2.4 非臨床試験の概括評価

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 3
2.4.2 薬理試験 6
2.4.3 薬物動態試験 7
2.4.4 毒性試験 8
2.4.5 総括及び結論 12
2.4.6 参考文献一覧 13

表一覧

表 2.4-1. 実施した安全性薬理試験 4
表 2.4-2. 実施した毒性試験 4
表 2.4-3. 主要な毒性試験における NOAEL と安全域のまとめ 12

図一覧

図 2.4-1. アトゲパント水和物の構造式 3

略語及び定義一覧

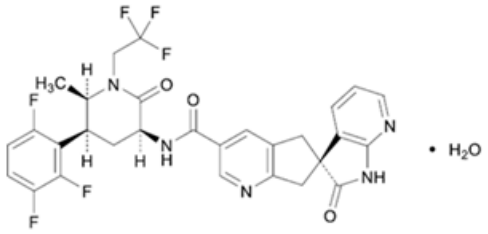
略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
CIDV	Capsaicin-induced dermal vasodilation	カプサイシン誘発皮膚血管拡張
CGRP	Calcitonin gene-related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MAO	monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl-transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

2.4.1 非臨床試験計画概略

アトゲパント水和物（以下「アトゲパント」）は，ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド（以下「CGRP」）受容体の強力かつ選択的な拮抗薬である。ヒトの片頭痛予防を効能として開発された。CGRP は，片頭痛の病態生理において重要な役割を果たすと考えられている強力な血管拡張性神経伝達物質である。脳循環における CGRP レベルは片頭痛発作時に増加し，CGRP 自体は中大脳動脈の同時拡張を伴う片頭痛を誘発することが示されている。[1-3]

アトゲパント水和物の化学構造を図 2.4-1 に示す。

図 2.4-1. アトゲパント水和物の構造式



ラット，ウサギ及びサルを用いた非臨床試験では，アトゲパント水和物を 100% ポリエチレングリコール（以下「PEG」） 400 で調製し，経口投与した。マウスを用いた非臨床試験では，アトゲパント水和物を 100% PEG 400，0.5%メチルセルロース / 0.24%ドデシル硫酸ナトリウム / 脱イオン水又は 10%ポリソルベート 80 / 脱イオン水で調製し，経口投与した。静脈内投与には，溶媒として 20%又は 40% captisol を脱イオン水又は PEG 400 で調製，あるいは，50% DMSO / 50% PEG 200 又は PEG 400 を用いて調製した。

アトゲパントの非臨床試験として，薬効薬理（ヒト CGRP 受容体に対する選択性及び機能解析），安全性薬理，薬物動態（吸収，分布，排泄及び代謝），毒性（遺伝毒性，マウス，ラット及びサルを用いた反復投与毒性［マウスは最長 3 ヵ月間，ラットは最長 6 ヵ月間，サルは最長 9 ヵ月間］，ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性，神経病理評価を含めたラットを用いた幼若動物毒性，マウス及びラットを用いた 2 年間がん原性，光毒性並びに依存性）を評価した（表 2.4-1 及び表 2.4-2）。

表 2.4-1. 実施した安全性薬理試験

Study Type and Duration	Species	GLP	Report Number
Safety Pharmacology			
hERG	In vitro	Yes	TT #11-4706
CNS/Modified Irwin Assay	Mouse	No	TT #11-5500
Hemodynamic Telemetry	Rat	No	TT #11-5359
CV and Respiratory Telemetry	Monkey	Yes	TT #11-5803
Repeat Dose CV Telemetry	Monkey	Yes	TT #13-5804
Repeat Dose CV Telemetry	Monkey	Yes	TT #13-5805

表 2.4-2. 実施した毒性試験

Study Type and Duration	Species	GLP	Report Number
Repeat Dose			
7-Day	Rat	No	TT #11-2532
14-Day[a]	Rat	Yes	TT #11-1106
1-Month	Rat	No	TT #11-2525
3-Month	Rat	Yes	TT #11-1117
6-Month	Rat	Yes	CGP-TX-02
14-Day	Monkey	Yes	TT #11-1107
3-Month	Monkey	Yes	TT #11-1118
3-Month	Monkey	Yes	TT #12-1164
9-Month	Monkey	Yes	TT #13-1074
Genotoxicity			
Bacterial Reverse Mutation	In vitro	No	TT #11-8063
Bacterial Reverse Mutation	In vitro	Yes	TT #11-8110
Chromosomal Aberration	In vitro	No	TT #11-8565
Chromosomal Aberration	In vitro	Yes	TT #11-8569
Carcinogenicity			
1-Month Dose Range Finding	rasH2 Mouse	Yes	TT #11-6037
3-Month Dose Range Finding	CD-1 Mouse	Yes	TT #11-1169
2-Year	CD-1 Mouse	Yes	CGP-TX-05
2-Year	Rat	Yes	CGP-TX-06

[a] Also included Functional Observational Battery and Micronucleus Assay

表 2.4-2. 実施した毒性試験（続き）

Study Type and Duration	Species	GLP	Report Number
Reproductive and Developmental			
Fertility Study	Rat	Yes	TT #12-7380
Preliminary Embryo-Fetal Development	Rat	No	TT #12-7061
Embryo-Fetal Development	Rat	Yes	TT #12-7060
Preliminary Embryo-Fetal Development	Rabbit	No	TT #12-7071
Embryo-Fetal Development	Rabbit	Yes	TT #12-7070
Pre/Postnatal Development	Rat	Yes	CGP-TX-15
Preliminary Juvenile Toxicity Study	Rat	No	3101-T02-052
Juvenile Toxicity Study	Rat	Yes	3101-T01-052
Other			
Phototoxicity – 3 days	Rat	Yes	TT #11-9008
Hepatic safety modeling with DILIsym	NA	No	CGP-TX-01
Physical Dependence/Withdrawal	Rat	Yes	CGP-PH-07
Self-Administration/ Reinforcement	Rat	Yes	CGP-PH-08

主要な非臨床安全性試験に用いる動物種として，げっ歯類としてラットを，非げっ歯類としてアカゲザルを選択した。In vivo 薬理試験として抗 CGRP 作用を評価する，アカゲザルを用いたカプサイシン誘発皮膚血管拡張（以下「CIDV」）モデルを構築した。In vitro 薬理試験におけるアカゲザル CGRP 受容体に対する結合親和性（0.009 nmol/L）は，ヒト CGRP 受容体（0.026 nmol/L）に近似していた。一方，各動物種の CGRP 受容体に対する結合親和性を評価した in vitro 試験において，Ki 値はアカゲザル（0.009 nmol/L）及びヒト（0.026 nmol/L）であったのに対し，ラット（0.7 nmol/L），マウス（0.13 nmol/L），ウサギ（2.1 nmol/L）と低く，種差が認められた。サルと比較してラット CGRP 受容体に対する結合親和性は低いものの，サル及びラットの薬物動態及び代謝プロファイルをふまえると，いずれの動物種もアトゲパントの非臨床安全性プロファイルを評価する上で適切な動物種であると考えられた。安全性薬理試験及び毒性試験における血漿中濃度は，μmol/L オーダーに達しており，in vitro 試験で確認された CGRP 受容体に対する結合親和性の nmol/L オーダーと比較して十分に高い。また，これらの動物種を用いた CIDV モデルで血流変化を指標に薬理作用が認められた血漿中濃度と近い曝露量であった。

ラット CIDV モデルにおいて，アトゲパントは 3.7 μmol/L の血漿中濃度で，皮膚血流を 47%阻害した（2.6.2.2.2.1 項）。ラットを用いた反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験における曝露量は，ラット CIDV モデルで薬理作用が認められた曝露量より十分に高い用量で評価されている。ウサギ CIDV モデルにおいて，アトゲパントは 41 μmol/L の血漿中濃度で皮膚血流を 43%阻害した（2.6.2.2.2.1 項）。ウサギを用いた生殖発生毒性試験における曝露量は，ウサギ CIDV モデルで有効性を示した曝露量を下回ったが，ウサギ CGRP 受容体に対する Ki 値（2.1 nmol/L）に比し

て有意に高く，明らかに薬理作用を示すと考えられた。例として，ウサギを用いた生殖発生毒性試験の 325 mg/kg/日群において，アトゲパントに関連した生存胎児の平均体重の減少（雌/雄で対照群よりそれぞれ 14% / 10%の減少）が認められた（2.6.6.6.4 項）。したがって，ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験により，生殖発生に及ぼす影響について適切に評価されていると考えられた。

CGRP 及び関連神経ペプチドは，子宮胎盤機能及び胎児成長を含む様々な機能に重要な役割を果たしている可能性があると報告されている[4,5]。CGRP 及びその受容体はいずれも胎盤及び着床部位に発現し[6,7]，妊娠期間に調節されることから[8]，CGRP は強力な血管拡張物質として胎児の発生並びに胎児胎盤 / 子宮胎盤の血管緊張の制御に関与していることが示唆された。ラットに切断型 CGRP ペプチド拮抗薬である $CGRP_{8-37}$ を投与したとき，血圧上昇し，胎児成長の遅延及び出生児の死亡率の上昇が認められている[9]。これらの毒性の詳細な機序は明らかとはなっていないものの，子宮胎盤血流の障害により胎児発育の遅延が生じると考えられている。最近の研究では，CGRP ファミリーの他の神経ペプチドであるアドレノメデュリン及びインターメジンが，妊娠期間の胎児及び胎盤の成長及び発達の調節に関与する可能性が報告されている[10-12]。しかしながら，生殖発生に対する CGRP ファミリーペプチドの機能についてより多くの知見を得るためには，追加の検証試験が必要である。

マウスを用いた in vivo 薬理試験は実施していないが，ラット及びマウス CGRP 受容体に対する in vitro 結合親和性は類似していることから，マウスを用いた安全性試験では薬理学的に意義のある曝露量で評価されていると考えられた。

主要な毒性試験は，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（以下「GLP」）に関する省令に従い実施し，各試験は，医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」）ガイドラインに概説された実施要件に適合するようデザインした。本申請を支持する非臨床安全性試験として，安全性薬理試験（表 2.4-1）及び毒性試験（表 2.4-2）を実施した。

規制当局からの指摘事項であった，低分子 CGRP 受容体拮抗薬による肝毒性の可能性を検討するため，過去に開発が中止された 2 つの化合物（telcagepant 及び MK-3207）とアトゲパントについて肝毒性の機序を評価及び比較し，アトゲパントの臨床使用時の肝毒性のモデル評価を DILIsym 評価により実施した。DILIsym は，患者集団シミュレーションを含み，異なる薬剤及び投与レジメンによる肝毒性の頻度及び重症度の推定，並びに同じ疾患療域における異なる薬剤間での肝毒性の比較に利用可能な定量的な毒性のシミレーションモデルである。本シミュレーションの結果，アトゲパントは，telcagepant 及び MK-3207 と比較しての肝毒性の可能性は低いことが示された。

これらの結果から，アトゲパントの非臨床安全性プロファイルは，アトゲパントの成人における片頭痛の予防を効能として承認申請を支持するものであった。

2.4.2 薬理試験

アトゲパントはヒト CGRP 受容体の強力かつ選択的なアンタゴニストである。複数の in vitro 及び in vivo モデルにおいて抗 CGRP 作用を示した。例として，アトゲパントは in vitro で αCGRP

によるヒト頭蓋動脈の弛緩を有意に阻害した。アカゲザルを用いた皮膚血管拡張モデル（カプサイシンを局所適用したときの CGRP 介在性反応を薬力学的指標として用いたモデル）において，アトゲパントはカプサイシン誘発性皮膚血管拡張（以下「CIDV」）を濃度依存的に阻害した。

アトゲパントは，アカゲザル CIDV の EC_{90} 値の数倍高い血漿中濃度において，脳内 CGRP 受容体占有率が低く（約 25%），サルにおける脳移行性は低かった（2.6.2.3.3 項）。

実施した一連の安全性薬理試験において，アトゲパントは中枢神経系，心血管系及び呼吸系に意義のある影響を及ぼさなかった（2.6.2.4 項）。

2.4.3 薬物動態試験

Wistar Hannover ラット及びアカゲザルにアトゲパントを静脈内及び経口投与したときのアトゲパントの薬物動態を評価した。アトゲパントのクリアランスはラットでは低く，サルでは中等度であり，いずれの動物種においても血漿中半減期は短かった（約 1–4 時間）。アトゲパントの経口バイオアベイラビリティは，ラット及びサルで27%であった。ラット，サル及びヒトにおけるアトゲパントの血漿中非結合率は，それぞれ 4.3，11.3 及び 4.7%であった。アトゲパントの赤血球への選択的移行性は認められず，ラット，サル及びヒトにおける血液/血漿中濃度比は，それぞれ 0.6，0.9 及び 0.8 であった。胆管カニューレ挿入ラット及びサルにアトゲパントを静脈内投与したとき，アトゲパントは主に代謝物として胆汁中に排泄された。胆管カニューレ挿入ラット及びサルにアトゲパントを経口投与したとき，アトゲパントの吸収は中等度であり，主に代謝物として胆汁中に排泄された。

ラットに[^{14}C]アトゲパントを経口投与したとき，アトゲパント由来の放射能は広範に組織に分布した。大部分の組織中放射能濃度は血液中濃度とおおむね同程度であったが，中枢神経系組織，眼及び骨ではほとんど認められなかった。また，皮膚や眼のブドウ膜関連組織などの色素組織中の放射能濃度は有色ラット及びアルビノラットで類似していたことから，[^{14}C]アトゲパント由来放射能とメラニンとの特異的な結合はないことが示唆された。

ヒト，ラット及びサルの肝ミクロソーム及び肝細胞におけるアトゲパントの消失は低かった。ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞において，2 種類の酸化代謝物（M1［L-005039327，アザオキシインドール部分の N-オキシド化体］及び M2［L-005041569，アザオキシインドール部分の 5-水酸化体］）が認められた。ヒトで認められた全ての代謝物は，非臨床毒性試験の動物種であるマウス，ラット又はサルの肝細胞でも認められた。

ラットではアトゲパントは主に酸化的代謝を介して消失し，主な代謝物は M1，M2 及び M11（酸化体）であった。また，水酸化体のグルクロン酸抱合体（M12），二重酸化及びメチル化体のグルクロン酸抱合体（M13），三重酸化体（M3 及び M4），並びに，二重酸化体（M6，M7，M8，M9 及び M10）などの二次代謝物も検出された。サルではアトゲパントは主に酸化的代謝を介して消失し，代謝物 M1 及び M2 として主に胆汁中に排泄される。血中での主要な成分はアトゲパントであり，代謝物 M1 及び M23（二酸化メチルグルクロン酸抱合体）が低濃度ながら検出された。ヒト特有の主要な代謝物は認められなかった（2.7.2.2.1.2 項）。

In vitro での reaction phenotyping 試験の結果から，ヒトにおけるアトゲパントの酸化的代謝には主にチトクロム P450（以下「CYP」）3A4 が寄与し，また，CYP2D6 もわずかに関与することが示唆された。イトラコナゾール又はリファンピシンを併用した臨床薬物相互作用試験の結果から，強い CYP3A4 阻害剤又は誘導剤と併用投与した場合，アトゲパントの薬物動態に相互作用を引き起こすことが示された（2.7.2.2.5.1 項及び 2.7.2.2.5.2 項）。アトゲパントは CYP1A2 及び CYP3A4 を阻害しなかったが，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2D6 及び CYP2C19 に対して弱い阻害作用を示した。アトゲパントは CYP に対し時間依存的阻害作用を示さなかった。アトゲパントはモノアミン酸化酵素（以下「MAO」）-A 及びウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（以下「UGT」）1A1 に対し強い阻害作用を示さなかった。アトゲパントは in vitro では CYP3A4 の誘導作用が認められたものの，Relative Induction Score modeling を用いた評価から，臨床的に意味のある誘導作用はないと予測された。アトゲパントは CYP1A2 又は CYP2B6 に対し誘導作用を示さなかった。以上より，アトゲパントは主要な CYP の阻害又は誘導，あるいは MAO-A 又は UGT1A1 の阻害を介した臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性は極めて低いと予測される。

アトゲパントは P 糖タンパク質（以下「P-gp」）及び乳癌耐性タンパク質（以下「BCRP」）の基質であった。また，アトゲパントは臨床での血漿中濃度で P-gp 及び BCRP を阻害しないと予測された。アトゲパントは有機アニオントランスポーター（以下「OAT」）3，有機カチオントランスポーター（以下「OCT」）2 及び multidrug and toxin extrusion（以下「MATE」）1 の基質ではないが，肝取り込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（以下「OATP」）1B1 及び OATP1B3，並びに，腎取り込みトランスポーターである OAT1 の基質であった。アトゲパントは臨床での血漿中濃度で OATP1B1，OCT1 及び MATE1 を軽度に阻害するが，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3 及び MATE-2K は阻害しないと予測された。アトゲパントの曝露量は，P-gp 及び CYP3A4 の阻害剤であるイトラコナゾールと併用した場合では顕著に増加した一方，P-gp 阻害剤であるキニジンと併用した場合では臨床的に意味のある増加は認められなかった（2.7.2.2.5.1 項及び 2.7.2.2.5.3 項参照）。また，OATP1B 阻害剤であるリファンピシン（単回投与）を併用したとき，アトゲパントの曝露量の顕著な増加が認められた（2.7.2.2.5.2 項参照）。

2.4.4 毒性試験

アトゲパントの毒性学的及びトキシコキネティクスプロファイルを一連の遺伝毒性試験，光毒性試験，マウス（最長 3 ヵ月間），ラット（最長 6 ヵ月間）及びサル（最長 9 ヵ月間）を用いた反復経口投与毒性試験，ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験，ラットを用いた幼若動物毒性試験（神経病理組織学的評価を含む），マウス及びラットを用いた 2 年間がん原性試験，並びにラットを用いた依存性試験により評価した。

アトゲパントの変異原性，DNA 鎖切断及び / 又は染色体異常を評価するために，一連の遺伝毒性試験を実施した。In vitro 遺伝毒性試験において適用濃度 5000 µg/plate 又は 200 µmol/L まで，

ラットを用いた in vivo 小核試験において 250 mg/kg/日，14 日間投与まで，変異原性及び遺伝毒性を示さなかった。

アトゲパントを 3 日間投与した後に紫外線を単回照射する光毒性試験において，40 mg/kg/日の用量まで皮膚及び眼に光毒性を示唆する変化は認められなかった。

生殖発生毒性試験として，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験，並びにラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験を実施した。投与可能最大量又は最大耐量までの用量で，アトゲパントに関連した奇形又は受胎能の所見は認められなかった。ラットにおいて，母動物毒性を引き起こす用量でのみ，出生児の体重減少及び骨格異常の増加などの発生毒性が認められた。これらの試験で認められた母動物における毒性は，反復投与毒性試験の結果と一致していた。授乳ラットにおいて，アトゲパントの乳汁中移行が認められ，その濃度は母動物の血漿中濃度の約 2 倍であった。ラットを用いた幼若動物毒性試験において，毒性変化は認められなかった。

ラット及びマウスを用いたがん原性試験で，いずれの用量でも腫瘍性変化は認められなかった。マウスにおける腫瘍性変化の NOEL は，雄で 75 mg/kg/日以上，雌で 160 mg/kg/日以上であった。多重性の調整後，ラットの雌（200 mg/kg/日まで）及び雄（100 mg/kg/日まで）のいずれにおいても腫瘍発生率に統計学的に有意な増加又は減少傾向は認められなかった。アトゲパント投与に関連した非腫瘍性病変として，小腸上皮の空胞化の用量依存的な増加が雌雄ラットの全用量及び早期剖検した雌雄マウスの高用量で認められた（ヒトに 60 mg QD 投与時の曝露量［AUC］と比較した血漿中曝露量比は，マウスで約 9 倍，ラットで約 24-37 倍であった）。

反復投与毒性試験において，マウス（6 ヵ月間試験で 100 mg/kg/日まで，3 ヵ月間試験で 200 mg/kg/日まで），ラット（6 ヵ月間試験で 100 mg/kg/日まで，3 ヵ月間試験で 200 mg/kg/日まで）及びサル（9 ヵ月間試験で 300 mg/kg/日まで）にアトゲパントに関連した死亡は認められなかった。げっ歯類で概して投与後に流涎，体重増加量の減少，小腸又は上皮小体の上皮空胞化が認められた。ラットの 3 ヵ月間試験では，200 mg/kg/日で体重増加量の減少（雄のみ 16%）及び上皮小体の空胞化増加が認められた。小腸上皮の空胞化は，20 及び 200 mg/kg/日群で主として空腸にみられたが，その変化は絨毛先端部に限定され，上皮細胞の変性又は壊死を伴わなかった。2 週間反復投与毒性試験の所見と比較して，6 ヵ月時点で変化の重症度の増加は認められなかった。これは，空胞化が高度に分化した表面上皮のみに認められたという結果と一致しており，ラット小腸の細胞代謝回転により上皮細胞は 3–5 日以内に置き換えられる。6 ヵ月間反復投与後に陰窩の過形成が認められなかったことから，ラットで認められた空胞化が小腸上皮の代謝回転に影響しないことが更に裏付けられた。ラット及びマウスを用いたがん原性試験において，消化管の腫瘍性変化は認められなかった。また，この変化は可逆的であったことから，毒性学的意義は低く，毒性ではないと考えられた。また，これらの変化はサルでは認められなかった。ラットにアトゲパントを 6 ヵ月間投与したときの無毒性量（以下「NOAEL」）は 100 mg/kg/日で，このときの $AUC_{0\text{-}24h}$ は 192.5 µmol/L•h であった。これはヒトに 60 mg QD 投与したときの臨床曝露量（約 5.75 µmol/L•h）の約 33 倍であった。

サルを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験で，4，15 及び 150 mg/kg/日の用量で投与したとき，アトゲパントに関連した剖検前の変化，剖検所見及び組織形態学的所見は認められなかった。片頭痛予防の適応症に対する臨床用量の 50 倍の安全域を想定して設定した 300 mg/kg/日の用量で投与したサルを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験で，雄の 1/3 例で精巣及び精巣上体の白膜内動脈にごく軽度の限局性動脈炎症及び動脈中膜肥厚が認められた。この雄 1 例で認められた変化は偶発変化と考えられた。血管傷害の所見が認められたこの雄サルで，13 週間反復投与終了時の曝露量が最も高かった。本試験の 1 日目における平均曝露量（AUC）において，300 mg/kg/日投与群の曝露量（336 µmol/L•h）は 150 mg/kg/日投与群における曝露量（206 µmol/L•h）より高値であった。一方，試験終了時の平均曝露量は 300 mg/kg/日投与群（110 µmol/L•h，血管傷害有り）及び 150 mg/kg/日投与群（109 µmol/L•h，血管傷害無し）で同程度であった。その後に実施したサルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験で，最高用量の 300 mg/kg/日まで血管の変化は認められなかった。サルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験において，300 mg/kg/日の用量までアトゲパントに関連した剖検前の変化，剖検所見及び組織形態学的所見は認められず，NOAEL は 300 mg/kg/日で，平均曝露量（AUC）は 70.7 µmol/L•h（39 週）であった。これは，ヒトに 60 mg QD 投与したときに予想される臨床曝露量（約 5.75 µmol/L•h）に対し，約 12 倍の安全域であった。

CGRP 受容体に対する in vitro 親和性に種差が認められ，ラット（Ki = 0.7 nmol/L），マウス（Ki = 0.13 nmol/L）及びウサギ（Ki = 2.1 nmo/L）の CGRP 受容体に対する親和性は，サル（Ki = 0.009 nmol/L）及びヒト（Ki = 0.026 nmol/L）よりも低かった。しかしながら，ラット及びウサギを用いた非臨床安全性試験は，CIDV モデルにおいて薬理学的に意義のある血漿中濃度を上回る用量で評価されており，また，安全性薬理試験及び毒性試験における血漿中濃度はこれらの動物種における Ki 値よりも有意に高かった。マウスを用いた CIDV モデルの成績は得られていないが，ラット及びマウス CGRP 受容体に対する親和性は同程度であることを踏まえると，マウスの非臨床安全性試験では薬理学的に意義のある曝露量で評価されていると考えられた。サルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験の高用量（300 mg/kg/日）における 1 日目の曝露量（C_{max}）は，サルの CIDV モデルの 50%有効濃度（1 nmol/L）の 10000 倍超であった。これらの点を踏まえると，ラット，マウス，ウサギ及びサルを用いた非臨床安全性試験により，on-target 及び off-target 毒性について適切な評価が行われていると考えられた。

アトゲパント市販用原薬及び製剤に含まれると予想される不純物が毒性試験用ロットに認められている。サルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験で確認されたエピマー不純物量及び遺伝毒性のリスクを評価した in silico 解析に基づくと，エピマー不純物の安全性が確認されたと考えられた。

既知の肝毒性機序（胆汁酸トランスポーター阻害，酸化ストレス，ミトコンドリア機能障害）に関連する in vitro 試験を，アトゲパント及びヒトにおける肝毒性のために開発中止された CGRP 受容体拮抗薬である telcagepant 及び MK-3207 を用いて実施した。得られた結果を各化合物の予定臨床用量及び PBPK モデルとともに DILIsym モデルにパラメータ化した。DILIsym モデリングの結果から，アトゲパントは telcagepant 及び MK-3207 と比較して，基準値上限の 3 倍を超える

臨床的に意義のある ALT 上昇の発現リスクが低いことが示唆された。ラットを用いた自己投与及び身体依存性を評価した試験において，乱用の可能性を示す所見は認められなかった。

結論として，これまでに実施した毒性試験は，ヒトの 60 mg QD 投与後の推定最大臨床曝露量（約 5.75 µmol/L•h）を上回る安全域が示された。ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験における NOAEL は 100 mg/kg/日（平均 AUC = 192.5 µmol/L•h）で，曝露量比は約 33 倍であった。サルに 9 ヵ月間反復投与したときの NOAEL は 300 mg/kg/日（AUC = 70.7 µmol/L•h）で，安全域は 12 倍であった。ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験の高用量群（100 mg/kg/日）で，軽度の体重増加量の減少及び空腸上皮の空胞化が認められた。これらの所見はサルではいずれの曝露量でも認められなかった。小腸上皮の空胞化は，回復群の全例で休薬により回復することが示された。サルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験では毒性は認められなかった。片頭痛予防の適応症に対する臨床目標用量の 50 倍の安全域を想定してデザインされた 300 mg/kg/日の用量で投与したサルを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験において，雄の 1/3 例で精巣及び精巣上体の白膜内動脈にごく軽度の限局性動脈炎症及び動脈中膜肥厚が認められた。この 1 例の雄の変化は偶発的なものと考えられた。生殖発生毒性試験において，アトゲパントに関連した奇形，受胎能，母動物の生殖能及び出生児の性的発達への影響は認められず，ラットを用いた幼若動物毒性試験における毒性変化は認められず，変異原性及びがん原性は認められず，光毒性も陰性であった。ラットを用いた自己投与及び身体依存性を評価した試験において，乱用の可能性を示す所見は認められなかった。DILIsym による in vitro 試験及びモデリングにより，アトゲパントは，評価に用いた他の CGRP 受容体拮抗薬に比べ肝毒性を引き起こすリスクが低いことが示唆された。また，いずれの動物種を用いた反復投与毒性試験においても肝臓に関連した毒性変化は認められなかった。

実施した非臨床安全性試験の全体的な結論として，アトゲパントの非臨床毒性プロファイルは，成人の片頭痛の予防を目的とした 10 mg，30 mg 及び 60 mg QD の長期投与におけるアトゲパントの安全性を裏付けるものであった。主要な毒性試験で得られた曝露量比を表 2.4-3 に示す。

表 2.4-3. 主要な毒性試験における NOAEL と安全域のまとめ

Study	Doses (mg/kg)	NOAEL	Margin (AUC)[a]
6 Month Rat	10, 30, 100	100	33x
9 Month Monkey	15, 40, 300	300	12x
Embryofetal Development Rat	5, 15, 125, 750	15 (developmental)	4x
Embryofetal Development Rabbit	30, 90, 130	130 (developmental)	8x
Fertility Rat	5, 20, 125	125	17x[b]
Pre/postnatal Development Rat	15, 45, 125	125	17x[b]
Carcinogenicity Mouse	M: 5, 20, 75 F: 5, 30, 160	75 160	9x
Carcinogenicity Rat	M: 10, 20, 100 F: 25, 65, 200	100 200	24x/37x

a. Exposure multiples based on AUC at a 60 mg QD dose (Clinical Study CGP-PK-02)

b. Exposure data from GLP Embryo-fetal Development study at 125 mg/kg/day

2.4.5 総括及び結論

実施した非臨床薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験の結果は，成人の片頭痛予防を効能としたアトゲパントの臨床使用を支持するものであった。総括及び結論を以下に要約した。

- In vitro 及び in vivo 薬理試験において，アトゲパントは強力かつ選択的な CGRP 受容体拮抗作用を示した（サル及びげっ歯類におけるカプサイシン誘発性皮膚血管拡張，並びに摘出ヒト冠動脈，大脳動脈及び中髄膜動脈における血管拡張）。
- 実施した非臨床安全性試験は十分な全身曝露量下で評価され，ラット，マウス，ウサギ及びサルにおいて，on-target 及び off-target 毒性ともに適切な毒性評価が行われた。
- 中枢神経系，心血管系及び呼吸系を評価した安全性薬理試験おいて，毒性学的に意義のある変化は認められなかった。
- 非臨床動物種におけるアトゲパントの吸収は中等度から良好であることが示唆され，アトゲパントのクリアランスはラットで低く，サルでは中等度であり，いずれの動物種においても経口バイオアベイラビリティは約 27%であった。
- ヒト特有の代謝物は認められなかった。
- アトゲパント及び代謝物は胆汁，尿及び糞中に排泄される。アトゲパントの代謝物は薬理活性に寄与しないと予想される。
- アトゲパントは主に CYP3A4 によって代謝される。
- アトゲパントは in vitro で CYP3A4 を誘導したが，Relative Induction Score modeling を用いた評価から，臨床的に意味のある誘導作用はないと予測された。
- ラットにおいて，アトゲパントは乳汁中に移行し，乳汁中アトゲパント濃度は母体血漿中濃度の約 2 倍であった。

- アトゲパントは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT1 の基質であったが，OAT3，OCT2 及び MATE1 の基質ではなかった。
- In vitro において，アトゲパントは OATP1B1，OATP1B3，OCT1，MATE1 及び BSEP を阻害したが，臨床での血漿中濃度では阻害しないことが予測された。MRP3，MRP4 及び MATE-2K の阻害は認められなかった。
- ヒトに最高有効用量である 60 mg QD を投与したときの曝露量と比較して，実施した非臨床毒性試験において，4–37 倍の安全域を示した。
- ラット（6 ヵ月間）及びサル（9 ヵ月間）を用いた長期投与試験における NOAEL は検討した最高用量であり，60 mg QD 投与後の推定臨床曝露量（約 5.75 µmol/L•h）と比較して，ラットで約 33 倍，サルで約 12 倍の安全域を示した。
- 実施した一連の毒性試験において，アトゲパントは，奇形及び受胎能に関する所見や変異原性及びがん原性は認められず，光毒性も認められなかった。ラットでは，母体毒性を引き起こす用量でのみ出生児の体重減少及び骨格異常の増加からなる発生毒性が認められた。
- DILIsym 評価による in vitro 試験及びモデリングから，アトゲパントは評価した他の CGRP 受容体拮抗薬と比較して薬物性肝障害を引き起こすリスクが低いことが示唆された。
- 反復投与毒性試験において，肝毒性を示唆する所見は認められなかった。
- 幼若動物を用いた毒性試験において，アトゲパントに関連した毒性所見は認められなかった。
- ラットを用いた依存性試験において，乱用の可能性を示す所見は認められなかった。

2.4.6 参考文献一覧

1. Fischer MJ. The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the pathogenesis of primary headache. Drugs Fut. 2006;31(2):175-81.
2. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. Physiol Rev. 2014;94(4):1099-142.
3. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015;55:533-52.
4. Yallampalli C, Chauhan M, Endsley J and Sathishkumar K. Calcitonin Gene Related Family eptides: Importance in Normal Placental and Fetal Development. Part of the Advances in Experimental Medicine and Biology Book Series (2014;814:229 –240). Editors: Zhang, Lubo; Ducsay, Charles A.
5. Dong YL, Vegiraju S, Chauhan M, Gangula PR, Hankins GD, Goodrum L, et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide in control of human fetoplacental vascular tone. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;286:H230–239.

6. Tsatsaris V, Tarrade A, Merviel P, Garel JM, Segond N, Jullienne A, et al. Calcitonin generelated peptide (CGRP) and CGRP receptor expression at the human implantation site. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4383–4390.
7. Dong YL, Vegiraju S, Gangula PR, Kondapaka SB, Wimalawansa SJ, Yallampalli C. Expression and regulation of calcitonin gene-related peptide receptor in rat placentas. Biol Reprod. 2002;67:1321–1326
8. Yallampalli C, Gangula PRR, Kondapaka S, Fang Li, and Wimalawansa S. Regulation of Calcitonin Gene-Related Peptide Receptors in the Rat Uterus During Pregnancy and Labor and by Progesterone. Biol of Reprod. 1999:61:1023–1030.
9. Gangula PR, Dong YL, Wimalawansa SJ, Yallampalli C. Infusion of pregnant rats with calcitonin gene related peptide (CGRP)(8-37), a CGRP receptor antagonist, increases blood pressure and fetal mortality and decreases fetal growth. Biol Reprod. 2002;67:624–629.
10. Havemann D, Balakrishnan M, Borahay M, Theiler R, Jennings K, Endsley J, et al. Intermedin/adrenomedullin 2 is associated with implantation and placentation via trophoblast invasion in human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:695–703.
11. Marinoni E, Di IR, Lucchini C, Di NT, Letizia C, Cosmi EV. Adrenomedullin and nitric oxide synthase at the maternal-decidual interface in early spontaneous abortion. J Reprod Med. 2004;49:153–161.
12. Senna, AA, Zedan, M, Gamal, E, El-Salam, A, El-Mashad, A.I. Study of plasma adrenomedullin level in normal pregnancy and preclampsia. Medscape J. Med. 2008;10:29.