られた試験結果もヒトのリスク評価において妥当であると考えられる。

2.4.1.4 化学的及び製剤学的検討

ラスミジタンコハク酸塩は、2,4,6-トリフルオロ-*N*-{6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド　ヘミコハク酸塩である。原薬の規格及びその妥当性は品質に関する概括資料（CTD 第 2.3.S.4 項）に記載する。

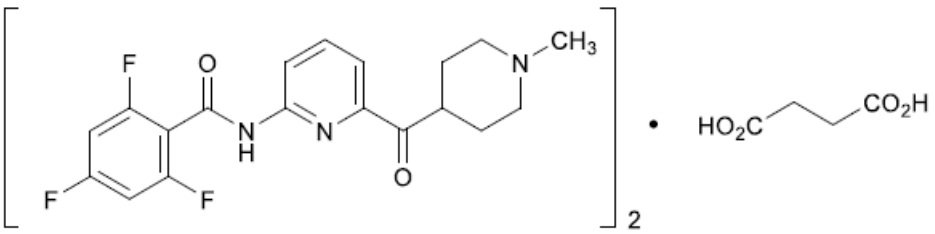


図 2.4-1. ラスミジタンコハク酸塩の構造

主要な安全性薬理試験及び毒性試験（TK を含む）は、臨床試験用製剤及び市販製剤と同じ塩形態であるラスミジタンヘミコハク酸塩を用いて実施した。経口投与の試験では特に記載のない限り、マウス、ラット及びウサギでは 0.25%（w/v）メチルセルロース懸濁液として、イヌでは原薬をカプセルに充填して投与した。また静脈内投与の試験では生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）に溶解して投与した。

主要な毒性試験に使用したラスミジタンヘミコハク酸塩のロットを概要表 2.6.7.4 に示す。毒性試験の NOAEL における総不純物曝露量は、原薬を臨床最大用量（200 mg）で投与した場合の総不純物曝露量を上回ることから（CTD 第 2.6.6.8.3.1 項）、原薬の総不純物の規格値[redacted]%（CTD 第 3.2.S.4.1 項）までの安全性が確認された。

ICH M7 (R1)に準拠し、市販製剤の合成経路における変異原性不純物の評価を実施した。評価の詳細は CTD 第 3.2.S.3.2.4 項に示す。

2.4.2 薬理試験の要約

薬理試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.2.1 項）参照。

2.4.3 薬物動態試験の要約

薬物動態試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.4.1 項）参照。

2.4.4 毒性試験の要約

毒性試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.6.1 項）参照。

2.4.5 総括及び結論

In vitro での受容体結合及び機能試験から、ヒト、マウス、ラット、ウサギ及びイヌの 5-HT_{1F} 受容体に対するラスミジタンの高い効力が示された。ヒトでの主要代謝物（M7、M8 及び S,R-M18）を含むラスミジタンの代謝物は、5-HT_{1F} 及び 5-HT_{1B} 受容体を含む 5-HT 受容体に対し概して不活性であった［10 種類の 5-HT 受容体サブタイプに対し阻害定数（K_i 値）がいずれも 1500 nM 超］。また、様々な神経伝達物質受容体、イオンチャネル、セカンドメッセンジャー、並びに脳／腸ペプチド等との比較において、ラスミジタンは 5-HT_{1F} 受容体に高い選択性を示した。さらに、片頭痛に関連する非臨床モデルにおいて、ラスミジタンは、三叉神経の侵害受容を阻害したことから、片頭痛に対する急性期治療薬としてのラスミジタンの臨床有効性が裏付けられた。

ラスミジタンは、トリプタンの血管収縮作用に関連する 5-HT_{1B} 受容体に比べ 5-HT_{1F} 受容体に優れた選択性を示した。Ex vivo 試験において、ラスミジタンはウサギ伏在静脈、ヒト内胸動脈、ヒト冠動脈並びにヒト中硬膜動脈の収縮を誘発しなかった。これらの試験すべてでスマトリプタン群を設けたところ、評価したすべての血管で収縮が誘導された。麻酔ビーグル犬を用いた in vivo 試験で、ラスミジタンは冠動脈径及び頚動脈径に影響を及ぼさなかった。この試験でもスマトリプタン群を設けたところ、イヌの冠動脈径及び頚動脈径が減少した。ラスミジタンが 5-HT_{1B} 受容体に高い選択性を有さず血管収縮作用を示さない点は、片頭痛発作の急性期治療薬として現在使用されているトリプタン系の治療薬とは異なる特徴である。

ラスミジタンは経口投与した際の吸収が良好で、広範に代謝され、ヒトでは主に尿を介して主に代謝物 M8 として排泄される。ラット及びイヌにおけるラスミジタンの体内動態は概してヒトに類似していた。ヒトにおける主要代謝物（M7、M8 及び S,R-M18）の TK は、ラスミジタンを経口投与した反復投与毒性試験、胚・胎児発生に関する試験及びがん原性試験で評価した。これらの試験において、ヒトに 200 mg を投与した際の曝露量の 50%を超える M7、M8 及び S,R-M18 の曝露量が複数の動物種でみられたことから（表 2.6.6-5）、ヒト主要代謝物の安全性はラスミジタンの毒性試験において評価されたと考えられる。

ラスミジタンは中枢移行性を示す薬物であり、非臨床安全性試験では CNS が毒性の標的器官として特定され、すべての動物種で CNS に関連した一般状態所見が認められた。安全性薬理試

験においてマウスにラスミジタンを静脈内投与したとき、CNS の抑制性（自発運動の低下、歩行活動の減少、痙攣閾値の上昇など）と興奮性（聴覚刺激に対する感受性の増加など）両方の変化が認められた。ラスミジタンを単回又は反復投与したとき、自発運動の低下、振戦、運動失調、横臥位、頭部反転動作、間代性動作及び痙攣などの CNS に関連する一般状態の毒性変化が認められた。症状の発現は最高血漿中濃度（C_{max}）に関連しており、重症度は用量の増加とともに進行した。経口投与の試験において、痙攣及び／又は死亡はおおむね投与 1～2 時間後に、ヒトに 200 mg を経口投与したときの C_{max}（249 ng/mL）の 10 倍超に相当する高い C_{max} においてのみ認められた（表 2.6.6-7）。臨床試験では CNS に関連した有害事象として平衡障害及び振戦が認められたが、ラスミジタン投与と関連性のある痙攣は報告されていない（CTD 第 2.7.4.2.1.4 項）。またラスミジタン投与による運転能力への影響を評価した臨床試験のうち、H8H-MC-LAHG 試験では、投与から約 1.5 時間後［最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）付近］の模擬運転で運転能力に障害が認められたが、H8H-MC-LAIF 試験では、ラスミジタン投与から 8、12 及び 24 時間後の模擬運転で臨床的に意味のある障害は認められなかった（CTD 第 2.7.4.5.8 項）。第 3 相及び第 2 相試験では交通事故関連データの収集及び関連する個別症例情報が限られていることから、評価及び結論は限定的であった。

イヌの 39 週間反復投与毒性試験及び 2 週間経口投与予備試験において、臨床曝露量を超える高用量で QTc 延長を含む心電図異常が認められた。39 週間試験において心電図異常が認められたときのラスミジタンの非結合型画分の最高血漿中濃度（$C_{max,u}$）はヒトに 200 mg を投与したときの約 14 倍であった（表 2.6.2-14）。心血管系安全性薬理試験では、6 mg/kg までの用量を単回静脈内投与したとき心拍数がごく軽度増加したが、心血管系機能への重大な影響は認められなかった。このときの $C_{max,u}$ はヒトに臨床最大用量（200 mg）を投与したときの 6.6 倍であった（表 2.6.2-14）。さらに、麻酔イヌを用いた血管収縮試験では、ラスミジタン投与群の心拍数は試験期間を通じて一定であり、ベースラインからの明らかな変化は認められなかった。ラスミジタンのヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネル電流阻害作用の 50%阻害濃度（IC_{50} 値、3.1 μM ＝1170 ng/mL）は、臨床最大用量投与時の $C_{max,u}$ の 10 倍に相当することから、臨床最大用量投与時に hERG チャネル電流が阻害される可能性は低い（表 2.6.2-14）。以上の非臨床試験成績より、臨床上問題となる心血管機能への影響が生じる可能性は低いと考えられた。臨床薬理試験では、ラスミジタンにより心拍数が一過性に減少したが、健康被験者を対象とした第 I 相 thorough QT（thorough QT：TQT）試験では、ラスミジタンを 100 又は 400 mg の用量で投与しても心電図プロファイルに臨床的に問題となる変化は認められなかった（ISS-19.10 項、CTD 第 2.7.2.2.2.6 項）。

ラットの反復投与毒性試験では、ラスミジタン投与により腎臓、心臓、脳及び脊髄にラット特異的な所見が認められた。腎臓では、13 週間以下の試験で腎髄質尿細管の変性を特徴とする腎症が、また 13 及び 26 週間反復投与毒性試験では加齢性の背景病変である慢性進行性腎症の悪化と考えられる（Hard and Khan 2004）皮質尿細管の変性／再生が認められた。臨床試験において、ラスミジタンによる腎機能への有害な影響を示すエビデンスは認められなかった（ISS19.20.1 項）。心臓では、26 週間試験において変性性心筋症の悪化が認められたが、自然発生する種特異的な背景病変がラスミジタン投与により悪化したものと考えられた（Berridge et al. 2016; Chanut et al. 2013; Jokinen et al. 2011）。26 週間試験及びラットを用いた長期がん原性試験では脳幹及び脊髄の

大型運動ニューロンの細胞質に色素性封入体が認められたが、より短期のラット 13 週間試験並びにマウス及びイヌを用いたいずれの試験においても認められなかったことから、長期間の投与により発現するラットに特異的な変化と考えられた。CNS 関連の一般状態所見との相関性は認められず、ニューロンの変性及び周囲の神経網の変化も認められなかったことから毒性学的意義は低いと考えられた。以上より、ラットで認められた腎臓、心臓、脳幹及び脊髄で認められた変化はいずれも臨床曝露量を上回る用量において認められた種特異的な変化で、臨床における重大なリスクを示唆するものではないと考えられた。

生殖発生毒性試験では母体毒性が発現する用量で胚・胎児への影響が認められた。胚・胎児発生に関する試験において、ラット及びウサギいずれにおいても、顕著な母体毒性が認められる高い用量［臨床最大用量の 64 倍（ラット）及び 2.8 倍（ウサギ）に相当する用量］において、胎児体重が減少し、骨格変異を伴っていた。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する NOAEL と臨床最大用量との曝露量比（安全域）はそれぞれの 42 倍及び 1.7 倍であった（表 2.4-1）。胚・胎児発生試験の NOAEL における安全域は、ラットと比較してウサギで低い値を示したが、これはウサギでは M8 への代謝率がラットと比較して高いことに起因すると考えられた。胚・胎児発生試験においてラット及びウサギいずれにおいても、ラスミジタン投与に関連すると考えられる胎児の外表、内臓及び骨格の奇形並びに胎児生存率への影響は認められなかったが、経口投与で実施したウサギの胚・胎児発生に関する試験では、高用量群で着床後胚損失率がわずかに増加し、心臓の心室中隔欠損とこれに伴う血管の異常（大動脈又は肺動脈幹の狭窄）が低頻度で認められた。当該試験以外に実施した 2 試験のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において着床後胚損失率の増加及び心血管系の異常は認められなかった。心血管系の奇形は当該試験内での発現率が低く、他の試験において同様の所見が認められなかったことから、ラスミジタン投与の影響である可能性は否定できないものの、投与との関連性は低いと考えられた。着床後胚損失率の増加は、顕著な母動物毒性が認められた 2 例で生じた過度の胚吸収に起因するものであり、投与による直接の影響である可能性は否定できないものの、重篤な母動物毒性の二次的な変化と考えられた。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では、225 mg/kg 投与群で顕著な母体毒性（体重増加抑制及び摂餌量減少）が認められ、妊娠期間及び分娩時間の延長並びに死産児数及び出生後死亡率の増加が認められた。出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験における NOAEL（150 mg/kg）での曝露量はヒトに 200 mg を投与したときの 36 倍と推定された（表 2.4-1）。生殖発生毒性試験で認められた母体機能（分娩）、胎児・胎児発生及び出生児への影響はすべて母体毒性が生じた用量でかつ臨床最大用量と比較して高い曝露量においてのみ認められたことから、ヒトで同様の有害な影響を及ぼすリスクは低いと考えられた。

副次的薬理試験において、ラスミジタンは $GABA_A$ のベンゾジアゼピン結合部位に結合性を示した。反復投与毒性試験及びマウスを用いた中枢神経系安全性薬理試験において、ラスミジタンの投与により鎮静及び自発運動の低下といった神経行動学的症状が認められた。ラスミジタンは、ラットを用いた薬物弁別試験においてロラゼパム（スケジュールIV）に対する般化作用を示さず、ラットを用いた退薬症候に関する試験で身体依存性を示さなかった。ラットを用いた自己投与試験において、ラスミジタンはジアゼパム（スケジュールIV）と同様、弱い自己強化作用を示した。この結果は臨床試験成績とも一致しており、薬物嗜好性を評価した試験（H8H-MC-LAHB、CTD

第 2.7.2.2.2.7 項）において、ラスミジタンは検討した最高用量でアルプラゾラムと同程度の薬物嗜好性を示した。

ラスミジタンは細菌を用いる変異原性（Ames）試験、in vitro 染色体異常試験及び in vivo マウス骨髄小核試験で遺伝毒性を示さず、ラットを用いた 2 年間がん原性試験及びトランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験のいずれにおいても、ラスミジタン投与に伴う腫瘍の増加は認められなかった。In vitro 3T3 ニュートラルレッド試験では陰性であり、ヒトで光毒性を示す懸念は低いと考えられた。

結論として、完了した非臨床薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験からラスミジタンの臨床開発プログラムが裏付けられ、また成人片頭痛患者に対する安全かつ有効な急性期治療薬として本薬を使用することが支持される。非臨床安全性評価の結果、ラスミジタンの毒性の標的器官は中枢神経系であり、臨床試験においても中枢神経症状が有害事象として報告されたが、痙攣など重篤な神経症状は非常に高い曝露量においてのみ認められ、臨床用量との間には適切な安全域が確認された。これ以外に、心血管系及び腎機能への影響、腎臓、心臓、脳及び脊髄の組織変化などが認められたが、NOAEL と臨床最大用量との間に適切な安全域が得られており、また種特異的な背景病変でヒトへの外挿性が乏しいことなどから、臨床使用時における安全性上のリスクを示すものではないと判断した（表 2.4-1）。さらに申請する用法用量において、ラスミジタンは単回投与で間欠的な使用が想定されることから、1 日 1 回反復投与で実施した毒性試験における曝露量との比較は、より保守的な値であると考えられる。

胚・胎児発生に有害な影響を及ぼす可能性については、ラット及びウサギ胚・胎児発生試験並びにラットを用いた出生前／出生後の試験で認められた所見に基づき、母体毒性との関連性及び臨床最大用量と比較した安全域を含め、添付文書に適切に注意喚起する予定である。また薬物嗜好性に関するリスクは添付文書で適切に注意喚起する予定である。

表 2.4-1 ラスミジタン経口投与時の臨床暴露量に対する安全域

種	投与量 (mg/kg)	投与量 (mg/m^2)	C_{max} (ng/mL)[a]	安全域	AUC (ng•hr/mL)[a,b]	安全域
ヒト[b]						
200 mg/70 kg	2.9	107	249	NA	1540	NA
マウス[c]						
NOAEL	200	600	5932	24	55525	36
ラット[d]						
NOAEL	30	180	1180	4.7	11450	7.4
イヌ[e]						
NOAEL	30	600	2319	9.3	15368	10
ラット EFD[f]						
NOAEL	175	1050	3827	15	64823	42
ウサギ EFD[g]						
NOAEL	75	900	964	3.9	2614	1.7
ラット PPND[h]						
NOAEL	150	900	3291 (est)	13 (est)	55748 (est)	36 (est)
マウスがん原性[i]						
NOAEL 雄	150	450	6470	26	32400	21
NOAEL 雌	250	750	7540	30	62200	40
ラットがん原性[j]						
NOAEL	75	450	2500	10	31100	20

注：主要な経口投与毒性試験の NOAEL から安全域を算出した。

略号：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した AUC、AUC_{0-24} = 0 時間から 24 時間までの AUC 、C_{max} = 最高血漿中濃度測定値、EFD = 胚・胎児発生に関する試験、est = 推定値、GD = 妊娠日数、NA = 該当せず、NOAEL = 無毒性量、PPND =出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験。

投与量（mg/kg）* X = 投与量（mg/m^2）。ただし X = マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトでそれぞれ 3、6、12、20 及び 37 とした（FDA 2005）。

a データは雌雄平均値を示す。ヒトの $AUC_{0-\infty}$、動物の AUC_{0-24}。

b H8H-JE-LAIE において日本人健康被験者に 200 mg の用量で単回経口投与したときの曝露量（CTD 第 2.7.2.5.2.1 項）

c マウス 13 週間経口投与試験（7874-126）の投与 13 週（検討した最高用量 = NOAEL = 200 mg/kg）。

d ラット 13 週間経口投与試験（7874-116）の投与 13 週（検討した最高用量 = 200 mg/kg、雄の NOAEL = 30 mg/kg）。

e イヌ 39 週間経口投与試験（8204494）の投与 39 週（検討した最高用量 = 50/40 mg/kg、NOAEL = 30 mg/kg）。

f ラット胚・胎児発生試験（8213912）の GD17（検討した最高用量 = 250 mg/kg、NOAEL = 175 mg/kg）。

g ウサギ胚・胎児発生試験（8223068）の GD20（検討した最高用量 = 115 mg/kg、NOAEL = 75 mg/kg）。

h ラット出生前／出生後発生試験（8220236）（検討した最高用量 = 225 mg/kg、NOAEL = 150 mg/kg）。曝露量は、ラット EFD 試験（8213912）の TK データに基づき、用量－曝露関係が線形であると仮定して推定した。

i トランスジェニック rasH2 マウス 26 週間がん原性試験（8302174）の投与 26 週（検討した最高用量= NOAEL = 150 mg/kg (雄)、250 mg/kg (雌）

j ラット 2 年間がん原性試験（8302172）の投与 26 週（検討した最高用量 = NOAEL = 75 mg/kg

2.4.6 参考文献

Berridge BR, Mowat V, Nagai H, Nyska A, Okazaki Y, Clements PJ, et al. Non-proliferative and proliferative lesions of the cardiovascular system of the rat and mouse. *J Toxicol Pathol.* 2016; 29(3 suppl): 1S-47S.

Chanut F, Kimbrough C, Hailey R, Berridge B, Hughes-Earle A, Davies R, et al. Spontaneous Cardiomyopathy in Young Sprague-Dawley Rats: Evaluation of Biological and Environmental Variability. *Toxicol Pathol.* 2013; 41(8):1126-1136.

[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult health volunteers. 2005.

Goadsby PJ. The vascular theory of migraine—a great story wrecked by the facts. *Brain.* 2009; 132(Pt 1):6-7.

Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012; 15(suppl 1):S15-S22.

Hard GC, Khan KN. Invited review: a contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment. *Toxicol Pathol*. 2004; 32(2):171-180.

Humphrey PPA, Feniuk W, Perren MJ, Beresford IJM, Skingle M, Whalley ET. Serotonin and migraine. *Ann NY Acad Sci*. 1990; 600:587-598.

Jokinen MP, Lieuallen WG, Boyle MC, Johnson CL, Malarkey DE, Abraham Nyska. Morphologic aspects of rodent cardiotoxicity in a retrospective evaluation of National Toxicology Program studies. *Toxicol Pathol*. 2011; 39:850-860.

Mitsikostas DD, Tfelt-Hansen P. Targeting to 5-HT_{1F} receptor subtype for migraine treatment: lessons from the past, implications for the future. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2012; 12(4):241-249.

Neeb L, Meents J, Reuter U. 5-HT_{1F} receptor agonists: a new treatment option for migraine attacks? *Neurotherapeutics*. 2010; 7(2):176-182.

Nilsson T, Longmore J, Shaw D, Olesen IJ, Edvinsson L. Contractile 5-HT_{1B} receptors in human cerebral arteries: pharmacological characterization and localization with immunocytochemistry. *Br J Pharmacol*. 1999; 128(6):11331140.

Ramadan NM, Skljarevski V, Phebus LA, Johnson KW. 5-HT_{1F} receptor agonists in acute migraine treatment: a hypothesis. *Cephalalgia*. 2003; 23(8):776-785.