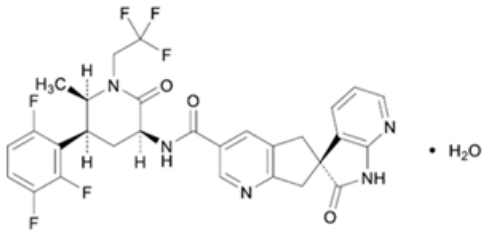
2.6.1 緒言

2.6.1.1 薬理学的特性及び化学構造

アトゲパント水和物は，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。

アトゲパント水和物の化学構造を図 2.6.1-1 に示す。

図 2.6.1-1. アトゲパント水和物の構造式



2.6.1.2 効能・効果及び用法・用量

【効能・効果】
片頭痛発作の発症抑制

＜効能・効果に関連する注意＞
十分な診察を実施し，前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している，又は慢性片頭痛であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
最新のガイドライン等を参考に，非薬物療法，片頭痛発作の急性期治療等を適切に行っても日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

【用法・用量】
通常，成人にはアトゲパントとして 60mg を 1 日 1 回経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤投与中は症状の経過を十分に観察し，本剤投与開始後 3 か月を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には，本剤の投与中止を考慮すること。また，その後

も定期的に投与継続の要否について検討し，頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には，本剤の投与中止を考慮すること。

重度の腎機能障害患者及び末期腎疾患患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）では，本剤 10 mg を 1 日 1 回，経口投与すること。強い CYP3A4 阻害剤と併用する場合は，本剤 10 mg を 1 日 1 回，経口投与すること。

OATP 阻害剤と併用する場合は，本剤 10 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回，経口投与すること。

2.6.2 薬理試験の概要文

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 1
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1 In vitro 薬理試験 4
2.6.2.2.1.1 ヒト CGRP 受容体に対する結合親和性 4
2.6.2.2.1.2 受容体選択性 5
2.6.2.2.1.3 ヒト及び動物由来 CGRP 受容体を介した in vitro 細胞活性 5
2.6.2.2.1.4 摘出冠動脈，髄膜及び大脳動脈に対する作用 6
2.6.2.2.2 In vivo 薬理試験 6
2.6.2.2.2.1 カプサイシン誘発皮膚血管拡張モデルにおける有効性 6
2.6.2.3 副次的薬理試験 7
2.6.2.3.1 アカゲザルを用いたアトゲパントの CGRP 誘発血圧及び心拍数に対する作用 7
2.6.2.3.2 アカゲザルにおける脳内 CGRP 受容体占有率 7
2.6.2.3.3 オフターゲット結合性 8
2.6.2.4 安全性薬理試験 9
2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響 9
2.6.2.4.1.1 覚醒マウスを用いた神経行動学的作用の評価 9
2.6.2.4.1.2 ラットを用いた 14 日間経口投与による小核試験及び機能観察総合評価（FOB） 10
2.6.2.4.2 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響 10
2.6.2.4.2.1 CHO 細胞に安定発現させた hERG チャネル電流に関する電気生理学的評価 10
2.6.2.4.2.2 麻酔モルモットにおける探索的心血管系試験 11
2.6.2.4.2.3 ラットのテレメトリー試験における血行動態作用の心血管評価 11
2.6.2.4.2.4 アカゲザルを用いた経口投与による心血管系及び呼吸系テレメトリー試験 11
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 13
2.6.2.6 考察及び結論 13
2.6.2.7 参考文献 14

表一覧

表 2.6.2-1. ヒト及び動物由来 CGRP 受容体に対する結合親和性 5
表 2.6.2-2. ヒト遺伝子組み換え CGRP 及び関連受容体に対するアトゲパントの受容体選択性 5
表 2.6.2-3. 実施した安全性薬理試験の一覧 9

略語一覧

略語	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）
AM	adrenomedullin	アドレノメデュリン
AMY	amylin	アミリン
CIDV	capsaicin-induced dermal vasodilatation	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
EC_{50}	half maximal efficacy concentration	50%有効濃度
EC_{90}	90% maximal efficacy concentration	90%有効濃度
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児腎由来
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放出断層撮影
PK/PD	Pharmacokinetics / Pharmacodynamics	薬物動態/薬力学
SK-N-MC	human neuroblastoma cell	ヒト神経神経芽細胞腫

2.6.2.1 まとめ

カルシトニン遺伝子関連ペプチド（以下「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（以下「アトゲパント」）はヒト CGRP 受容体の強力かつ選択的な拮抗薬である。実施した in vitro 及び in vivo 薬効薬理試験において抗 CGRP 作用が確認された。In vitro ヒト頭蓋動脈の αCGRP 介在性弛緩に対し，アトゲパントは有意な拮抗作用を示した。In vivo 薬力学的評価として局所適用したカプサイシンに対する CGRP 媒介反応を利用したアカゲザル皮膚血管拡張モデルおいて，アトゲパントはカプサイシン誘発皮膚血管拡張（以下「CIDV」）を濃度依存的に阻害した。サルを用いた陽電子放出断層撮影（以下「PET」）トレーサー試験において，アトゲパントによる脳内 CGRP 受容体占有率は低いことが示された。実施した一連の安全性薬理試験において，心血管系，呼吸系及び中枢神経系に毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 In vitro 薬理試験

2.6.2.2.1.1 ヒト CGRP 受容体に対する結合親和性

（PD001 [4.2.1.1-1 項]，概要表 2.6.3.2 項）

ヒト及び動物由来 CGRP 受容体に対するアトゲパントの親和性を，in vitro［^{125}I］-hCGRP 競合結合アッセイにより評価した。アトゲパントは，天然型ヒト CGRP 受容体を発現するヒト神経芽細胞腫（以下「SK-N-MC」）細胞の膜分画及びヒト組換え型 CGRP 受容体を発現させた細胞（CLR/RAMP1）の膜分画に対する［^{125}I］-hCGRP の結合を阻害し，Ki 値はそれぞれ 0.026 及び 0.015 nmol/L であったことから，アトゲパントは，ヒト天然型及び組み換え型 CGRP 受容体に対し，同様の薬理活性を示すことが示された。アトゲパントはアカゲザル由来 CGRP 受容体に対して高い親和性を示したが（Ki: 0.009 nmol/L），New Zealand White（以下「NZW」）ウサギ，ラット，マウス又はイヌ由来 CGRP 受容体に対する親和性は比較的低かった（表 2.6.2-1）。

表 2.6.2-1. ヒト及び動物由来 CGRP 受容体に対する結合親和性

Receptor Source	Ki (nmol/L)	SEM	N
Human (native)	0.026	0.005	3
Human (recombinant)	0.015	0.002	3
Rhesus Monkey	0.009	0.001	7
New Zealand White Rabbit	2.1	0.4	7
Rat	0.7	0.1	4
Mouse	0.13	0.01	7
Dog	1.2	0.2	7

2.6.2.2.1.2 受容体選択性

（PD001 [4.2.1.1-1 項]，概要表 2.6.3.3 項）

アトゲパントは，ヒト遺伝子組み換え型のアドレノメデュリン 1（CLR/RAMP2，AM1）受容体，アドレノメデュリン 2（CLR/RAMP3，AM2）受容体及びカルシトニン（CTR）受容体と比較して，CGRP 受容体（CLR/RAMP1）に対する選択性は高く，IC_{50} 値は，0.026 nmol/L であった（表 2.6.2-2）。アトゲパントは CGRP 受容体に選択的であるが，ヒトアミリン 1（CTR/RAMP1，AMY1）及びアミリン 3（CTR/RAMP3，AMY3）受容体にも親和性を示した。アトゲパントは，AMY1 及び AMY3 発現細胞におけるアミリン刺激 cAMP 応答を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 2.4 nmol/L 及び 1.4 µmol/L であった。また，アトゲパントはヒト遺伝子組換え AMY1 発現細胞膜上の［^{125}I］-アミリン結合を阻害し，Ki 値は 1.8 nmol/L であった。

表 2.6.2-2. ヒト遺伝子組み換え CGRP 及び関連受容体に対するアトゲパントの受容体選択性

Receptor	IC_{50} (nmol/L)	N	Fold Selectivity (vs CGRP)
CGRP	0.026	5	---
AM1	>18,000	2	>10,000
AM2	400	2	>10,000
AMY1	2.4	9	92
AMY3	1,418	4	>10,000
CTR	6,274	4	>10,000

2.6.2.2.1.3 ヒト及び動物由来 CGRP 受容体を介した in vitro 細胞活性

（PD001 [4.2.1.1-1 項]，概要表 2.6.3.3 項）

CGRP 受容体活性化は，アデニル酸シクラーゼの活性化を介して細胞内 cAMP レベルの増加をもたらす。そこで，ヒト又はアカゲザル由来 CGRP 受容体を安定発現させた細胞を用いて，アゴニスト刺激による細胞内 cAMP レベルの阻害を指標に，アトゲパントの in vitro 阻害活性を評価した。アトゲパントは，ヒト及びアカゲザル由来 CGRP 受容体を発現させたヒト胎児腎由来（以下「HEK」）293 細胞（n = 2-6）におけるヒト αCGRP 刺激 cAMP 応答を強力に阻害し，50%阻害濃度（以下「IC_{50}」）値はそれぞれ 0.026 ± 0.005 及び 0.045 nmol/L であった。

2.6.2.2.1.4 摘出冠動脈，髄膜及び大脳動脈に対する作用

（PD008 [4.2.1.1-2 項]，概要表 2.6.3.2 項）

追加試験として，遠位冠動脈，中硬膜動脈及び大脳動脈のヒト摘出標本を用いてヒト αCGRP 及びアトゲパントの作用を in vitro 機能アッセイにより評価した。アトゲパントの静止血管トーヌスに対する効果と CGRP の弛緩作用に対する拮抗作用を評価した。本試験では，対照として血管収縮作用が知られているトリプタンとして zolmitriptan を用いた。脳動脈は神経外科的処置中に採取した標本（n = 6–7），冠動脈は心臓ドナーから採取した標本（n = 6–8）を用いた。

遠位冠動脈の標本では，αCGRP は，濃度依存的に遠位冠動脈標本を弛緩させた（E_{max} = 83 ± 6%，pEC_{50} = 9.0 ± 0.2，平均値 ± 標準誤差，n = 8）。アトゲパント（10 nmol/L – 1 µmol/L）は，αCGRP の E_{max} に影響せずに αCGRP による弛緩作用に拮抗し，pK_B 値は 9.42 – 8.64 であった。冠動脈標本において，アトゲパントは 100 µmol/L まで活性を示さなかったのに対し，zolmitriptan は濃度依存的な収縮作用を示した（E_{max} = 71.8 ± 33.0%，pEC_{50} = 7.13 ± 0.16，平均値 ± 標準誤差，n = 6）。また，近位冠動脈標本においても，アトゲパントでは，収縮作用が認められなかったのに対し，zolmitriptan では有意な収縮作用が認められた。

中硬膜動脈及び大脳動脈標本において，αCGRP は濃度依存的な弛緩（E_{max} = 95 ± 16%，pEC_{50} = 約 8.65 ± 0.16，平均値 ± 標準誤差，n = 7）を示し，アトゲパントは αCGRP の薬理作用に影響させずに αCGRP の E_{max} を低下させたことから，アトゲパントは，非競合的に αCGRP の作用を拮抗した。一般に，アトゲパントの作用は，冠動脈と比較して頭蓋内動脈でより頑健であった。アトゲパントは髄膜及び大脳動脈標本において，それ自体は有意な活性を示さなかったのに対し，zolmitriptan は有意で濃度依存的な収縮を示した（E_{max}= 88–173%，pEC_{50} = 7.5-6.99）。

2.6.2.2.2 In vivo 薬理試験

2.6.2.2.2.1 カプサイシン誘発皮膚血管拡張モデルにおける有効性

（PD002 [4.2.1.1-3 項]，PD003 [4.2.1.1-4 項]，概要表 2.6.3.2 項）

アカゲザルを用いて，in vivo CGRP 受容体アンタゴニスト作用を評価する薬理評価モデルを構築した。本モデルでは，麻酔下のアカゲザルの前腕におけるカプサイシン溶液を局所適用後に認められる皮膚血管の拡張をレーザードップラー法により評価した（PD002）。カプサイシンはバニロイド 1 受容体を活性化し，CGRP を含む血管作動性メディエータの放出を介して神経原性

炎症及び血管拡張を生じる。その結果生じるアカゲザル前腕の皮膚血管拡張は，主に CGRP によって引き起こされ，CGRP 受容体拮抗薬によって阻害されることから，本モデルでは，カプサイシンにより惹起された内因性 CGRP に対する in vivo 薬理作用の評価が可能となる [4]。カニクイザルにアトゲパントを Group A には 0.4，4.2，42 µg/kg，静脈内投与，Group B には 0.1，0.8，8.2 µg/kg/分，25 分間静脈内投与したとき，アトゲパントは CIDV を濃度依存的に阻害し，EC_{50} 値は 0.8 nmol/L，EC_{90} 値は 7 nmol/L であった。また，薬物動態/薬力学（以下「PK/PD」）モデルから，アトゲパントの CIDV モデルにおける EC_{50} は 1.04 nmol/L であることが示唆され，これは 9.4 nmol/L の EC_{90} と相関する可能性が考えられた。

NZW ウサギ及びラットにおける in vivo 薬理作用を評価するため，NZW ウサギ及びラットを用いた CIDV モデルを構築した（PD003）。麻酔下のウサギ及びラットにカプサイシン溶液を腹部に局所適用した後，腹部の皮膚血管拡張をレーザードップラー法により評価した。静脈内投与したアトゲパントは，血漿中濃度 3.7 µmol/L でラット腹部の CIDV の 47%を阻害した。ウサギでは，事前に規定した定常状態の血漿中濃度でアトゲパントを適用したとき，血漿中濃度 41 µmol/L で，ウサギ腹部の CIDV の約 43%を阻害した。これらの結果から，ラット及びウサギにおけるそれぞれの至適血漿中濃度で，アトゲパントは薬理作用を示すことが確認された。

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 アカゲザルを用いたアトゲパントの CGRP 誘発血圧及び心拍数に対する作用

（PD004 [4.2.1.2-1 項]，概要表 2.6.3.3 項）

アトゲパントの末梢の CGRP 受容体に対する in vivo 阻害作用の影響を評価するため，アカゲザルを用いて，CGRP 依存的な血圧及び心拍数の変化に対するアトゲパントの阻害作用を評価した。アカゲザルにおいて，CIDV に対する EC_{50} 値（1 nmol/L）に近い血漿中曝露が得られる用量のアトゲパントを投与し，外因性 CGRP 依存的な血圧及び心拍数の変化を評価した。アカゲザルにおける CIDV に対する EC_{50} 値に近い血漿濃度（1.1 nmol/L）において，アトゲパントは CGRP 依存的な血圧及び心拍数の変化量を約 60%低下させた。また，アトゲパントを同様の投与方法で単独投与したとき，血圧及び心拍数に影響しなかった。この結果から，アカゲザルを用いた CIDV に対して薬理活性を示す濃度でアトゲパントを投与したとき，外因性 CGRP による血管弛緩作用を阻害することが確認された。すなわち，ヒトの片頭痛発作中に血漿中 CGRP 濃度が上昇したとき，アトゲパントは CGRP により誘発される血管拡張作用に対して阻害作用を示すことが期待された。

2.6.2.3.2 アカゲザルにおける脳内 CGRP 受容体占有率

（PD006 [4.2.1.2-2 項]，概要表 2.6.3.3 項）

CGRP 受容体に対する新規 PET トレーサーである［^{11}C］MK-4232 を用いて，サルにおけるアトゲパントの脳内 CGRP 受容体占有率を検討した。本試験では，ベースラインとしてアトゲパント非存在下で［^{11}C］MK-4232 を用いて PET スキャンを実施し，その後，アトゲパント投与後

に［^{11}C］MK-4232 を用いて PET スキャンを実施した。ベースライン時とアトゲパント投与後の［^{11}C］MK–4232 の動態の変化から，アトゲパントの脳内受容体占有率を算出した。サルのモデルにおける CIDV の EC_{90} 値（9.4 nmol/L）よりも高い血漿中曝露 22 nmol/L – 229 nmol/L においてアトゲパントの脳内 CGRP 受容体占有率は低かった（約 25%）。

2.6.2.3.3 オフターゲット結合性

（PD005 [4.2.1.2-3 項]，PD001 [4.2.1.1-1 項]，概要表 2.6.3.3 項）

116 種の酵素，受容体及びイオンチャネルに対するオフターゲット結合性について検討した。アトゲパントを 10 µmol/L で適用したとき，評価したいずれの酵素，受容体及びイオンチャネルに対して 50%超の阻害又は活性化は認められず，IC_{50} は 10 µmol/L 超と考えられた（PD005）。また，アトゲパントを 10 µmol/L で適用したとき，ジルチアゼム結合アッセイ（L 型カルシウムチャネル）にわずかな活性を示し，IC_{50} 値は 22.5 µmol/L であった（PD001）。

2.6.2.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験として，アトゲパントの中枢神経系，心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討した（表 2.6.2-3）。

表 2.6.2-3. 実施した安全性薬理試験の一覧

Study Number	GLP status	Study Title	Dose Levels
TT #11-5500	Non-GLP	Safety and Exploratory Pharmacology: Assessment of Neurobehavioral Effects in Conscious Mice	20, 100 mg/kg, PO
Analyzed as part of TT #11-1106	GLP	Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats with Micronucleus and Functional Observational Battery Assays (FOB)	5, 20 and 250 mg/kg, PO
TT #11-4706	GLP	Electrophysiological Evaluation on hERG Channel Current Stably Expressed in CHO Cells	up to 28 µmol/L (solubility limit)
TT #11-5120	Non-GLP	Exploratory Cardiovascular Study in Anesthetized Guinea Pigs	0.3, 0.7, 5 mg/kg (cumulative dose 6 mg/kg), IV
TT #11-5359	Non-GLP	CV Evaluation of Hemodynamic Effects in a Rat Telemetry Study	2, 10 mg/kg, PO
TT #11-5803	GLP	Oral Cardiovascular and Respiratory Telemetry Study in Rhesus Monkeys	5, 30 (Days 1 and 2), 75 (Days 3 to 5) mg/kg, PO
TT #13-5804	GLP	Oral Hemodynamic Telemetry Assessment in Conscious Rhesus Monkeys During Repeat Dosing	500 mg/kg (daily for 5 days), PO
TT #13-5805	GLP	Oral Hemodynamic Telemetry Assessment in Conscious Rhesus Monkeys During Repeat Dosing	150 mg/kg (daily for 5 days), PO

hERG = human ether-à-go-go related gene, IV = intravascular, PO = oral, CV = cardiovascular, GLP = Good Laboratory Practice

2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響

2.6.2.4.1.1 覚醒マウスを用いた神経行動学的作用の評価

（TT#11-5500 [4.2.1.3-1 項]，非 GLP 試験，概要表 2.6.3.4 項）

神経機能への影響を評価するため，雌性 CD-1 マウス（n = 5）に，溶媒（100% PEG400）又はアトゲパントを 20 又は 100 mg/kg の用量で単回経口投与し，Irwin 法により評価した。本試験では，個別及びオープンフィールド / グリッド試験の両方により，一般症状及び活動性の評価，自律神経系機能の評価及び感覚運動活動（歩行，協調運動，反射，不随意運動）の評価を行った。投与 0.5，1，2，5 及び 24 時間後に Irwin 法による観察を行い，投与約 2 時間後に体温（直腸体温計）を測定した。神経学的評価と並行して薬物動態を評価するため，サテライト群のマ

ウス（n = 5）にアトゲパントを 20 及び 100 mg/kg の用量で経口投与し，1 及び 5 時間後に採血した。アトゲパントを 20 又は 100 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，いずれの用量でも神経行動及び平均体温に変化は認められなかった。投与 1 時間後及び 5 時間後のアトゲパントの平均血漿中濃度は，20 mg/kg の用量では 18.8 ± 2.8 µmol/L 及び 6.4 ± 0.95 µmol/L，100 mg/kg の用量では 47.5 ± 14.9 µmol/L 及び 36.2 ± 10.7 µmol/L であった。以上の結果から，マウスにアトゲパントを単回投与した場合の中枢神経系に対する無影響量は 100 mg/kg 以上であった。

2.6.2.4.1.2 ラットを用いた 14 日間経口投与による小核試験及び機能観察総合評価（FOB）

（TT#11-1106 [4.2.3.2-3 項]，GLP 試験，概要表 2.6.7.7.1 項）

雌性 Wistar Han ラット（n = 6）にアトゲパントを 0，5，20 及び 250 mg/kg の用量で 14 日間連日経口投与し，機能観察総合評価（FOB）により中枢神経系に及ぼす影響を評価した。T_{max} と予想されるアトゲパント投与 2 時間後に，自律神経機能，感覚運動活性（ホームケージ及びオープンフィールドの両方），刺激活性反応，興奮 / 覚醒，姿勢異常，自発運動及び / 又は歩行異常，前肢及び後肢の握力評価，開脚測定，ホットプレート試験での潜時評価，常同行動及び体温測定を実施した。5 及び 20 mg/kg のアトゲパントを単回経口投与したとき，神経行動反応への影響は認められなかった。高用量の 250 mg/kg を投与したとき，平均体温の低下（溶媒対照と比較して 1.1°C 低下）が認められた。また，250 mg/kg の 1/6 例で，オープンフィールド試験におけるラインクロス数と立ち上がり回数の減少が観察された。以上の結果から，ラットにアトゲパントを単回経口投与したとき，中枢神経系に及ぼす影響の無影響量は 20 mg/kg であった。

2.6.2.4.2 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

2.6.2.4.2.1 CHO 細胞に安定発現させた hERG チャネル電流に関する電気生理学的評価

（TT#11-4706 [4.2.1.3-2 項]，GLP 試験，概要表 2.6.3.4 項）

hERG チャネルに及ぼす影響を評価するため，hERG チャネルを異種発現させた CHO-K1 細胞を用いて，標準的なホールセルボルテージクランプ法により hERG チャネル電流に関する電気生理学的評価を行った。アトゲパントを規定濃度 10，30 µmol/L で適用したとき，実濃度 28 µmol/L で hERG 電流を 23.9%阻害した。溶解度の限界により，本試験条件下では 28 µmol/L を超える濃度での検討ができなかったことから，hERG 電流の IC_{50} 値は算出できなかった。本試験での評価濃度と有効性が予測される非結合型 C_{max}（0.01 µmol/L 未満）を考慮すると十分な安全域があることから，アトゲパントは有効性を示す用量でヒトの心室再分極に影響する可能性は低いと考えられた。

2.6.2.4.2.2 麻酔モルモットにおける探索的心血管系試験

（TT#11-5120 [4.2.1.3-3 項]，非 GLP 試験，概要表 2.6.3.4 項）

麻酔下で雄性 Hartley モルモット（n = 3）に 0.3，0.7 及び 5 mg/kg のアトゲパントを 20 分かけて 3 用量連続で静脈内投与（累積用量として 0.3，1 及び 6 mg/kg）し，心電図に及ぼす影響を評価した。心拍数及び心電図パラメータ（PR，QRS 及び QT / QTcB 間隔［Bazett 補正法］）を評価し，血漿中薬物濃度分析のために血液サンプルを採取した。独立した 4 例のモルモットに溶媒（50% DMSO/50% PEG200，0.5 mL）を 20 分かけて投与し，溶媒による影響を評価し，各用量のアトゲパントと time-match で比較した。アトゲパントを 0.3，0.7 及び 5 mg/kg の用量で投与したとき，溶媒対照群と比較して，心拍数，PR 間隔，QRS 間隔及び QT / QTcB 間隔にアトゲパント投与に関連した変化は認められなかった。0.3，0.7 及び 5 mg/kg の用量で 20 分間かけて静脈内投与したときのアトゲパントの平均最高血漿中濃度（平均値 ± 標準誤差）は，それぞれ 0.4 ± 0.1，1.4 ± 0.3 及び 7.7 ± 1.06 µmol/L であった。

2.6.2.4.2.3 ラットのテレメトリー試験における血行動態作用の心血管評価

（TT#11-5359 [4.2.1.3-4 項]，非 GLP 試験，概要表 2.6.3.4 項）

本剤の血行動態（血圧パラメータ及び心拍数）に対する作用を評価するため，Sprague-Dawley ラット（n = 5）に先ず溶媒のみを投与し（Time-matched 溶媒対照），それに引き続き 2 及び 10 mg/kg のアトゲパントを用量漸増単回経口投与した（アトゲパントの投与間隔は 3 日間）。心拍数及び血圧パラメータ（収縮期，拡張期及び平均血圧）は，投与前 2 時間以上，及び溶媒又はアトゲパント投与後 22 時間以上，ラジオテレメトリーを用いて連続的に記録した。Time-matched 溶媒対照と 2 及び 10 mg/kg の投与と比較した結果，アトゲパントに関連した収縮期血圧，拡張期血圧，平均血圧又は心拍数への影響は認められなかった。これらの所見に基づき，ラットにアトゲパントを単回経口投与したときの血行動態（血圧及び心拍数）に対する無影響量は，10 mg/kg 以上であった。

2.6.2.4.2.4 アカゲザルを用いた経口投与による心血管系及び呼吸系テレメトリー試験

（TT#11-5803 [4.2.1.3-5 項]，TT#11-5804 [4.2.1.3-6 項]，TT#13-5805 [4.2.1.3-7 項]，いずれも GLP 試験，概要表 2.6.3.4 項）

テレメトリーを埋め込んだアカゲザルにアトゲパントを 1 及び 2 日目に 5 及び 30 mg/kg/日の用量で単回経口投与し，投与 3–5 日目に 75 mg/kg/日の用量で 3 日間連日経口投与し，覚醒下で心血管系及び呼吸系パラメータ並びに体温に及ぼす影響を評価した。アトゲパント遊離塩基一水和物を 100%ポリエチレングリコールを溶媒として調製し，2 mL/kg の容量で投与した。4 例（雌雄各 2 例）のアカゲザルに溶媒（対照）のみを投与し，その後，投与 1–2 日目にそれぞれ 5 及び 30 mg/kg/日を単回投与し，投与 3–5 日目に 75 mg/kg/日を連日単回経口投与した（各用量間の休薬期間は設けなかった）。心拍数，動脈血圧パラメータ（収縮期血圧，拡張期血圧及び平

均血圧），心電図パラメータ（QRS，PR，RR，QT 及び QTci 間隔［個体別補正法］），呼吸パラメータ（呼吸数及び呼吸深度）及び体温を，溶媒対照及びアトゲパント投与後にテレメトリーで測定した。5 及び 30 mg/kg の単回経口投与，並びに 75 mg/kg のアトゲパントを 3 日間連日投与したとき，動脈血圧パラメータ（収縮期血圧，拡張期血圧及び平均血圧），心拍数，心電図パラメータ（PR，QRS，RR 及び QT 間隔），心拍数で補正した QT 間隔（QTci 間隔）又は QT / RR 関係，呼吸パラメータ（呼吸数及び呼吸深度）及び体温にアトゲパント投与に関連した影響は認められなかった。本試験の所見に基づくと，アカゲザルにおける心血管系，呼吸系機能及び体温に対する無影響量は 75 mg/kg/日以上であった（TT#11-5803，3 日間連日単回経口投与）。

テレメトリーを埋め込んだアカゲザル（雄 4 例）にアトゲパントを 500 mg/kg の用量で 5 日間連日経口投与し，覚醒下で心血管系及び呼吸系パラメータ，並びに体温に及ぼす影響を評価した。アトゲパントの遊離塩基一水和物を 100%ポリエチレングリコールを溶媒として調製し，2 mL/kg の容量で投与した。Time-matched 溶媒対照と比較して，収縮期血圧，拡張期血圧，平均血圧，心拍数及び体温に被験物質に関連した影響は認められなかったが，アカゲザルの同じ調製液を用いた他のトキシコキネティクスデータに基づき，500 mg/kg で投与したときに予測される曝露量より顕著に低かった。したがって，本試験から 500 mg/kg のアトゲパントを反復投与したときの血行動態への影響について明確な結論を得ることはできなかった（TT#11-5804，5 日間連日単回経口投与）。

アトゲパントの目標曝露量におけるアカゲザルの血行動態を評価するため，フォローアップのテレメトリー試験を実施した。本試験では，以前の遊離塩基の原薬を用いた試験よりも高いアトゲパントの曝露量を得るためにスプレードライ製剤を用いた。テレメトリーを埋め込んだ雄性アカゲザルにアトゲパントを 150 mg/kg の用量で 5 日間連日経口投与し，覚醒下で評価した。アトゲパントはスプレードライ製剤（有効成分 33.3%及び HPMCAS-LF 67.7%）を，溶媒としてポリソルベート 80 及び脱イオン水 10:90（w/w）を用いて調製し，5 mL/kg の容量で投与した。アカゲザル（n = 4）にプラセボ（300 mg/kg HPMCAS-LF を Polysorbate 80 / 脱イオン水［10:90 w/w］で調製）を単回強制経口投与し，続いてアトゲパントを 150 mg/kg/日の用量で 6 日間連日投与した。本試験では，テレメトリー測定期間（投与 1 から投与 5 日目）に投与後 20 時間以上，テレメトリーにより動脈血圧パラメータ（収縮期，拡張期及び平均血圧），心拍数及び体温を評価した。投与 6 日目にアトゲパントのトキシコキネティクスを 24 時間測定し，トキシコキネティクス期間（投与 6 日目）のテレメトリーデータは収集しなかった。

アトゲパント 150 mg/kg/日の反復投与後に認められた変化は，投与約 4 時間後から 14 時間後にかけて比較的軽度の動脈血圧低下（約 10 mmHg）のみであった。これらの動脈血圧パラメータの変化は，150 mg/kg のアトゲパントを投与した 4 例のサルすべてで認められた。休薬 3 日目（アトゲパント最終投与後 48–72 時間）の血圧パラメータは対照群と同様であったことから，アトゲパント投与後に認められた血圧変化は可逆的であると考えられた。

投与 6 日目にアトゲパントを 150 mg/kg の用量で投与したとき，C_{max} 及び T_{max} の平均値はそれぞれ，27.3 ± 3.9 µmol/L 及び 6 時間であった。血圧変化が認められた時間（投与後 4–14 時間）

は，同動物で投与 6 日目に測定した T_{max} を示した時間と一致していた。また，150 mg/kg の用量で，嘔吐及び糞便減少が認められた。

要約すると，アトゲパントを 150 mg/kg/日の用量で反復投与したとき，4 例すべてで投与 1–5 日目に持続的でわずかな血圧パラメータの低下が認められた。本試験でスプレードライ製剤を 150 mg/kg の用量で投与したとき，投与 6 日目に測定した C_{max} の平均値は 27 µmol/L で，これはアカゲザルにアトゲパントの遊離塩基を投与したテレメトリー試験（投与量：500 mg/kg，C_{max} = 0.59 µmol/L，TT#13-5804）よりも有意に高い曝露量であった（TT#13-5805）。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する資料無し。

2.6.2.6 考察及び結論

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]。

アトゲパントはヒト CGRP 受容体の強力かつ選択的な拮抗薬である。

実施した非臨床薬理試験において，アトゲパントは CGRP の作用を用量依存的に阻害した。また，アトゲパントは，サルの薬効用量を上回る投与量において，脳内 CGRP 受容体占有率が低いことから，その作用は末梢に限定的であることが示唆された。さらに，アトゲパントは副次的薬理試験において，既知の神経伝達物質受容体又は酵素に対する結合親和性を示さなかった。

一連の安全性薬理試験により，心血管系，中枢神経系及び呼吸系機能に対してアトゲパントの及ぼす影響を評価した。覚醒マウスへの 100 mg/kg の単回経口投与において，神経系機能への影響は認められず，ラットへの 20 mg/kg までの用量の単回投与において，神経系機能への影響は認められなかった。ラットへの高用量の 250 mg/kg の投与において，平均体温の低下（-1.1°C）及びオープンフィールド試験におけるラインクロス数及び立ち上がり行動の減少（1/6 例）が認められた。hERG 電流に対するアトゲパントの阻害作用はごくわずか（28 µmol/L で 23.9%阻害）であったことから，アトゲパントがヒトの薬効用量で心室再分極に影響する可能性は低いことが示唆された。

ラットを用いたテレメトリー試験で，アトゲパントの 2 及び 10 mg/kg を単回投与したときの血行動態パラメータを評価し，影響は認められなかった。麻酔モルモットを用いた探索的心血管系試験では，アトゲパント 6 mg/kg（7.7 ± 1.06 µmol/L）までの累積投与で，心拍数，PR 間隔，QRS 間隔及び QT / QTcB 間隔にアトゲパントに関連した影響は認められなかった。テレメトリー埋込みアカゲザルを用いて，覚醒下の心血管系，呼吸系及び体温に及ぼす影響を評価した。アトゲパントを 5 及び 30 mg/kg の用量で単回経口投与又は 75 mg/kg の用量で 3 日間連日経口投与したとき，血圧パラメータ（収縮期血圧，拡張期血圧及び平均血圧），心拍数，心電図パラ

メータ（PR 間隔，QRS 間隔，RR 間隔，QT 間隔），QTci 間隔又は QT:RR 関係，呼吸パラメータ（呼吸数及び呼吸深度）及び体温に，アトゲパント投与に関連した変化は認められなかった。

結論として，実施した非臨床薬理試験及び安全性薬理試験から得られた結果は，アトゲパントのヒトの片頭痛予防に対する有効性及び安全性を示唆するものであった。

2.6.2.7 参考文献

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. Escott, K.J. and Brain, S.D. Effect of calcitonin gene-related peptide antagonist (CGRP8-37) on skin vasodilation and oedema induced by stimulation of the rat saphenous nerve, Br. J.Pharm. (1993) 110, 772-776.

2.6.3 薬理試験概要表

目次

2.6.3 薬理試験概要表 1
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 8
2.6.3.4 安全性薬理試験 9
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 12

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test Article Atogepant

Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Report No.**	**Module**
Primary Pharmacodynamics					
In Vitro Binding and Function of Atogepant	Cloned CGRP receptors	In Vitro	[redacted], PA	PD001	4.2.1.1-1
Receptor Selectivity of Atogepant	Cloned CGRP receptors and In Vitro Receptor Screen (116 targets)	In Vitro	[redacted], PA	PD001	4.2.1.1-1
Effects of Atogepant on Isolated Human Arteries	Isolated human cerebral, middle meningeal and coronary arteries	In Vitro	[redacted], Sweden	PD008	4.2.1.1-2
Effects on Capsaicin-induced Vasodilation	Monkey	Intravenous	[redacted], PA	PD002	4.2.1.1-3
Effects on Capsaicin-induced Vasodilation	Rat and Rabbit	Intravenous	[redacted], PA	PD003	4.2.1.1-4
Secondary Pharmacodynamics					
Effects on CGRP-dependent Changes in Cardiovascular Function	Monkey	Intravenous	[redacted], PA	PD004	4.2.1.2-1
In Vivo CGRP Receptor Occupancy	Monkey	Oral	[redacted], PA	PD006	4.2.1.2-2
Off-target Profiling	In Vitro Enzyme and Receptor Screen (116 targets)	In Vitro	[redacted], Taiwan	PD005	4.2.1.2-3

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

Test Article Atogepant

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report No.	Module
Safety Pharmacology					
Electrophysiological Evaluation of hERG Channel Current	CHO-K1	In Vitro	[redacted], PA	TT# 11-4706	4.2.1.3-2
CNS/Mouse Modified Irwin Assay	Mouse	Oral Gavage	[redacted], PA	TT# 11-5500	4.2.1.3-1
Exploratory Oral Hemodynamic Telemetry in Rats	Rat	Oral Gavage	[redacted], PA	TT# 11-5359	4.2.1.3-4
Exploratory Cardiovascular Study in Anesthetized Guinea Pigs	Guinea Pig	Intravenous Infusion	[redacted], PA	TT# 11-5120	4.2.1.3-3
Oral Cardiovascular and Respiratory Telemetry in Monkeys	Monkeys	Oral Gavage	[redacted], PA	TT# 11-5803	4.2.1.3-5
Oral Repeat Dose Cardiovascular Telemetry in Monkeys	Monkeys	Oral Gavage	[redacted], PA	TT# 13-5804	4.2.1.3-6
Oral Repeat Dose Cardiovascular Telemetry in Monkeys	Monkeys	Oral Gavage	[redacted], PA	TT# 13-5805	4.2.1.3-7

t

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Test Article Atogepant

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Doses (nM)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Report No.
Receptor Binding	Mouse, rat, rabbit, dog, monkey, and human homogenates and cloned human receptors	In Vitro	Multiple concentrations for receptor activity	NA	Atogepant is a potent inhibitor of [^{125}I]hCGRP; binding affinity (Ki in nM) in cloned human (0.015 ± 0.002) > native human (0.026 ± 0.005) > monkey (0.009 ± 0.001) > mouse (0.13 ± 0.01) > rat 0.7 ± 0.1) > rabbit (2.1 ± 0.4) > dog (1.2 ± 0.2)[a].	PD001

CGRP = Calcitonin gene related peptide; Ki = Inhibition constant. a: Results are reported as average ± standard error. NA = Not applicable

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

Test Article Atogepant

Receptor Selectivity	Cell lines expressing various receptors	In Vitro	Multiple concentrations for receptor activity; 10 µM for receptor screening assay	NA	Atogepant is highly selective for the human CGRP receptor versus human adrenomedullin 2 receptor (K_i = 403 nM). Atogepant inhibited [^{125}I]rAmylin binding to cloned human AMY_1 receptor with a K_i = 1.8 nM. AGN-241689is a potent, selective and competitive antagonist at human CGRP (IC_{50} = 0.026 ± 0.005 nM) and rhesus monkey CGRP (IC_{50} = 0.045 nM); addition of 50% human serum reduced potency 4-fold in cAMP assay (IC_{50} = 0.111 ± 0.009 nM), suggesting serum protein binding. Atogepant inhibition of adrenomedullin-induced cAMP: no antagonism at adrenomedullin 1 up to 20 µM; inhibition of adrenomedullin-2 receptor at IC_{50} = 400 nM (405, 395). Atogepant reduced amylin-induced cAMP at amylin receptors: AMY_1 IC_{50} = 2.4 ± 0.3 nM; AMY_3 IC_{50} = 1418 ± 518 nM. Atogepant has low affinity to CTR; Atogepant inhibition of calcitonin-induced cAMP at human CTR IC_{50} = 6274 ± 3116 nM. Receptor binding panel demonstrated Atogepant has highest affinity to CGRP receptor, with no IC50 < 10 µM at other receptors tested; activity at L-type calcium channel: K_i = 22.5 µM and hERG channel: K_i = 48.2 µM. In saturation binding studies with atogepant K_D = 0.031 nM; K_{off} = 0.003 min^{-1} and K_{on} = 6.7x10^8 $M^{-1}min^{-1}$. Atogepant reversibly binds CGRP: IC_{50} of preincubated atogepant in SK-N-MC membranes was 11 pM and IC_{50} with no preincubation was 12 pM	PD001

CGRP = Calcitonin gene related peptide; CTR = Calcitonin receptor; IC_{50} = Plasma concentration at half maximum inhibition; Ki = Inhibition constant.

a. Results are reported as average ± standard error.

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

Test Article Atogepant

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Report No.
Isolated human cerebral, middle meningeal and coronary arteries	Human	In Vitro	0, 10, 100, and 1000 for distal coronary and proximal coronary; 0, 1, 10, and 100 for middle meningeal; 0, 0.01, 0.1, 1, 10, and 100 for cerebral	Distal Coronary: 7M and 7F Proximal Coronary: 8M and 7F Middle: 1M and 5F Cerebral: 3M and 4F	RA2 (Atogepant) and RA1 (MK-1602) antagonized human αCGRP-induced relaxation in all three vessel types and were most potent in the middle meningeal and cerebral arteries versus the coronary arteries.	PD008
Dermal vasodilation	Rhesus Monkey	IV	Bolus µg/kg / Infusion µg/kg/min[a] Group A: 0.4 / 0.01, 4.2 / 0.1, 42 / 1; targeted plasma levels = 1, 10, and 100 nM Group B: 0.1 / 0.003, 0.8 / 0.02, 8.2 / 0.2; targeted plasma levels = 0.3, 2, and 20 nM	8[b]	Atogepant produced a plasma concentration dependent inhibition of 2 mg capsaicin-induced dermal vasodilation; EC_{50} = 1.04 nM, EC_{90} = 9.4 nM, E_{max} = 0.79.	PD002

E_{max} = Maximum inhibition; IC_{50} = Plasma concentration at half maximum inhibition; IC_{90} = Plasma concentration at 90% maximum inhibition.

a. Targeted plasma MK-8031 dosages achieved by administering a bolus dose (0.5 mL) followed by a 25-minute infusion (0.025 mL/min). Each dose was administered sequentially over consecutive 25-minute periods. Capsaicin (2 mg topical) was administered 5 minutes after initiation of test article dosing to induce vasodilation.

b. Gender not specified. The same animals were used for Groups A and B, with at least 7 days between group testing on individual animals.

*MK-8031 = Atogepant

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

Test Article Atogepant

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Report No.
Dermal vasodilation	Rat/Sprague-Dawley Rabbit/New Zealand	IV	Rats: 0, 0.028 mg/min/kg or 0.085 mg/min/kg for 30 min Rabbits: 0, 4.62 mg/kg bolus + 0.162 mg/kg infusion over 35 min	Rats: Male, 6/dose Rabbits: Males and females n=7 for vehicle and n=8 for Atogepant	Rats[a]: Capsaicin (1 mg) induced 93.4% increase in dermal vasodilation. Atogepant produced a plasma exposure-dependent response inhibition of capsaicin: 0.028 mg/min/kg (1.4 ± 0.33 µM plasma concentration) 30.4 ± 13.5% inhibition; 0.085 mg/min/kg (3.7 ± 0.84 µM plasma concentration) 47.3 ± 12.2% inhibition. Rabbits[a]: Atogepant at plasma concentrations of 41.1 ± 8.3 µM resulted in a 43.4 ± 20.4% reduction of capsaicin (2 mg) induced dermal vasodilation.	PD003

a. Data are reported as average ± standard error.

*MK-8031 = Atogepant

2.6.3.3 副次的薬理試験

Test Article Atogepant

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Report No.
Cardiovascular	Rhesus Monkey	IV	Vehicle: 8% DMSO in 30% captisol MK-8031[a]: 0.3 µg/kg bolus followed by infusion (0.02 µg/kg/30 min) CGRP: 0.3 µg/kg bolus	Vehicle: 3M MK-8031: 3M	Plasma concentrations of 1.1 ± 0.23 nM Atogepant attenuated CGRP-induced decreases in mean arterial pressure and increases in heart rate.	PD004
Central Nervous System	Rhesus Monkey	Oral	0.5 and 5 mg/kg [b]	2; gender not specified [c]	MK-8031 (Atogepant) achieved 17 to 26% CGRP receptor occupancy at plasma levels of 22 to 229 nM, which is higher than levels used for monkey capsaicin-induced dermal vasodilation assays at the EC_{90} (~9nM).	PD006
Receptor Binding Screen	NA	In Vitro	10 All Targets; 116 targets (µM)	NA	No significant responses (<50% inhibition or stimulation of biochemical assays) were noted.	PD005

CGRP = Calcitonin gene related peptide

a. Targeted MK-8031 plasma concentration for dosage was ~1 nM which was demonstrated to be close to the EC50 for MK-8031 to inhibit capsaicin induced dermal vasodilation (PD002).

b. MK-8031 (Atogepant) in PEG 400 was administered orally 2 hours before IV bolus injection of ~5 mCi [11C]MK-4232.

c. There were two total animals on study. Animal M1 was administered 0.5 and 5 mg/kg on separate testing sessions Animal M2 received 5 mg/kg once.

2.6.3.4 安全性薬理試験

Test Article Atogepant

<table>
<tr><th>Organ Systems Evaluated</th><th>Species/ Strain</th><th>Method of Administration</th><th>Doses or Conc.</th><th>Gender and No. per Group</th><th>Noteworthy Findings</th><th>GLP</th><th>Report No.</th></tr>
<tr><td>hERG Channel Electrophysiology/ Cardiovascular</td><td>CHO-K1 Cells</td><td>In Vitro</td><td>0, 10, and 30 µM</td><td>10 µM = 5
30 µM = 5 [a]</td><td>Atogepant inhibited hERG current by 23.9 ± 4.0% at an actual concentration of 28 µM. (Mean ± SEM)
Solubility limitations prevented examination of Atogepant at concentrations greater than 28 µM.</td><td>Yes</td><td>TT# 11-4706</td></tr>
<tr><td>Central Nervous System</td><td>Mouse/CD_1</td><td>Oral Gavage</td><td>0, 20, 100 mg/kg</td><td>F: 5</td><td>No neurobehavioral findings.
Plasma Atogepant Levels[b]:
<table>
<tr><th>Time Point (hr)</th><th>20 mg/kg</th><th>100 mg/kg</th></tr>
<tr><td>1</td><td>18.8 ± 2.8 µM</td><td>47.5 ± 14.9 µM</td></tr>
<tr><td>5</td><td>6.4 ± 0.95 µM</td><td>36.2 ± 10.7 µM</td></tr>
</table></td><td>No</td><td>TT# 11-5500</td></tr>
<tr><td>Cardiovascular</td><td>Rat/Sprague Dawley</td><td>Oral Gavage</td><td>0, 2, and 10 mg/kg</td><td>F: 5 total animals [c]</td><td>No effects on arterial blood pressure parameters or heart rate.</td><td>No</td><td>TT# 11-5359</td></tr>
<tr><td>Cardiovascular</td><td>Guinea Pig/ Hartley</td><td>Intravenous Infusion</td><td>0.3, 0.7 and 5 mg/kg</td><td>M: 3 total animals</td><td>No effects on ECG intervals or heart rate.</td><td>No</td><td>TT# 11-5120</td></tr>
</table>

CHO-K1 = Chinese Hamster Ovary; hERG = Human-ether-a-go-go related gene; M = Male; F = Female; hr = Hour;

a. The same cells were used for each study.

b. Results are reported as average ± standard error. Atogepant in plasma collected via cardiac puncture 1 or 5 hours postdose (n = 5/group/time point).

c. Rats were administered a single oral dose of vehicle alone (time-matched control) and single doses of 2 and 10 mg/kg with a 3-day washout between test article dose days.

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

Test Article Atogepant

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg) or Conc. (µM)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP	Report No.
Cardiovascular and Respiratory	Monkey /Rhesus	Oral Gavage	0, 5, 30, and 75 mg/kg [a]	M: 2 F: 2	No effects on cardiovascular, body temperature, or respiratory parameters. NOEL for CV and Resp function = 75 mg/kg/day for 3 days. [b]	Yes	TT# 11-5803
Cardiovascular	Monkey / Rhesus	Oral Gavage	0 (vehicle) and 500 mg/kg [c]	M: 4 (total)	No effects on cardiovascular or body temperature parameters. Systemic exposure after a single dose of 500 mg/kg was determined 6 days following the telemetry phase: C_{max} = 0.59 µM; AUC = 5.86 µM•h The systemic exposure was lower than anticipated.	Yes	TT# 13-5804

CV = Cardiovascular; F = Female; M = Male; NOEL = No Observed Effect Level; Resp = Respiratory;

a. Single oral dose of vehicle alone for one day and subsequent single oral doses of 5 and 30 mg/kg of Atogepant on Treatment Days 1 and 2 followed by 3 consecutive days of dosing at 75 mg/kg (Treatment Days 3-5).

b. All monkeys were observed with liquid/unformed feces after dosing, including after vehicle dosing. This clinical sign was attributed to the vehicle, 100% PEG400.

c. Single oral dose of vehicle followed 24 hours later by single daily oral doses of 500 mg/kg for 5 consecutive days (Treatment Days 1-5). Following a 6-day washout, 500 mg/kg was administered once to determine systemic exposure.

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

Test Article Atogepant

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (mg/kg) or Conc. (µM)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP	Report No.
Cardiovascular	Monkey / Rhesus	Oral Gavage	0 (vehicle) and 150 mg/kg [a]	M: 4 (total)	Incidental emesis and scant or unformed feces following 150 mg/kg Treatment Days 1-5. Minor decreases in MBP (~10 mmHg), SBP (~10-15 mmHg) and DBP (~5 mmHg) 4 to 14 hours after dosing on Treatment Days 1-5 that were observed consistently across all treatment days. No observable effects on any other CV or BT parameters. For systemic exposure: C_{max} = 27.3 ± 3.9 µM AUC (µM·hr) = 361 ± 60.6 T_{max} = 6 hours	Yes	TT# 13-5805

BT = Body temperature; CV = Cardiovascular; DBP = Diastolic blood pressure; MBP = Mean blood pressure; SBP = Systolic blood pressure; M = Male

a. Single oral dose of vehicle followed 48 hours later by single daily oral doses of 150 mg/kg for 5 consecutive days coupled with CV telemetry measurement (Treatment Days 1-5). On Treatment Day 6 (24 hours following telemetry) 150 mg/kg was administered once to determine systemic exposure.

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料無し。