2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.3.1 単回投与したときの薬物動態 7
2.6.4.3.2 反復投与したときの薬物動態 8
2.6.4.4 分布 12
2.6.4.4.1 組織分布試験 12
2.6.4.4.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 12
2.6.4.4.3 胎盤透過性 13
2.6.4.5 代謝 14
2.6.4.5.1 *In Vitro* 代謝 14
2.6.4.5.2 *In Vivo* 代謝 14
2.6.4.6 排泄 15
2.6.4.6.1 乳汁中排泄 16
2.6.4.7 薬物相互作用 16
2.6.4.7.1 CYP3A4，CYP2B6 及び CYP1A2 の誘導 16
2.6.4.7.2 CYP，MAO-A 及び UGT1A の阻害 17
2.6.4.7.3 トランスポーターに対する基質及び阻害の評価 17
2.6.4.7.3.1 P 糖タンパク質 17
2.6.4.7.3.2 乳癌耐性タンパク質 18
2.6.4.7.3.3 その他のトランスポーター 18
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 19
2.6.4.9 考察及び結論 19

表一覧

表 2.6.4-1. バリデートしたアトゲパントの分析法 6
表 2.6.4-2. ラット及びサルにアトゲパント（遊離塩基溶液）を静脈内投与したときのアトゲパントの薬物動態（PK001 試験） 7
表 2.6.4-3. ラット及びサルにアトゲパント（遊離塩基溶液）を経口投与したときのアトゲパントの薬物動態（PK001 試験） 7
表 2.6.4-4. マウスにアトゲパントを経口投与したときのアトゲパントの血漿中トキシコキネティクスパラメータ（TT# 11-1168 試験） 8
表 2.6.4-5. ラットにアトゲパントを反復投与したときの血漿中トキシコキネティクスパラメータ（Day 1，28 及び 182，CGP-TX-02 試験） 9
表 2.6.4-6. サルにアトゲパントを 1 日 1 回反復投与したときの血漿中トキシコキネティクスパラメータ：Day 1（TT#13-1074 試験） 10
表 2.6.4-7. サルにアトゲパントを 1 日 1 回反復投与したときの血漿中トキシコキネティクスパラメータ：Week 5（TT#13-1074 試験） 10
表 2.6.4-8. サルにアトゲパントを 1 日 1 回反復投与したときの血漿中トキシコキネティクスパラメータ：Week 13（TT#13-1074 試験） 11
表 2.6.4-9. サルにアトゲパントを 1 日 1 回反復投与したときの血漿中トキシコキネティクスパラメータ：Week 39（TT#13-1074 試験） 11
表 2.6.4-10. 平衡透析法を用いたアトゲパントのマウス，ラット，ウサギ，サル及びヒト血漿タンパク結合（PK003 試験，PK004 試験及び PK005 試験） 13
表 2.6.4-11. ラット，サル及びヒトにおけるアトゲパントの血液/血漿中濃度比（PK003 試験） 13
表 2.6.4-12. 胆管カニューレ挿入ラット及びサルにおけるアトゲパントの排泄（PK002 試験） 15
表 2.6.4-13. 1 日 1 回経口投与した分娩後 14 日目の雌性ラットにおける投与後 2 時間での血漿中及び乳汁中アトゲパント濃度 16

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）
$AUC_{0\text{-}24\ h}$	area under the concentration-time curve from hours zero to 24	投与後 0－24 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from zero to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to time of last measurable concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
BA/AB	basal to apical/apical to basal	－
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	Bile salt export pump	－
Clp	plasma clearance	血漿クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
F	% or fraction bioavailable	生物学的利用率
GLP	Good Laboratory Practice	－
IC_{50}	concentration at 50% inhibition	50%阻害濃度
IV	Intravenous	静脈内投与
K_I	Inhibitory constant	阻害定数
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometory	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーション計数
MAO	monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MDR	multidrug resistance	－
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝令リボ核酸
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性タンパク質
NC	Not calculated	算出せず
ND	Not determined	決定せず
NTCP	sodium taurocholate co-transporting polypeptide	－
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
PEG400	polyethylene glycol with average molecular weight of 400	－
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質

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）
P.O.	Oral	経口投与
PPT	protein precipitation	タンパク沈殿
SD	standard deviation	標準偏差
$T_{1/2}$	half-life	消失半減期
T_{max}	time at maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl-transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vd_{ss}	apparent volume of distribution at steady state	見かけの定常状態分布容積

2.6.4.1 まとめ

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，ラットで 27 ± 28%，サルで 27 ± 16%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。

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。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 及び 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（以下「DDI」）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 CYP3A4 及び P-gp の両方を阻害することが知られているケトコナゾールなどの化合物により DDI を受けると予測される。

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 を阻害しないと予測された。アトゲパントは Bile salt export pump（以下「BSEP」）の軽度な阻害作用を示したが，多剤耐性タンパク質（以下「MRP」）3，MRP4 及び sodium taurocholate co-transporting polypeptide（以下「NTCP」）を阻害しなかったことから，胆汁酸の恒常性を阻害する可能性は低いと考えらえる。

なお，試験報告書などではアトゲパントは AGN-241689，MK-8031 及び L-004880174 の名称が用いられている場合がある。

2.6.4.2 分析法

アトゲパントは液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて定量した。Good Laboratory Practice（以下「GLP」）適合試験に使用するため，生物学的分析法バリデーションに関するガイダンス及び測定施設の標準作業手順書に従い，マウス，ラット，ウサギ及びサル血漿中アトゲパント濃度測定法をバリデートした（表 2.6.4-1）。各分析法における分析対象物の選択性，定量下限，精度，真度，抽出回収率，希釈倍率，マトリックス効果，工程内安定性及び凍結安定性を 2.6.5.2 項に要約した。

表 2.6.4-1. バリデートしたアトゲパントの分析法

Species/ Matrix	Analyte	Sample Preparation / Detection	Assay Range (ng/mL)	Report Number
Mouse/plasma	Atogepant	PPT/LC-MS/MS	5 to 5000	VR-423 GLP Mouse VR-423 GLP Mouse, Addendum1 VR423 GLP Mouse, Addendum2
Mouse/plasma	Atogepant	PPT/LC-MS/MS	5 to 5000	1001410
Rat/plasma	Atogepant	PPT/LC-MS/MS	5 to 5000	2011.045
Rat/plasma	Atogepant	PPT/LC-MS/MS	5 to 5000	VR-423 GLP Rat VR-423 GLP Maternal Rat VR-423 GLP Maternal Rat, Addendum1
Rat/plasma	Atogepant	PPT/LC-MS/MS	5 to 5000	1001112
Rat/plasma	Atogepant	PPT/LC-MS/MS	5 to 5000	1401628
Rabbit/plasma	Atogepant	PPT/LC-MS/MS	1 to 1000	VR-423 GLP Maternal Rabbit VR-423 GLP Maternal Rabbit, Addendum 1
Rhesus Monkey/ plasma	Atogepant	PPT/LC-MS/MS	5 to 5000	VR SBP 423 GLP Monkey, v2

放射能は，試料を直接液体シンチレーション計数（以下「LSC」）法により測定，又は，高速液体クロマトグラフィーで得られた溶出液をインライン放射化学フロー検出器又はマイクロベータテクノロジーを用いて測定した。[^{14}C]アトゲパントの代謝物プロファイルの特定には放射分析検出器を結合させた逆相超高速液体クロマトグラフィーを用いた。代謝物の構造は，質量分析及び合成した標準物質から得られた LC-MS/MS 特性との比較により決定した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与したときの薬物動態

毒性評価で用いた動物種であるラット（Wistar Hannover，雄性）及びサル（アカゲザル，雄性）におけるアトゲパントの薬物動態を評価した。

アトゲパントの血漿クリアランスは，ラットで低く，サルで中等度であり，血漿中半減期はいずれの動物種でも短かった。いずれの動物種でも経口バイオアベイラビリティは 27%で，変動は大きかった（表 2.6.4-2 及び表 2.6.4-3，PK001 試験）。

表 2.6.4-2. ラット及びサルにアトゲパント（遊離塩基溶液）を静脈内投与したときのアトゲパントの薬物動態（PK001 試験）

Species	Dose (mg/kg)	Clp (mL/min/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μM•hr)
Rat	2	9 ± 2	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.2	6.7 ± 1.5
Monkey	2	14 ± 4	3.2 ± 2.4	4 ± 3	4.2 ± 1.1

Values are shown as average ± SD for n = 6 (rat) or n = 3 (monkey). Vehicle: 50% DMSO/50% PEG400

表 2.6.4-3. ラット及びサルにアトゲパント（遊離塩基溶液）を経口投与したときのアトゲパントの薬物動態（PK001 試験）

Species	Dose (mg/kg)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μM•hr)	%F
Rat	5	0.8 ± 0.5	3.1 ± 2.9	4.5 ± 4.6	27 ± 28
Monkey	10	1.4 ± 0.8	2.0 ± 0	5.6 ± 3.3	27 ± 16

Values are shown as mean ± SD for n = 9 (rat) or n = 3 (monkey).
Vehicle: PEG400

マウス（CRL:CD1［ICR］，雄性）を用いて，各群 10 例からなる 6 群の探索的アトゲパント単回経口投与トキシコキネティクス試験を実施した（TT# 11-1168 試験）。第 1 群，第 2 群及び第 3 群には，10%ポリソルベート 80 脱イオン水溶液を用いてそれぞれ，1，100 又は 750 mg/kg のアトゲパントを経口投与した。第 4 群，第 5 群及び第 6 群には，0.5%（w/v）メチルセルロース/0.24%（w/v）ラウリル硫酸ナトリウム脱イオン水溶液を用いてそれぞれ，1，100 又は 750 mg/kg のアトゲパントを経口投与した。投与後約 0.5，1，2，4，8 及び 24 時間にアトゲパントの曝露量評価用の血液試料を採取した。アトゲパントのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.4-4 に示す。

表 2.6.4-4. マウスにアトゲパントを経口投与したときのアトゲパントの血漿中トキシコキネティクスパラメータ（TT# 11-1168 試験）

Treatment Group	Dose (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
DG 1a	1	1.29 ± 0.176	0.524 ± 0.0566	0.50 ± NC
DG 2a	100	52.8 ± 13.1	4.35 ± 0.0761	2.0 ± NC
DG 3a	750	93.8 ± 4.66	6.50 ± 0.451	8.0 ± NC
DG 4b	1	0.405 ± 0.0441	0.0496 ± 0.00613	2.0 ± NC
DG 5b	100	48.4 ± 7.03	4.84 ± 0.381	4.0 ± NC
DG 6b	750	97.4 ± 5.93	6.99 ± 0.465	8.0 ± NC

Data presented as mean ± standard error

a Dose Groups (DG) 1, 2, 3 received atogepant formulated in 10% Polysorbate 80 in deionized water [Polysorbate 80/Deionized Water (10:90w/w)]

b Dose Groups (DG) 4, 5, 6 received atogepant formulated in 0.5% (w/v) Methylcellulose/0.24% (w/v) Sodium Lauryl Sulfate in Deionized Water [0.5% Methylcel/0.24% SLS]

ウサギ（New Zealand White，雌性，3 例）を用いて，探索的なアトゲパント単回経口投与トキシコキネティクス試験を実施した。PEG400 を用いてアトゲパント 100 mg/mL を調整し，100 mg/kg を投与した。アトゲパントの投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（以下「$AUC_{0\text{-}inf}$」）は 38±10 μM•hr，最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）は 12±4 μM，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は 3±0.6 時間であった（表 2.6.5.3-2，PK005 試験）。

2.6.4.3.2 反復投与したときの薬物動態

ラット及びサルを用いたアトゲパント反復投与トキシコキネティクス試験は 2.6.6 項に要約した。ラットにアトゲパントを 10，30 及び 100 mg/kg/日で 1 日 1 回経口投与したときの Day 1，28 及び 182 でのアトゲパントのトキシコキネティクスパラメータを表 2.6.4-5 に示す（CGP-TX-02 試験）。アトゲパントの全身曝露量は，用量の増加に伴い増加し，雄の曝露量は雌よりもやや高かった。10 及び 30 mg/kg/日投与群では Day 28 及び Day 182 でそれぞれ約 1.5 倍及び約 4 倍までの蓄積が認められた一方，100 mg/kg/日投与群では明らかな蓄積は認められなかった。

表 2.6.4-5. ラットにアトゲパントを反復投与したときの血漿中トキシコキネティクスパラメータ（Day 1，28 及び 182，CGP-TX-02 試験）

Parameter	Day	Atogepant Dose					
		10 mg/kg/day		30 mg/kg/day		100 mg/kg/day	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_{max} (µmol/L)	1	1.02 ± 0.613	1.00 ± 0.470	4.72 ± 0.895	4.47 ± 1.79	18.2 ± 3.20	13.1 ± 3.89
	28	1.76 ± 0.808	1.49 ± 0.369	7.35 ± 2.86	7.55 ± 1.46	20.9 ± 5.78	13.0 ± 4.57
	182	3.01 ± 1.70	1.92 ± 0.862	24.1 ± 13.6[a]	7.42 ± 4.12	22.8 ± 6.35	30.0 ± 11.4
AUC_{0-t} (µmol•h/L)	1	5.06 ± 1.81	3.43 ± 0.713	28.4 ± 3.81	22.1 ± 2.99	190 ± 45.8	119 ± 32.6
	28	7.30 ± 1.10	5.19 ± 0.698	38.0 ± 11.0	25.1 ± 3.37	133 ± 20.9	64.1 ± 11.6
	182	16.2 ± 3.95	7.91 ± 1.80	116 ± 41.3	47.8 ± 8.39	193 ± 51.8	192 ± 49.7

[a] The mean C_{max} value at 30 mg/kg was high due to a very high plasma concentration value (51.1 µM) in one rat at the 4 hr timepoint and no clear cause could be determined following investigation; the remaining values at that timepoint were 12.2 µM and 8.81 µM.

Data are presented as mean ± standard error

サル（アカゲザル）にアトゲパントを 15，40 及び 300 mg/kg/日（100%ポリエチレングリコール 400 で調製，投与容量として 2 mL/kg）で 1 日 1 回経口投与したときの最長 9 ヵ月間のトキシコキネティクスを評価した（TT#13-1074 試験）。Day 1，Week 5，13 及び 39 のアトゲパントのトキシコキネティクスパラメータをそれぞれ表 2.6.4-6－表 2.6.4-9 に示す。アトゲパントの全身曝露量は用量の増加に伴って増加し，Day 1，Week 5 及び 39 での投与後 0－24 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（以下「$AUC_{0-24\ h}$」）及び C_{max} の平均値は 15 mg/kg/日から 40 mg/kg/日ではほぼ用量比例的に，40 mg/kg/日から 300 mg/kg/日では用量比を下回って増加した。アトゲパントの曝露量に顕著な性差，又は 1 日 1 回反復投与による蓄積は認められなかった。

表 2.6.4-6. サルにアトゲパントを 1 日 1 回反復投与したときの血漿中トキシコキネティクスパラメータ：Day 1（TT#13-1074 試験）

Dose[a] (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
Day 1[a]				
15	Female	15.3 ± 4.72	2.71 ± 1.01	3.5 ± 0.50
	Male	17.1 ± 3.67	2.79 ± 0.634	3.5 ± 0.50
	All	16.2 ± 2.79	2.75 ± 0.553	3.5 ± 0.33
40	Female	27.0 ± 2.57	4.48 ± 0.584	3.5 ± 0.50
	Male	48.6 ± 10.9	6.00 ± 1.36	3.2 ± 0.35
	All	42.9 ± 8.28	5.59 ± 1.01	3.3 ± 0.28
300	Female	155 ± 108	12.0 ± 5.28	3.8 ± 1.2
	Male	89.3 ± 16.2	9.56 ± 2.12	4.5 ± 1.3
	All	126 ± 58.4	10.9 ± 2.95	4.1 ± 0.82

[a] Atogepant concentrations in plasma from all control group animals on Study Day 1 were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.00828 μM) of the bioanalytical method.

Data presented as mean ± standard error

表 2.6.4-7. サルにアトゲパントを 1 日 1 回反復投与したときの血漿中トキシコキネティクスパラメータ：Week 5（TT#13-1074 試験）

Dose[a] (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
15	Female	15.4 ± 2.76	2.51 ± 0.392	3.5 ± 0.5
	Male	11.3 ± 3.34	1.69 ± 0.526	2.8 ± 0.75
	All	13.4 ± 2.15	2.10 ± 0.340	3.1 ± 0.44
40	Female	24.3 ± 4.20	3.97 ± 0.753	3.0 ± 0.58
	Male	35.2 ± 7.14	4.96 ± 0.935	3.6 ± 0.27
	All	32.1 ± 5.32	4.68 ± 0.696	3.4 ± 0.25
300	Female	60.3 ± 40.8	5.29 ± 2.90	3.5 ± 1.5
	Male	56.3 ± 20.5	5.55 ± 1.47	4.0 ± 0.0
	All	58.3 ± 21.1	5.42 ± 1.50	3.8 ± 0.70

[a] Atogepant concentrations in plasma from all control group animals in Study Week 5 were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.00828 μM) of the bioanalytical method.

Data presented as mean ± standard error

表 2.6.4-8. サルにアトゲパントを 1 日 1 回反復投与したときの血漿中トキシコキネティクスパラメータ：Week 13（TT#13-1074 試験）

Dose[a] (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
15	Female	11.4 ± 0.856	2.15 ± 0.263	2.8 ± 0.75
	Male	13.0 ± 3.50	1.93 ± 0.417	2.8 ± 0.75
	All	12.2 ± 1.69	2.04 ± 0.232	2.8 ± 0.49
40	Female	23.7 ± 6.41	4.00 ± 1.21	3.0 ± 0.58
	Male	17.1 ± 2.04	2.56 ± 0.320	2.9 ± 0.38
	All	19.0 ± 2.34	2.97 ± 0.425	2.9 ± 0.31
300	Female	28.8 ± 14.7	3.23 ± 1.50	2.5 ± 0.50
	Male	34.6 ± 19.2	3.51 ± 1.51	4.0 ± 0.0
	All	31.7 ± 11.2	3.37 ± 0.986	3.3 ± 0.37

[a] Atogepant concentrations in 8 plasma samples from the control group animals in Study Week 13 were above the lower limit of quantitation (LLQ = 0.00828 μM) of the bioanalytical method. The measurable concentrations in these control samples were less than 2% of the mean C_{max} value of the low-dose group (15 mg/kg/day) in Study Week 13 and did not impact the quality and integrity of the study.

Data presented as mean ± standard error

表 2.6.4-9. サルにアトゲパントを 1 日 1 回反復投与したときの血漿中トキシコキネティクスパラメータ：Week 39（TT#13-1074 試験）

Dose[a] (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
15	Female	5.93 ± 1.32	1.21 ± 0.315	2.8 ± 0.75
	Male	12.1 ± 3.10	2.35 ± 0.641	3.0 ± 0.58
	All	9.00 ± 1.94	1.78 ± 0.395	2.9 ± 0.44
40	Female	16.7 ± 1.69	3.34 ± 0.486	2.5 ± 0.50
	Male	35.7 ± 10.2	5.19 ± 1.21	4.0 ± 0.0
	All	26.2 ± 5.99	4.27 ± 0.698	3.3 ± 0.37
300	Female	71.1 ± 32.4	8.09 ± 4.22	4.0 ± 0.0
	Male	70.2 ± 31.7	7.53 ± 2.62	4.0 ± 0.0
	All	70.7 ± 21.0	7.81 ± 2.30	4.0 ± 0.0

[a] Atogepant concentrations in plasma from all control group animals in Study Week 39 were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.00828 μM) of the bioanalytical method.

Data presented as mean ± standard error

2.6.4.4 分布

定量的全身オートラジオグラフィーにより，アルビノラット及び有色ラットにおける[^{14}C]アトゲパント及びその代謝物の組織分布を評価した。また，[^{3}H]又は[^{14}C]アトゲパントを用いて，種々の動物種におけるアトゲパントの血漿タンパク結合及び血液/血漿中濃度比を *in vitro* で評価した。

2.6.4.4.1 組織分布試験

アルビノラット（Wister Hannover，成熟雄性）及び有色ラット（Long-Evans，成熟雄性）に[^{14}C]アトゲパントを 5 mg/kg（約 300 µCi/kg，100%ポリエチレングリコール 400 で調製）で単回経口投与したときのアトゲパント及びその代謝物の組織分布を評価した（表 2.6.5.5-1，PK006 試験）。アルビノラットでは，アトゲパント由来の放射能は速やかに吸収され，広範に組織に分布した。血液中放射能濃度は投与後 3 時間で最も高く（0.537 µg equiv/g），投与後 12 時間まで検出可能であった（投与後 12 時間での血液中放射能濃度 0.018 µg equiv/g）。投与後 24 時間では定量下限未満であった。脳，骨，眼水晶体及び脊髄中濃度は試験期間（投与後 168 時間まで）を通じて 0.10 µg equiv/g 未満又は定量下限未満であったが，それ以外の大部分の組織中濃度は血液中濃度と比べ同程度，あるいはわずかに高かった。大部分の組織中濃度は，投与後 3 時間で最も高く，採取した 48 組織中 33 組織は投与後 72 時間で定量下限未満となり，15 組織は投与後 168 時間まで経時的に低下した。投与後 168 時間で定量可能であった組織は唾液腺，肝臓，腎臓，膵臓，副腎及び包皮腺であった。組織中最大放射能濃度は，小腸＞肝臓＞唾液腺顎下腺＞口腔粘膜＞副腎＞腎皮質＞腎髄質の順で高かった。全体的に消化管内容物，胆汁，膀胱内容物で高い放射能濃度が検出されたことから，アトゲパント由来放射能の排泄に胆汁排泄及び腎排泄が寄与していることが示唆された。

有色ラットにおける分布パターンはアルビノラットでの結果と類似していた。血液中放射能濃度は投与後 3 時間で 0.842 µg equiv/g と最も高く，これはアルビノラットでの結果（0.537 µg equiv/g）と同程度であった。有色ラットでの皮膚及び眼のブドウ膜関連組織中の放射能濃度は，アルビノラットでの結果とおおむね同様であったことから，[^{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。

[^{14}C]アトゲパント由来放射能の血液/血漿中濃度比は，アルビノラットで 0.55–0.64，有色ラットで 0.55–0.70 であった。

なお，本結果に基づく線量測定計算は，男性被験者に 200 µCi（7.41 MBq）までの[^{14}C]アトゲパントの単回投与を支持した。

2.6.4.4.2 血漿タンパク結合及び血球移行性

0.1，1 及び 10 µM のアトゲパントにおけるマウス，ラット，ウサギ，サル及びヒト血漿タンパク結合を，平衡透析法を用いて評価し，結果を表 2.6.4-10 に示す（PK003 試験，PK004 試験及

び PK005 試験）。マウス，ラット，ウサギ，サル及びヒトにおける血漿中非結合率は，それぞれ 1.8，4.3，11.4，11.3 及び 4.7%であり，濃度依存性は認められなかった。

表 2.6.4-10. 平衡透析法を用いたアトゲパントのマウス，ラット，ウサギ，サル及びヒト血漿タンパク結合（PK003 試験，PK004 試験及び PK005 試験）

Species	Atogepant 0.1 µM	Atogepant 1 µM	Atogepant 10 µM
	Unbound Fraction in Plasma		
Mouse (CD-1)	ND	0.017 ± 0.001	0.019 ± 0.001
Rat	ND	0.035 ± 0.001	0.050 ± 0.002
Rabbit (New Zealand White)	ND	0.109 ± 0.004	0.117 ± 0.007
Monkey	ND	0.117 ± 0.003	0.108 ± 0.006
Human	0.044 ± 0.002	0.057 ± 0.040	0.040 ± 0.015

Values are shown as Mean ± SD for n ≥ 3

1 µM の[^{14}C]アトゲパント及び新鮮血液を用いて，ラット，サル及びヒトにおけるアトゲパントの血液/血漿中濃度比を評価した（PK003 試験）。アトゲパントの血液/血漿中濃度比（平衡時）の平均値は，ラット，サル及びヒトでそれぞれ 0.64，0.88 及び 0.77 であり，アトゲパントの血球への選択的な移行性は認められなかった（表 2.6.4-11）。

表 2.6.4-11. ラット，サル及びヒトにおけるアトゲパントの血液/血漿中濃度比（PK003 試験）

Blood [^{14}C] Atogepant Concentration	Rat	Monkey	Human
1 µM	0.64	0.88	0.77

Values are shown as mean blood divided by mean plasma (n = 3)

2.6.4.4.3 胎盤透過性

本薬の胎盤透過性に関する試験は実施していない。

一般的に多くの薬物の胎盤透過は濃度勾配による単純拡散と考えられる。分子量が 500–600 程度の薬物（アトゲパント分子量：621.544［free form 603.529］）は，制限はあるものの胎盤を透過可能である。血漿タンパク結合型の薬物は胎盤を透過せず，非結合型のみが胎盤の細胞膜を透過するが，評価したいずれの動物種での血漿中においてもアトゲパントのタンパク結合率は極度に高いわけではない（2.6.4.4.2 項）。また，脂質膜に容易に拡散する脂溶性分子（アトゲ

パント LogP/LogD (7.0) = 2.4）は胎盤を透過しやすいと考えられ，アトゲパントの *in vitro* での受動的な細胞膜透過性は高かった（LLC-PK1 細胞で 18.8×10^{-6} cm/sec［2.6.4.7.3.1 項］）。

以上より，本薬が胎盤を透過する可能性はあると考えられる。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In Vitro* 代謝

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 及び M2）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組織試料でも認められた（PK003 試験）。モノクローナル抗体あるいは化学的阻害剤共存下又は非共存下でのヒト肝ミクロソーム，並びに，遺伝子組換え CYP 酵素を用いて CYP の reaction phenotyping 試験を実施したところ，アトゲパントの酸化的代謝には CYP3A4 が主に寄与し，CYP2D6 がわずかに寄与することが示唆された（PK003 試験）。

2.6.4.5.2 *In Vivo* 代謝

胆管カニューレ挿入ラット及びサルに[^{14}C]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代謝を評価した（表 2.6.5.9-1，PK002 試験）。

胆管カニューレ挿入ラットに[^{14}C]アトゲパント（2 mg/kg）を静脈内投与したとき，83%の放射能が 72 時間までに排泄物中から回収され，尿中，胆汁中及び糞中排泄率は，それぞれ 9%，55%及び 18%であった。尿中及び胆汁中では，アトゲパント（投与した放射能の約 5%），並びに，アザオキシインドール部分の N-オキシド化体（M1，L-005039327），アザオキシインドール部分の 5-水酸化体（M2，L-005041569）及び酸化体（M11）の代謝物由来の放射能が認められた。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。投与後 24 時間までに投与した放射能の 16%がアトゲパントとして糞中に排泄されたことから，消化管分泌が示唆された。本試験の結果から，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，未変化体での排泄の寄与は小さいことが示唆された。

胆管カニューレ挿入ラットに[^{14}C]アトゲパント（5 mg/kg）を経口投与したとき，93%の放射能が回収された。投与した放射能の大部分（80%）は投与後 24 時間までに回収され，胆汁中（投与した放射能の 48%回収）及び尿中（投与した放射能の 11%回収）プロファイルから，排泄された放射能の約 12%はアトゲパント由来，88%は代謝物由来であった。投与後 24 時間までの糞中排泄プロファイル（投与した放射能の 20%回収）から，投与した放射能の 19%はアトゲパントとして糞中に排泄された。経口投与したときに未変化体として糞中に排泄された割合は静脈内投与での割合と同程度であり，大部分の放射能は代謝物として胆汁中に排泄されたことから，ラットにおける経口バイオアベイラビリティの低さは初回通過効果に起因すると考えら

れる。以上より，ラットにおける経口投与後のアトゲパントの吸収は良好であり，アトゲパントの消失には主に代謝が寄与し，また，消化管分泌もわずかに寄与すると考えられる。経口投与後の胆汁中，尿中及び糞中の代謝物プロファイルは静脈内投与後の結果と類似していた。血中ではアトゲパントのみが検出された。

胆管カニューレ挿入サルに[^{14}C]アトゲパント（2 mg/kg）を静脈内投与したとき，81%の放射能が 72 時間までに尿中，胆汁中及び糞中から回収された。投与した放射能の大部分（66%）は胆汁中に，約 8%が尿中に，約 7%が糞中に排泄された。投与後 8 時間までの胆汁中の代謝物プロファイルから，投与した放射能の約 4%はアトゲパントとして排泄され，それ以外の放射能は，主に酸化代謝物 M1 及び M2 由来であった。アトゲパントは主に酸化的代謝を介して消失することが示唆され，また，静脈内投与後 72 時間までに糞中に回収された放射能は 7%であったことから，わずかな消化管分泌が示唆された。

胆管カニューレ挿入サルに[^{14}C]アトゲパント（10 mg/kg）を経口投与したとき，投与した放射能の大部分（60%）は投与後 24 時間までに回収され，投与後 72 時間までの胆汁中プロファイル（投与した放射能の約 43%）では，排泄された放射能の約 3%がアトゲパント由来，97%が酸化代謝物由来であった。投与後 72 時間までに尿中で回収された放射能は 4%のみと低かったため，代謝プロファイルを評価しなかった。投与後 48 時間までの糞中プロファイルでは，投与した放射能の約 20%がアトゲパントとして排泄された。以上より，サルにおけるアトゲパントの吸収は中等度であり，主に酸化的代謝を受け，代謝物 M1 及び M2 として主に胆汁中に排泄されると考えらえる。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。

2.6.4.6 排泄

胆管カニューレ挿入ラット及びサルに[^{14}C]アトゲパントを静脈内及び経口投与したときの放射能回収率は十分に高く，経口投与後のアトゲパントの吸収は中等度又は良好であることが示唆された（表 2.6.4-12，PK002 試験）。

表 2.6.4-12. 胆管カニューレ挿入ラット及びサルにおけるアトゲパントの排泄（PK002 試験）

Species and Route, (n)	Dose (mg/kg)	Percent of Total Dose Recovered (0-72 hr)			Total %
		Urine	Bile	Feces	
Rat P.O., (n = 4)	5 mg/kg	12.6 ± 5.1	49.4 ± 4.3	27.0 ± 1.3	92.6 ± 2.5
Monkey P.O., (n = 3)	10 mg/kg	4.4 ± 1.2	45.1 ± 10	24.2 ± 1.8	73.7 ± 8.3
Rat IV, (n = 3)	2 mg/kg	9.2 ± 3.3	54.8 ± 4.1	18.4 ± 4.5	83.0 ± 1.3
Monkey IV, (n = 3)	2 mg/kg	8.4 ± 1.5	66.5	7.3	80.8 ± 3.8

Data presented as mean ± standard deviation.

2.6.4.6.1 乳汁中排泄

ラット（Wistar Hannover，雌性）を用いた出生前/出生後発生試験で，アトゲパントの乳汁中排泄を評価した（CGP-TX-15 試験）。ラットに妊娠 6 日目から授乳 20 日目までアトゲパントを 1 日 1 回経口投与した。分娩後 14 日目の投与後 2 時間での血漿中及び乳汁中アトゲパント濃度を表 2.6.4-13 に示す。

表 2.6.4-13. 1 日 1 回経口投与した分娩後 14 日目の雌性ラットにおける投与後 2 時間での血漿中及び乳汁中アトゲパント濃度

Dose (mg/kg/day)	Plasma Concentration Mean ± SD (µM)[a]	Milk Concentration Mean ± SD (µM)[b]	Milk to Plasma Concentration Ratio
15	1.77 ± 0.62	4.36 ± 1.65	2.46
45	4.54 ± 3.84	11.11 ± 7.70	2.45
125 [b]	18.12 ± 11.86	38.18 ± 22.18	2.11

[a] Data converted from ng/mL to µM using molecular weight of 603.529 for atogepant anhydrate.
[b] N = 4, since one animal was excluded from mean value calculations, because only plasma was collected from this animal

ラットにおけるアトゲパントの乳汁中への移行は，15–125 mg/kg/日の用量範囲でわずかに用量比を下回って増加した。投与後約 2 時間での乳汁中アトゲパント濃度は血漿中濃度の約 2 倍であった。

2.6.4.7 薬物相互作用

主要な CYP に対しアトゲパントが基質となる可能性を評価した（2.6.4.5.1 項）。アトゲパントは主に CYP3A4 を介して酸化的代謝を受けるため，アトゲパントは CYP3A4 を阻害又は誘導することが知られているケトコナゾールやリファンピシンなどの化合物との併用により DDI を受ける可能性がある。イトラコナゾール及びリファンピシンを併用したときの臨床 DDI 試験の結果は，2.7.2.2.5.1 項及び 2.7.2.2.5.2 項にそれぞれ記載した。また，アトゲパントが CYP3A4，CYP2B6 及び CYP1A2 を誘導する可能性，並びに，主要な CYP，MAO-A 及び UGT1A1 を阻害する可能性を評価した。更に，各種トランスポーターに対しアトゲパントが基質となる可能性及び阻害する可能性を評価した。DDI 評価の詳細は 2.7.2.4.5.1 項に記載した。

2.6.4.7.1 CYP3A4，CYP2B6 及び CYP1A2 の誘導

ヒト肝細胞において，アトゲパントによる濃度依存的な CYP3A4 誘導作用が認められ，アトゲパント 20 µM での CYP3A4 の伝令リボ核酸（以下「mRNA」）の増加は，リファンピシン 10 µM での増加の約 30%程度であった（表 2.6.5.12-2，PK003 試験）。しかしながら，臨床で予

測される血漿中非結合型 C_{max} 及び Relative Induction Score モデリングから，主要な消失経路が CYP3A4 となる化合物に対しアトゲパントは臨床的に意味のある DDI を引き起こすことは予測されなかった（表 2.6.5.12-4，PK003 試験）。ヒト肝細胞においてアトゲパントによる CYP1A2 又は CYP2B6 の誘導は認められなかった（表 2.6.5.12-5 及び表 2.6.5.12-6，PK003 試験）。

2.6.4.7.2 CYP，MAO-A 及び UGT1A の阻害

7 種の主要な CYP（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4），MAO-A 及び UGT1A1 に対するアトゲパントの直接阻害作用，並びにアトゲパントによる CYP の時間依存的阻害作用を評価した。アトゲパントは CYP1A2 又は CYP3A4（基質としてミダゾラム及びテストステロンを使用）に対し可逆的な阻害作用を示さなかったが（50%阻害濃度［以下「IC_{50}」］> 100 µM），CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2D6 及び CYP2C19 に対し弱い阻害作用を示し，IC_{50} はそれぞれ，83 µM，41 µM，16 µM，34 µM 及び 59 µM であった（表 2.6.5.12-1，PK003）。アトゲパントは 7 種の CYP に対し時間依存的な阻害作用を示さなかった（表 2.6.5.12-7，3101-N03-050）。アトゲパントは MAO-A 又は UGT1A1 に対し顕著な阻害作用を示さなかった（MAO-A 及び UGT1A1 に対する IC_{50} はそれぞれ，> 122 µM 及び 83 µM）（PK003 試験）。

以上より，アトゲパントは主要な CYP，MAO-A 又は UGT1A1 の阻害により重大な DDI を引き起こすことは予測されない。

2.6.4.7.3 トランスポーターに対する基質及び阻害の評価

2.6.4.7.3.1 P 糖タンパク質

Multidrug resistance（MDR）1 発現 LLC-PK1 細胞を用いてアトゲパントが P-gp の基質となる可能性を評価した。コントロール LLC-PK1 細胞においてアトゲパントの受動的透過性は高く，18.8×10^{-6} cm/sec であった。コントロール LLC-PK1 細胞ではアトゲパント（1 µM）の basal to apical/apical to basal（以下「BA/AB」）比は 3.4 であったのに対し，MDR1 発現 LLC-PK1 細胞での BA/AB 比は 24.5 であったことから，アトゲパントは P-gp の基質であることが示された（PK003 試験 Table 10）。また，Caco-2 細胞においてアトゲパントの BA/AB 比は 3.99–16.6 であったのに対し，P-gp 選択的阻害剤である Valspodar を共存させた場合での BA/AB 比は 1.44–1.55 であった（表 2.6.5.15-4，CGP-PH-01）。このことから，アトゲパントは P-gp を阻害する薬物と併用することで DDI を受ける可能性があり，リファンピシン及びキニジンを用いた臨床 DDI 試験を実施した。結果は 2.7.2.2.5.2 項及び 2.7.2.2.5.3 項に示す。

MDR1 発現 LLC-PK1 細胞及びコントロール LLC-PK1 細胞を用いたジゴキシンの輸送から，アトゲパントの P-gp 阻害作用を評価した。30 µM までのアトゲパントによる P-gp を介したジゴキシンの輸送の低下は 30%未満であったことから，アトゲパントは P-gp の阻害剤と特定されなかった（表 2.6.5.15-1，PK003 試験）。

2.6.4.7.3.2 乳癌耐性タンパク質

BCRP 発現 MDCK-II 細胞を用いてアトゲパントが BCRP の基質となる可能性を評価した結果，アトゲパントは BCRP の基質であることが示唆された（表 2.6.5.15-5，CGP-PH-03 試験）。アトゲパントは BCRP を阻害する薬物との併用投与により DDI を受ける可能性がある。

BCRP 発現膜ベシクルを用いてアトゲパントによる BCRP の阻害作用を評価した（表 2.6.5.15-2，PK008 試験）。アトゲパントは検討した最高濃度である 10 µM で BCRP を介した薬物輸送を 30%阻害した（IC_{50} > 10 µM）。臨床における血漿中濃度から，臨床上でアトゲパントの BCRP 阻害作用が BCRP の基質となる薬物に対し相互作用を引き起こすことは予測されない。

2.6.4.7.3.3 その他のトランスポーター

トランスポーター発現膜ベシクル又は HEK-293 細胞を用いて，BSEP，MRP3，MRP4 及び NTCP に対するアトゲパントの阻害作用を評価した（表 2.6.5.15-3，3101-N01-050 試験）。BSEP に対し阻害作用が見られたものの，最大で 15 µM（最高検討濃度）における 34%であり，阻害定数（以下「K_i」）の推定値は 79 µM であった。また，MRP3，MRP4 及び NTCP に対して明らかな阻害は認められなかった。以上より，アトゲパントが胆汁酸の恒常性を阻害することは予測されない。

トランスポーター発現 HEK-293 細胞を用いて，アトゲパントが OAT3，OCT2 及び MATE1 の基質となる可能性を評価した（表 2.6.5.15-5，CGP-PH-03 試験）。また，OCT2 については，OCT2 発現 CHO-K1 細胞を用いたアトゲパントの細胞内取り込みも評価した（表 2.6.5.15-2，PK008 試験）。その結果，アトゲパントはこれらのトランスポーターの基質と特定されなかった。このことから，アトゲパントは OAT3，OCT2 又は MATE1 を阻害する薬物と併用することで DDI を受けることは予測されない。

トランスポーター発現 HEK-293 細胞を用いて，OCT1，MATE1 及び MATE-2K に対するアトゲパントの阻害作用を評価したところ，IC_{50} はそれぞれ 1.23，2.24 及び>20 µM であった（表 2.6.5.15-5，CGP-PH-03 試験）。このことから，アトゲパントが OCT1 又は MATE1 の基質となる薬物に対し DDI を引き起こす可能性が示された。

トランスポーター発現 MDCKII 細胞を用いて，OATP1B1，OATP1B3，OAT1 又は OAT3 を介したアトゲパントの細胞内取り込みを評価したところ，アトゲパントは OATP1B1，OATP1B3 及び OAT1 の基質となることが示された（表 2.6.5.15-2，PK008 試験）。

トランスポーター発現細胞を用いて，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3 及び OCT2 に対するアトゲパントの阻害作用を評価した（表 2.6.5.15-2，PK008 試験）。OATP1B1 を介した[^{3}H]ピタバスタチン及び OATP1B3 を介した[^{3}H]スルホブロモフタレインの取り込みに対しアトゲパントによる阻害が認められ，IC_{50} はそれぞれ，3.3 ± 0.2 及び 8.4 ± 0.6 µM であった。OCT2 を介した[^{14}C]メトホルミンの取り込みに対してアトゲパントは最高検討濃度である 10 µM で 36%の阻害を示した（IC_{50} > 10 µM）。OAT1 及び OAT3 に対しては，最高検討濃度である 10 µM までア

トゲパントは阻害作用を示さなかったことから，臨床でのアトゲパントの血漿中濃度では OAT1 又は OAT3 の阻害作用を示すことは予測されない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

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低く，また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%であったが，代謝及び排泄のデータから，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%であり，アトゲパントの赤血球への選択的移行性は認められなかった。

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。ラットの胆汁中では多数の代謝物が微量に検出され（投与量の 10%未満），その半分は酸化代謝物であり，残りは特定できていない。サルの胆汁中ではアトゲパントは主に酸化代謝物として排泄された。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，アトゲパントは中等度から良好な吸収を示し，主に代謝物として胆汁中に排泄され，投与後 72 時間までに投与量の大部分が排泄物中から回収された。

In vitro での reaction phenotyping 試験の結果から，ヒト肝臓におけるアトゲパントの酸化的代謝には主に CYP3A4 が寄与していることが示唆された。アトゲパントは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT1 の基質であった。ヒトにおいてアトゲパントは被相互作用薬として，CYP3A4 及び P-gp の両方を阻害することが知られているケトコナゾールなどの薬物や，肝取り込みトランスポーターである OATP を阻害することが知られている薬物との併用により，DDI を受けることが予測される。一方，アトゲパントを治療用量で投与したときに，アトゲパントが相互作用薬として CYP の阻害又は誘導，若しくは，トランスポーター阻害を介した DDI を引き起こすことは予測されない（2.7.2.4.5.1 項参照）。

2.6.5 薬物動態試験概要表

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 1
2.6.5.1 薬物動態試験一覧表 5
2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験 8
2.6.5.3 吸収－単回投与後の吸収 27
2.6.5.4 吸収－反復投与後の吸収 39
2.6.5.5 組織分布 47
2.6.5.6 血漿タンパク結合 52
2.6.5.7 妊娠又は授乳動物における試験 55
2.6.5.8 その他の分布試験 56
2.6.5.9 In Vivo における代謝 57
2.6.5.10 In Vitro における代謝 62
2.6.5.11 推定代謝経路 63
2.6.5.12 薬物代謝酵素の阻害／誘導 66
2.6.5.13 排泄 80
2.6.5.14 胆汁中排泄 84
2.6.5.15 薬物相互作用 85
2.6.5.16 その他 92

表一覧

表 2.6.5-1. 薬物動態試験一覧表 5
表 2.6.5.2-1. 分析法及びバリデーション試験の概要 8
表 2.6.5.2-2. マウス血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－VR 423 GLP Mouse 10
表 2.6.5.2-3. マウス血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－1001410 12
表 2.6.5.2-4. ラット血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－2011.045 14
表 2.6.5.2-5. ラット血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－VR 423 GLP Rat 16
表 2.6.5.2-6. ラット血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－1001112 18
表 2.6.5.2-7. ラット血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－1401628 20
表 2.6.5.2-8. ウサギ血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－VR 423 GLP Maternal Rabbit 21
表 2.6.5.2-9. サル血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－2011.046 23
表 2.6.5.2-10. サル血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－VR 423 GLP Monkey v2 25
表 2.6.5.3-1. 単回投与後の吸収－PK001 27
表 2.6.5.3-2. 単回投与後の吸収－PK005 29
表 2.6.5.3-3. 単回投与後の吸収－TT #12-1129 30
表 2.6.5.3-4. 単回投与後の吸収－TT #11-1168 31
表 2.6.5.3-5. 単回投与後の吸収－TT #12-7077 32
表 2.6.5.3-6. 単回投与後の吸収－TT #11-7467 33
表 2.6.5.3-7. 単回投与後の吸収－TT #11-1070 34
表 2.6.5.3-8. 単回投与後の吸収－TT #12-1155 35
表 2.6.5.3-9. 単回投与後の吸収－TT #12-1158 36
表 2.6.5.3-10. 単回投与後の吸収－TT #13-5950 37
表 2.6.5.3-11. 単回投与後の吸収－TT #13-5951 38
表 2.6.5.4-1. 反復投与後の吸収－TT #12-1156 39
表 2.6.5.4-2. 反復投与後の吸収－TT #13-1004 41
表 2.6.5.4-3. 反復投与後の吸収－TT #12-1159 42
表 2.6.5.4-4. 反復投与後の吸収－TT #13-1105 43
表 2.6.5.4-5. 反復投与後の吸収－TT #13-1076 44

表 2.6.5.4-6. 反復投与後の吸収－TT #13-1089 45
表 2.6.5.4-7. 反復投与後の吸収－TT #13-1068 46
表 2.6.5.5-1. 組織分布－PK006 47
表 2.6.5.6-1. 血漿タンパク結合－PK004 52
表 2.6.5.6-2. 血漿タンパク結合－PK005 53
表 2.6.5.6-3. 血漿タンパク結合－PK003 54
表 2.6.5.7-1. 妊娠又は授乳動物における試験－CGP-TX-15 55
表 2.6.5.8-1. その他の分布試験－PK003 56
表 2.6.5.9-1. In Vivo における代謝－PK002 57
表 2.6.5.9-2. In Vivo における代謝－PK005 60
表 2.6.5.9-3. In Vivo における代謝－3101-N02-050 61
表 2.6.5.10-1. In Vitro における代謝－PK003 62
表 2.6.5.12-1. 薬物代謝酵素の阻害－PK003 66
表 2.6.5.12-2. 薬物代謝酵素の誘導－PK003 67
表 2.6.5.12-3. 薬物代謝酵素の誘導－PK003 69
表 2.6.5.12-4. 薬物代謝酵素の誘導－PK003 72
表 2.6.5.12-5. 薬物代謝酵素の誘導－PK003 73
表 2.6.5.12-6. 薬物代謝酵素の誘導－PK003 75
表 2.6.5.12-7. 薬物代謝酵素の阻害－3101-N03-050 77
表 2.6.5.13-1. 排泄－TT 269N-1101-017 80
表 2.6.5.13-2. 排泄－TT 269N-1101-006 82
表 2.6.5.15-1. 薬物相互作用－PK003 85
表 2.6.5.15-2. 薬物相互作用－PK008 87
表 2.6.5.15-3. 薬物相互作用－3101-N01-050 88
表 2.6.5.15-4. 薬物相互作用－CGP-PH-01 89
表 2.6.5.15-5. 薬物相互作用－CGP-PH-03 91

図一覧

図 2.6.5.11-1. 推定代謝経路－PK002 63
図 2.6.5.11-2. 推定代謝経路－PK005 64
図 2.6.5.11-3. 推定代謝経路－3101-N02-050 65

2.6.5.1 薬物動態試験一覧表

表 2.6.5-1. 薬物動態試験一覧表

Test Article: Atogepant

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
Absorption	Crl:CD1(ICR) mouse	PO	[redacted], PA	TT #11 1168
	Crl:CD1(ICR) mouse	PO	[redacted], PA	TT #12 1129
	Rat	PO	[redacted], PA	TT #12 1156
	Wistar Hannover rat	PO	[redacted], PA	TT #13 1004
	Rat	PO	[redacted], PA	TT #12 1159
	New Zealand White rabbit	PO	[redacted], PA	TT #12 7077
	New Zealand White rabbit	PO	[redacted], PA	TT #11 7467
	Wistar Hannover rat, Rhesus monkey	IV, PO	[redacted], PA	PK001
	Rhesus monkey	PO	[redacted], PA	TT #11 1070
	Rhesus monkey	PO	[redacted], PA	TT #12 1155
	Rhesus monkey	PO	[redacted], PA	TT #12 1158

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
	Rhesus monkey	PO	[redacted], PA	TT #13 5950
	Rhesus monkey	PO	[redacted], PA	TT #13 5951
	Rhesus monkey	PO	[redacted], PA	TT #13 1105
	Rhesus monkey	PO	[redacted], PA	TT #13 1076
	Rhesus monkey	PO	[redacted], PA	TT #13 1089
	Rhesus monkey	IV	[redacted], PA	TT #13 1068
Distribution	Mouse plasma	In vitro equilibrium dialysis	[redacted], PA	PK004
	Wistar Hannover and Long Evans Rat	PO	[redacted], DE	PK006
Metabolism	New Zealand White rabbit	PO	[redacted], PA	PK005
	Wistar Hannover rat, Rhesus monkey	IV, PO	[redacted], PA	PK002
	Human liver microsomes & hepatocytes	Incubation in vitro	[redacted], PA	PK003
	Human plasma	PO	[redacted], CA	3101 N02 050
	Human liver microsomes	Incubation in vitro	[redacted] IL	3101 N03 050
Excretion	Wistar Hannover rat	PO	[redacted], DE	269N 1101 017

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
	Wistar Hannover rat	IV	[redacted], DE	269N 1101 006
	Wistar Hannover rat	PO	[redacted], Canada	CGP TX 15
Pharmacokinetic Drug Interactions	MDCKII, CHO K1 CELLS	Incubation in vitro	[redacted], NJ	PK008
	HEK293 membrane vesicles or HEK293 cells	Incubation in vitro	[redacted], Hungary	3101 N01 050
	Caco 2 cells	Incubation in vitro	[redacted], Kansas	CGP PH 01
	HEK293 and MDCKII cells	Incubation in vitro	[redacted], Kansas	CGP PH 03

2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2-1. 分析法及びバリデーション試験の概要

Report Number	Studies Supported	Species	Matrix	Lower LOQ	Upper LOQ	Bioanalytical Method	Status	Analyte
VR423 GLP Mouse VR423 GLP Mouse, Addendum1 VR423 GLP Mouse, Addendum2	11 1169 11 6037	Mouse	Plasma	5 ng/mL	5000 ng/mL	LC MS/MS	Validated	Atogepant
1001410	CGP TX 05	Mouse	Plasma	5 ng/mL	5000 ng/mL	LC MS/MS	Validated	Atogepant
2011.045	11 1106	Rat	Plasma	5 ng/mL	5000 ng/mL	LC MS/MS	Validated	Atogepant
VR423 GLP Rat VR423 GLP Maternal Rat VR423 GLP Maternal Rat, Addendum1	11 1117 11 9008 12 7060	Rat	Plasma	5 ng/mL	5000 ng/mL	LC MS/MS	Validated	Atogepant
1001112	CGP TX 02 CGP TX 06 CGP TX 15	Rat	Plasma	5 ng/mL	5000 ng/mL	LC MS/MS	Validated	Atogepant
1401628	CGP PH 07 CGP PH 08	Rat	Plasma	5 ng/mL	5000 ng/mL	LC MS/MS	Validated	Atogepant
VR 423 GLP Maternal Rabbit VR 423 GLP Maternal Rabbit, Addendum1	12 7070	Rabbit	Plasma	1 ng/mL	1000 ng/mL	LC MS/MS	Validated	Atogepant

Report Number	Studies Supported	Species	Matrix	Lower LOQ	Upper LOQ	Bioanalytical Method	Status	Analyte
VR SBP 423 GLP Monkey, v2 (including 2011.046)	11 1107 11 1118 12 1164 13 1074 13 5804 13 5805	Monkey	Plasma	5 ng/mL	5000 ng/mL	LC MS/MS	Validated	Atogepant

LOQ limit of quantitation

表 2.6.5.2-2.　　マウス血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－VR 423 GLP Mouse

	Results	Reference
Bioanalytical Laboratory	[redacted] PA	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (Anti coagulant)	Mouse Plasma (EDTA)	VR 423 GLP Mouse
Calibration Range	5 ng/mL (LLOQ) to 5000 ng/mL (ULOQ)	VR 423 GLP Mouse / Table 4
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	D_3 MK 1602	N/A
Inter run Accuracy (%Bias)	LLOQ (5 ng/mL): 4.800% LQC (14 ng/mL): 1.429% MQC (1000 ng/mL): 3.100% HQC (3800 ng/mL): 2.368%	VR 423 GLP Mouse / Table 5
Inter run Precision (%CV)	LLOQ (5 ng/mL): 4.408% LQC (14 ng/mL): 2.319% MQC (1000 ng/mL): 1.878% HQC (3800 ng/mL): 3.019%	VR 423 GLP Mouse / Table 5
Dilution Integrity	DQC: 25,000 ng/mL (dilution factor: 20) Bias: 1.200%; %CV: 1.86%	VR 423 GLP Mouse / Table 9
Selectivity	Met criteria	VR 423 GLP Mouse / Table 6
Short term Stability	Demonstrated for 6 hours at room temperature	VR 423 GLP Mouse / Table 10
Long term Stability	Demonstrated for 29 days at 70°C	VR 423 GLP Mouse Addendum 1 / Table 3
Freeze thaw Stability	Demonstrated for 3 cycles at 70°C	VR 423 GLP Mouse / Table 11

Stock Solution Stability	Demonstrated for 121 days at 4°C	VR 423 GLP Mouse Addendum 1 / Table 1
Processed Sample Stability	Demonstrated for 26 hours at room temperature	VR 423 GLP Mouse / Table 14
Recovery	N/A	VR 423 GLP Mouse / Table 8
Matrix Factor	N/A	VR 423 GLP Mouse / Table 7
ISR	> 67% of samples within ±20%	VR 423 GLP Mouse Addendum 2 / Table 1 (Report TT# 11 6037, Bioanalytical Report)

LC MS/MS liquid chromatography tandem mass spectrometry

表 2.6.5.2-3.　　マウス血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－1001410

	Results	Reference
Bioanalytical Laboratory	[redacted]	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (Anti coagulant)	Mouse Plasma (EDTA)　capillary collection	1001410
Calibration Range	5 ng/mL (LLOQ) to 5000 ng/mL (ULOQ)	1001410 / Table 3
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	D_3 Atogepant	N/A
Intra run Accuracy (%RE) Capillary	LLOQ (5 ng/mL): 7.5% LQC (15 ng/mL): 8.6% MQC (2000 ng/mL): 5.1% HQC (4000 ng/mL): 2.5%	1001410 / Table 4
Intra run Precision (%CV) Capillary	LLOQ (5 ng/mL): 9.1% LQC (15 ng/mL): 12.1% MQC (2000 ng/mL): 5.1% HQC (4000 ng/mL): 4.7%	1001410 / Table 4
Inter run Accuracy (%RE)	LLOQ (5 ng/mL): 2.7% LQC (15 ng/mL): 1.4% MQC (2000 ng/mL): 1.2% HQC (4000 ng/mL): 2.7%	1001410 / Table 9
Inter run Precision (%CV)	LLOQ (5 ng/mL): 7.2% LQC (15 ng/mL): 9.7%	1001410 / Table 9

	Results	Reference
	MQC (2000 ng/mL): 6.1% HQC (4000 ng/mL): 7.2%	
Dilution Integrity	DQC: 50,000 ng/mL (dilution factor: 20) Bias: 12.5%; %CV: 3.4%	1001410 / Table 19
Selectivity	Met criteria	1001410 / Section 8.3
Short term Stability	Demonstrated for 29 hours at room temperature with capillary and buffer	1001410 / Table 15
Long term Stability	Demonstrated for 62 days at 80°C	1001410 / Table 18
Freeze thaw Stability	Demonstrated for 5 cycles at 80°C	1001410 / Table 17
Stock Solution Stability	Demonstrated for 13 days at 4°C	1001410 / Table 11
Processed Sample Stability	Demonstrated for 5 days at 4°C	1001410 / Table 14
Recovery	N/A	1001410 / Table 22
Matrix Factor	N/A	1001410 / Table 24
ISR	> 67% of samples within ±20%	Report CGP TX 05 Bioanalytical Report, Table 8

LC MS/MS liquid chromatography tandem mass spectrometry

表 2.6.5.2-4.　　ラット血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－2011.045

	Results	Reference
Bioanalytical Laboratory	[redacted] NJ	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (Anti coagulant)	Rat Plasma (EDTA)	2011.045
Calibration Range	5 ng/mL (LLOQ) to 5000 ng/mL (ULOQ)	2011.045 / Table 2
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	D_3 MK 1602	N/A
Inter run Accuracy (%Diff)	LLOQ (5 ng/mL): 0.6% LQC (15 ng/mL): 2.7% MQC (400 ng/mL): 1% HQC (4000 ng/mL): 0.5%	2011.045 / Table 3
Inter run Precision (%CV)	LLOQ (5 ng/mL): 4% LQC (15 ng/mL): 5.6% MQC (400 ng/mL): 3.2% HQC (4000 ng/mL): 0.7%	2011.045 / Table 3
Dilution Integrity	DQC: 25,000 ng/mL (dilution factor: 10) %Diff: 0.4%; %CV: 1.2%	2011.045 / Table 7
Selectivity	Met criteria	2011.045 / Table 5
Short term Stability	Demonstrated for 20 hours at room temperature	2011.045 / Table 8
Long term Stability	Demonstrated for 23 days at 70°C	2011.045 / Table 9
Freeze thaw Stability	Demonstrated for 4 cycles at 70°C	2011.045 / Table 10

Stock Solution Stability	Demonstrated for 53 days at 70°C	2011.045 / Table 15
Processed Sample Stability	Demonstrated for 53.5 hours at refrigerated	2011.045 / Table 12
Recovery	N/A	2011.045 / Table 14
Matrix Factor	N/A	2011.045 / Table 6
ISR	> 67% of samples within ± 20%	2011.045 / Table 13 (Report TT# 11 1106, Bioanalytical Report)

LC MS/MS liquid chromatography tandem mass spectrometry

表 2.6.5.2-5.　　ラット血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－VR 423 GLP Rat

	Results	Reference
Bioanalytical Laboratory	[redacted] PA	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (Anti coagulant)	Rat Plasma (EDTA)	VR 423 GLP Rat
Calibration Range	5 ng/mL (LLOQ) to 5000 ng/mL (ULOQ)	VR 423 GLP Rat / Table 4
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	D3 MK 1602	N/A
Inter run Accuracy (%Bias)	LLOQ (5 ng/mL): 8.000% LQC (14 ng/mL): 0.714% MQC (1000 ng/mL): 0.000% HQC (3800 ng/mL): 0.789%	VR 423 GLP Rat / Table 5
Inter run Precision (%CV)	LLOQ (5 ng/mL): 7.889% LQC (14 ng/mL): 3.331% MQC (1000 ng/mL): 2.570% HQC (3800 ng/mL): 3.263%	VR 423 GLP Rat / Table 5
Dilution Integrity	DQC: 25,000 ng/mL (dilution factor: 20) Bias: 0.800%; %CV: 1.60%	VR 423 GLP Rat / Table 8
Selectivity	Met criteria	VR 423 GLP Rat / Table 6
Short term Stability	Demonstrated for 5.4 hours at ambient	VR 423 GLP Maternal Rat / Table 11
Long term Stability	Demonstrated for 33 days at 70°C	VR 423 GLP Rat / Table 10
Freeze thaw Stability	Demonstrated for 3 cycles at 70°C	VR 423 GLP Maternal Rat / Table 11

Working Solution Stability	Demonstrated for 31 days at 4°C	VR 423 GLP Rat / Table 11
Processed Sample Stability	Demonstrated for 23.25 hours at room temperature	VR 423 GLP Rat / Table 9
Recovery	N/A	VR 423 GLP Rat / Table 7
Matrix Factor	N/A	VR 423 GLP Maternal Rat / Table 7
ISR	> 67% of samples within ± 20%	Study 11 9008, Bioanalytical Report Table 10 VR 423 GLP Maternal Rat Addendum 1 / Table 1 (Report TT# 12 7060, Bioanalytical Report)

LC MS/MS liquid chromatography tandem mass spectrometry

表 2.6.5.2-6.　　ラット血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－1001112

	Results	Reference
Bioanalytical Laboratory	[redacted]	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (Anti coagulant)	Rat Plasma (EDTA)	1001112
Calibration Range	5 ng/mL (LLOQ) to 5000 ng/mL (ULOQ)	1001112 / Table 3
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	D3 Atogepant	N/A
Inter run Accuracy (%RE)	LLOQ (5 ng/mL): 6.9% LQC (15 ng/mL): 0.4% MQC (2000 ng/mL): 1.0% HQC (4000 ng/mL): 1.2%	1001112 / Table 7
Inter run Precision (%CV)	LLOQ (5 ng/mL): 7.8% LQC (15 ng/mL): 4.8% MQC (2000 ng/mL): 5.3% HQC (4000 ng/mL): 6.9%	1001112 / Table 7
Dilution Integrity	DQC: 40,000 ng/mL (dilution factor: 20) Bias: 4.7%; %CV: 2.4%	1001112 / Table 17
Selectivity	Met criteria	1001112 / Section 8.3
Short term Stability	Demonstrated for 23 hours at ambient temperature	1001112 / Table 14
Long term Stability	Demonstrated for 50 days at 80°C	1001112 / Table 16
Freeze thaw Stability	Demonstrated for 3 cycles at 80°C	1001112 / Table 15

Stock Solution Stability	Demonstrated for 13 days at 4°C	1001112 / Table 9
Processed Sample Stability	Demonstrated for 6 days at 4°C	1001112 / Table 13
Recovery	N/A	N/A
Matrix Factor	N/A	1001112 / Table 19
ISR	> 67% of samples within ±20%	Report CGP TX 02 Bioanalytical Report, Table 8

LC MS/MS liquid chromatography tandem mass spectrometry

表 2.6.5.2-7.　　ラット血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－1401628

	Results	Reference
Bioanalytical Laboratory	[redacted]	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (Anti coagulant)	Rat Plasma (EDTA)	1401628
Calibration Range	5 ng/mL (LLOQ) to 5000 ng/mL (ULOQ)	1401628 / Table 3
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	D3 Atogepant	N/A
Inter run Accuracy (%RE)	LLOQ (5 ng/mL): 2.9% LQC (15 ng/mL): 3.3% MQC (2000 ng/mL): 3.8% HQC (4000 ng/mL): 1.3%	1401628 / Table 7
Inter run Precision (%CV)	LLOQ (5 ng/mL): 6.2% LQC (15 ng/mL): 4.0% MQC (2000 ng/mL): 3.4% HQC (4000 ng/mL): 3.6%	1401628 / Table 7
Selectivity	Met criteria	1401628 / Section 7.3
Short term Stability	Demonstrated for 22 hours at room temperature	1401628 / Table 10
Long term Stability	Demonstrated for 38 days at 80°C	1401628 / Table 11
Freeze thaw Stability	Demonstrated for 3 cycles at 80°C	1401628 / Table 9
Matrix Effect	N/A	1401628 / Table 8

LC MS/MS　liquid chromatography tandem mass spectrometry

表 2.6.5.2-8.　　ウサギ血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－VR 423 GLP Maternal Rabbit

	Results	Reference
Bioanalytical Laboratory	[redacted] PA	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (Anti coagulant)	Rabbit Plasma (EDTA)	VR 423 GLP Maternal Rabbit
Calibration Range	1 ng/mL (LLOQ) to 1000 ng/mL (ULOQ)	VR 423 GLP Maternal Rabbit / Table 3
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	D3 MK 1602	N/A
Inter run Accuracy (%Bias)	LLOQ (1 ng/mL): 3.300% LQC (3 ng/mL): 7.667% MQC (120 ng/mL): 4.167% HQC (750 ng/mL): 2.000%	VR 423 GLP Maternal Rabbit / Table 5
Inter run Precision (%CV)	LLOQ (1 ng/mL): 8.790% LQC (3 ng/mL): 6.643% MQC (120 ng/mL): 2.939% HQC (750 ng/mL): 2.789%	VR 423 GLP Maternal Rabbit / Table 5
Dilution Integrity	DQC: 5000 ng/mL (dilution factor: 20) Accuracy: 102%; %CV: 2.87%	VR 423 GLP Maternal Rabbit / Table 6
Selectivity	Met criteria	VR 423 GLP Maternal Rabbit / Results Selectivity
Short term Stability	Demonstrated for 6 hours at ambient	VR 423 GLP Maternal Rabbit / Table 10
Long term Stability	Demonstrated for 70 days at 70°C	VR 423 GLP Maternal Rabbit / Table 10
Freeze thaw Stability	Demonstrated for 3 cycles at 70°C	VR 423 GLP Maternal Rabbit / Table 10

Processed Sample Stability	Demonstrated for 71.1 hours at room temperature	VR 423 GLP Maternal Rabbit / Table 11
Recovery	N/A	VR 423 GLP Maternal Rabbit / Table 8
Matrix Effect	N/A	VR 423 GLP Maternal Rabbit / Table 7
ISR	> 67% of samples within ±20%	Report TT# 12 7070 Bioanalytical Report, Table 13

LC MS/MS liquid chromatography tandem mass spectrometry

表 2.6.5.2-9.　　サル血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－2011.046

	Results	Reference
Bioanalytical Laboratory	[redacted] NJ	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (Anti coagulant)	Monkey Plasma (EDTA)	2011.046
Calibration Range	5 ng/mL (LLOQ) to 5000 ng/mL (ULOQ)	2011.046 / Table 2
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	D3 MK 1602	N/A
Inter run Accuracy (%Diff)	LLOQ (5 ng/mL): 1.2% LQC (15 ng/mL): 1.3% MQC (400 ng/mL): 2% HQC (4000 ng/mL): 1.5%	2011.046 / Table 3
Inter run Precision (%CV)	LLOQ (5 ng/mL): 8.8% LQC (15 ng/mL): 3.4% MQC (400 ng/mL): 2.1% HQC (4000 ng/mL): 2.3%	2011.046 / Table 3
Dilution Integrity	DQC: 25,000 ng/mL (dilution factor: 10) %Diff: 2.4%; %CV: 0.8%	2011.046 / Table 7
Selectivity	Met criteria	2011.046 / Table 5
Short term Stability	Demonstrated for 20 hours at room temperature	2011.046 / Table 8
Long term Stability	Demonstrated for 43 days at 70°C	2011.046 / Table 9
Freeze thaw Stability	Demonstrated for 3 cycles at 70°C	2011.046 / Table 10

Stock Solution Stability	Demonstrated for 53 days at 70°C	2011.046 / Table 15
Processed Sample Stability	Demonstrated for 53.5 hours at refrigerated	2011.046 / Table 12
Recovery	N/A	2011.046 / Table 14
Matrix Factor	N/A	2011.046 / Table 6
ISR	> 67% of samples within ±20%	2011.046 / Table 13 (Report TT# 11 1107, Bioanalytical Report)

This report was incorporated into summary of all monkey plasma methods VR 423 GLP Monkey v2

LC MS/MS liquid chromatography tandem mass spectrometry

表 2.6.5.2-10.　サル血漿中アトゲパント分析法のバリデーションの要約－VR 423 GLP Monkey v2

	Results	Reference
Bioanalytical Laboratory	[redacted] PA	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (Anti coagulant)	Monkey Plasma (EDTA)	VR 423 GLP Monkey v2
Calibration Range	5 ng/mL (LLOQ) to 5000 ng/mL (ULOQ)	VR 423 GLP Monkey v2 / Appendix 2 Table 4
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	D3 MK 1602	N/A
Inter run Accuracy (%Bias)	LLOQ (5 ng/mL): 1.800% LQC (14 ng/mL): 2.857% MQC (1000 ng/mL): 2.300% HQC (3800 ng/mL): 1.579%	VR 423 GLP Monkey v2 / Appendix 2 Table 5
Inter run Precision (%CV)	LLOQ (5 ng/mL): 3.202% LQC (14 ng/mL): 2.640% MQC (1000 ng/mL): 3.183% HQC (3800 ng/mL): 2.663%	VR 423 GLP Monkey v2 / Appendix 2 Table 5
Dilution Integrity	DQC: 25,000 ng/mL (dilution factor: 100) Bias: 0.000%; %CV: 1.62%	VR 423 GLP Monkey v2 / Appendix 2 Table 8
Selectivity	Met criteria	VR 423 GLP Monkey v2 / Appendix 2 Table 6
Long term Stability	Demonstrated for 94 days at 70°C	VR 423 GLP Monkey v2 / Appendix 3 Table 1
Processed Sample Stability	Demonstrated for 22.5 hours at room temperature	VR 423 GLP Monkey v2 / Appendix 2 Table 9
Recovery	N/A	VR 423 GLP Monkey v2 / Appendix 2 Table 7

ISR	> 67% of samples within ±20%	VR 423 GLP Monkey v2 / Appendix 4 Table 1 (Report TT# 11 1118, Bioanalytical Report)

LC MS/MS liquid chromatography tandem mass spectrometry

2.6.5.3 吸収－単回投与後の吸収

表 2.6.5.3-1. 単回投与後の吸収－PK001

Test Article: Atogepant

Report Title: Pharmacokinetic Studies of MK 8031 in Wistar Hannover Rats and Rhesus Monkeys After Intravenous and Oral Administration

Species:	Male Wistar Hannover rat and Male rhesus monkey			
Gender (M/F)/Number of animals:	Rat (M)/ IV: N 6, PO: N 9. Monkey (M)/ IV: N 3, PO: N 3			
Feeding condition:	Fasted			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Atogepant			
Assay:	LC MS/MS			
Method of Administration/Vehicle/Formulation:	IV 50% DMSO/50% PEG400		PO 100% PEG400	
Species: Dose (mg/kg):	Wistar Hannover Rat 2	Rhesus Monkey 2	Wistar Hannover Rat 5	Rhesus Monkey 10

	N 6	N 3	N 9	N 3
PK parameters (mean ± SD):				
C_{max} (µM)	NR	NR	0.8 ± 0.5	1.4 ± 0.8
T_{max} (h)	NR	NR	3.1 ± 2.9	2.0 ± 0
$T_{1/2}$ (h)	1.0 ± 0.2	4 ± 3	NR	NR
$AUC_{0\text{-inf.}}$ (h·µM)	6.7 ± 1.5	4.2 ± 1.1	4.5 ± 4.6	5.6 ± 3.3
CL (mL/min/kg)	9 ± 2	14 ± 4	NA	NA
Vdss (L/kg)	0.9 ±0.3	3.2 ± 2.4	NA	NA
F (%)	NA	NA	27 ± 28	27 ± 16

SD Standard deviation, NR Not reported, NA Not applicable; M Male; PO Oral; IV Intravenous

表 2.6.5.3-2.　　単回投与後の吸収－PK005

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031 ADME, PK, and PPB in New Zealand White Rabbits

Species:	New Zealand White rabbit
Gender (M/F)/Number of animals:	3F
Feeding condition:	Not specified
Vehicle:	PEG400
Method of Administration:	PO
Sample:	Plasma
Analyte:	Atogepant
Assay:	LC MS/MS
Dose (mg/kg):	100
PK parameters (mean ± SD): C_{max} (µM) T_{max} (h) $AUC_{0\text{-}inf}$ (h·µM)	 12 ± 4 3.0 ± 0.6 38 ± 10

F　Female; PO　Oral; SD　Standard Deviation

表 2.6.5.3-3.　　単回投与後の吸収－TT #12-1129

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031: Exploratory Single Dose Oral Toxicokinetic Study in Male Mice

Species:	Crl:CD1(ICR) mouse			
Gender (M/F)/Number of animals:	11M/ dose group			
Feeding condition:	Not specified			
Method of Administration:	PO			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Atogepant			
Assay:	Not specified			
Vehicle/Formulation:	Spray dried form of Atogepant in 0.5% methylcellulose with 5 mM HCl in deionized water			Spray dried form of Atogepant in 10% polysorbate 80 in deionized water
Dose (mg/kg):	100	200	750	1500
TK parameters (mean ± SE): C_{max} (µM) T_{max} (h) AUC_{0-24} (h·µM)	 19.1 ± 0.666 0.50 ± NC 154 ± 9.49	 25.0 ± 1.83 1.0 ± NC 211 ± 18.3	 35.5 ± 2.03 1.0 ± NC 411 ± 42.0	 4.93 ± 0.272 2.0 ± NC 70.7 ± 3.03

SE Standard error, NC Not calculated; M Male; PO Oral

表 2.6.5.3-4.　　単回投与後の吸収－TT #11-1168

Test Article: Atogepant

Report Title: L 004880174 (MK 8031): Exploratory Single Dose Oral Toxicokinetic Study in Male Mice

Species:	Crl:CD1(ICR) mouse					
Gender (M/F)/Number of animals:	10M/dose group					
Feeding condition:	Not specified					
Method of Administration:	PO					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Atogepant					
Assay:	LC MS/MS					
Vehicle/Formulation:	Polysorbate 80/deionized water (10:90 w/w)[a]			0.5% Methylcellulose/0.24% SLS[b]		
Dose (mg/kg):	1	100	750	1	100	750
TK parameters (mean ± SE):						
C_{max} (µM)	0.524 ± 0.0566	4.35 ± 0.0761	6.50 ± 0.451	0.0496 ± 0.00613	4.84 ± 0.381	6.99 ± 0.465
T_{max} (h)	0.50 ± NC	2.0 ± NC	8.0 ± NC	2.0 ± NC	4.0 ± NC	8.0 ± NC
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (h·µM)	1.29 ± 0.176	52.8 ± 13.1	93.8 ± 4.66	0.405 ± 0.0441	48.4 ± 7.03	97.4 ± 5.93

SE Standard error, NC Not calculated, SLS Sodium lauryl sulfate; M Male; PO Oral
[a] Dose Groups received Atogepant formulated in 10% Polysorbate 80 in deionized water,
[b] Dose Groups received Atogepant formulated in 0.5% (w/v) Methylcellulose/0.24% SLS (w/v)

表 2.6.5.3-5.　　単回投与後の吸収－TT #12-7077

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031: Exploratory Oral Single Dose Toxicokinetic Study in Nonpregnant Rabbits

Species	New Zealand White rabbit			
Gender (M/F)/Number of animals:	3F/dose group			
Feeding condition:	Not specified			
Vehicle:	PEG400			
Method of Administration:	PO			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Atogepant			
Assay:	LC MS/MS			
Dose (mg/kg)	100	130	200	325
TK parameters: (mean ± SE):				
C_{max} (µM)	3.47 ± 2.00	12.2 ± 2.81	4.90 ± 1.38	1.72 ± 0.643
T_{max} (h)	4.0 ± 0.0	4.0 ± 0.0	2.7 ± 0.67	2.7 ± 0.67
AUC_{0-24} (h·µM)	21.6 ± 9.98	83.9 ± 35.7	28.1 ± 4.46	9.01 ± 2.63

F Female; PO Oral; SE Standard Error

表 2.6.5.3-6.　　単回投与後の吸収－TT #11-7467

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031: Exploratory Oral Single Dose Toxicokinetic Study in Nonpregnant Rabbits

Species:	New Zealand White rabbit			
Gender (M/F)/Number of animals:	3F/dose group			
Feeding condition:	Not specified			
Vehicle:	PEG400			
Method of Administration:	PO			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Atogepant			
Assay:	LC-MS/MS			
Dose (mg/kg):	3	20	100	325
TK parameters: (mean ± SE):				
C_{max} (µM)	NR	0.528 ± 0.315	4.86 ± 1.79	2.89 ± 0.969
T_{max} (h)	NR	2.0 ± 0.0	3.3 ± 0.67	4.0 ± 0.0
AUC_{0-24} (h·µM)	NR	2.55 ± 1.37	29.4 ± 6.42	17.2 ± 6.53

F = Female; PO = Oral; SE = standard error, NR = Not reported; toxicokinetic parameters could not be calculated due to the insufficient number of concentrations that were above the lower limit of quantitation

表 2.6.5.3-7.　　単回投与後の吸収－TT #11-1070

Test Article: Atogepant

Report Title: L 004880174: Exploratory Oral Pharmacology Study in Male Rhesus Monkeys

Species:	Rhesus monkeys			
Gender (M/F)/Number of animals:	2M/group			
Feeding condition:	not specified			
Vehicle:	PEG400			
Method of Administration:	PO			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Atogepant			
Assay:	LC MS/MS			
Group:	1		2	
Dose (mg/kg):	20	2	200	750
TK parameters (mean):	Day 1	Day 9[a]	Day 1	Day 9[a]
C_{max} (µM)	2.76	0.0723	32.0	7.07
T_{max} (h)	1.5	1.5	7.0	2.0
AUC_{0-24} (h·µM)	14.1	0.221	410	52.5

[a] Administration after 7 day washout
M Male; PO Oral

表 2.6.5.3-8.　　単回投与後の吸収－TT #12-1155

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031: Exploratory Single Dose Oral Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys

Species:	Rhesus monkey			
Gender (M/F)/Number of animals:	2M/2F per dose group			
Feeding condition:	Not specified			
Vehicle:	PEG400			
Method of Administration:	PO			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Atogepant			
Assay:	LC MS/MS			
Dose (mg/kg):	300		500	
TK parameters: (mean):	Females	Males	Females	Males
C_{max} (μM)	45.8	25.9	30.7	43.1
T_{max} (h)	8.0	6.0	6.0	8.0
AUC_{0-24} (h·μM)	625	354	404	592

F　Female; M　Male; PO　Oral

表 2.6.5.3-9.　　単回投与後の吸収－TT #12-1158

Test Article: Atogepant

Report Title: Exploratory Single Dose Oral Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys

Species	Rhesus monkeys			
Gender (M/F)/Number of animals:	2M/2F per dose group			
Feeding condition:	Not specified			
Method of Administration:	PO			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Atogepant			
Assay:	LC MS/MS			
Vehicle/Formulation:	Spray dried formulation in 10% polysorbate 80[a]		10% Polysorbate 80 in deionized water	
Dose (mg/kg):	150		1000	
TK parameters (mean):	Females	Males	Females	Males
C_{max} (µM)	48.7	25.2	0.161	0.224
T_{max} (h)	4.0	6.0	2.3	4.0
AUC_{0-24} (h·µM)	613	340	1.83	2.15

[a] spray dried dispersion was comprised of 32% (w/w) Atogepant and 68% (w/w) hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate
F Female; M Male; PO Oral

表 2.6.5.3-10.　　単回投与後の吸収－TT #13-5950

Test Article: Atogepant

Report Title: Exploratory Oral Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys

Species	Rhesus monkey
Gender (M/F)/Number of animals:	4M
Feeding condition:	Not specified
Vehicle:	PEG400
Method of Administration:	PO
Sample:	Plasma
Analyte:	Atogepant
Assay:	LC MS/MS
Dose (mg/kg):	300
TK parameters (mean ± SE):	
C_{max} (μM)	15.0 ± 4.96
T_{max} (h)	7.0 ± 1.0
AUC_{0-24} (h·μM)	208 ± 76.8

M　Male; PO　Oral; SE　Standard Error

表 2.6.5.3-11.　　単回投与後の吸収－TT #13-5951

Test Article: Atogepant

Report Title: Exploratory Oral Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys

Species:	Rhesus monkey
Gender (M/F)/Number of animals:	4M
Feeding condition:	Not specified
Vehicle/Formulation:	Polysorbate 80 with deionized water 10:90 w/w / Spray dried formulation contained 33% active drug load and 67% hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate LG
Method of Administration:	PO
Sample:	Plasma
Analyte:	Atogepant
Assay:	Not specified
Dose (mg/kg):	150
TK parameters (mean ± SE):	
C_{max} (μM)	34.3 ± 5.86
T_{max} (h)	8.0 ± 0.0
AUC_{0-24} (h·μM)	478 ± 90.4

M　Male; PO　Oral; SE　Standard Error

2.6.5.4 吸収－反復投与後の吸収

表 2.6.5.4-1. 反復投与後の吸収－TT #12-1156

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031: Exploratory Seven Day Oral Toxicokinetic Study in Rats

Species:	Rat			
Gender (M/F)/Number of animals:	4M/4F[a] per dose group			
Feeding condition:	Not specified			
Vehicle:	PEG400			
Method of Administration:	PO			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Atogepant			
Assay:	LC MS/MS			
Dose (mg/kg q24h)	300[a]		500	
TK parameters: (mean ± SE): Day 7	Females	Males	Females	Males
C_{max} (µM)	20.0 ± 5.16	22.4 ± 7.28	13.3 ± 3.26	19.7 ±7.72
T_{max} (h)	1.7 ± 0.33	2.7 ± 0.67	1.7 ± 0.33	4.7 ± 1.8
AUC_{0-24} (h·µM)	121 ± 27.6	154 ± 37.6	102 ± 32.2	249 ± 114

[a] N 3/sex. Animal # 12 0007 was excluded due to less than 3 consecutive quantifiable time points.

M Male; PO Oral; SE Standard Error

表 2.6.5.4-2.　　反復投与後の吸収－TT #13-1004

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031: Exploratory Seven Day Oral Toxicokinetic Study in Rats

Species:	WI(HAN) rat	
Gender (M/F)/Number of animals:	3M/3F	
Feeding condition:	Not specified	
Vehicle/Formulation:	Spray dried formulation 33% (w/w) Atogepant and 67% (w/w) hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in 10% polysorbate 80 in deionized water.	
Method of Administration:	PO	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Atogepant	
Assay:	LC MS/MS	
Dose (mg/kg/day):	300	
TK parameters (mean ± SE) Day 7: C_{max} (μM) T_{max} (h) AUC_{0-24} (h·μM)	Females 33.2 ± 6.08 1.3 ± 0.33 343 ± 81.4	Males 29.5 ± 4.67 1.7 ± 0.33 343 ± 40.0

F　Female; M　Male; PO　Oral; SE　Standard Error

表 2.6.5.4-3.　　反復投与後の吸収－TT #12-1159

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031: Exploratory Seven Day Oral Toxicokinetic Study in Rats

Species:	Rat			
Gender (M/F)/Number of animals:	3M/3F per group			
Feeding condition:	Not specified			
Method of Administration:	PO			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Atogepant			
Assay:	LC MS/MS			
Vehicle/Formulation:	Spray dried formulation in 10% polysorbate 80		10% Polysorbate 80 in deionized water	
Dose (mg/kg/day):	150		1000	
TK parameters (mean ± SE): Day 7	Females	Males	Females	Males
C_{max} (µM)	11.2 ± 2.24	19.7 ± 9.23	0.933 ± 0.0516	0.503 ± 0.0550
T_{max} (h)	0.83 ± 0.17	0.83 ± 0.17	0.67 ± 0.17	0.50 ± 0.0
AUC_{0-24} (h·µM)	62.7 ± 5.88	144 ± 62.6	8.70 ± 1.60	4.05 ± 0.387

F　Female; M　Male; SE　Standard Error

表 2.6.5.4-4.　　反復投与後の吸収－TT #13-1105

Test Article: Atogepant

Report Title: Exploratory Six Day Oral Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys

Species:	Rhesus monkey	
Gender (M/F)/Number of animals:	4M	
Feeding condition:	Not specified	
Vehicle/Formulation:	Spray dried formulation [33.3% Atogepant /67.7% Hydroxy Propyl Methylcellulose Acetate Succinate] suspended in 10% Polysorbate 80 with Deionized Water.	
Method of Administration:	PO	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Atogepant	
Assay:	LC MS/MS	
Dose (mg/kg/day):	150[a] Day 1	150 Day 6
TK parameters (mean ± SE): C_{max} (µM) T_{max} (h) AUC_{0-24} (h·µM)	 38.8 ± 8.09 5.0 ± 1.0 504 ± 127	 29.1 ± 3.38 4.5 ± 1.3 352 ± 57.5

[a] Based on dose form assay results, the actual dose administered was approximately 192% of the nominal dose

M Male; PO Oral; SE Standard Error

表 2.6.5.4-5.　　反復投与後の吸収－TT #13-1076

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031: Exploratory Seven Day Oral Toxicokinetic Study in Male Rhesus Monkeys

Species:	Rhesus monkey			
Gender (M/F)/Number of animals:	3M per dose group			
Feeding condition:	Not specified			
Vehicle:	PEG400			
Method of Administration:	PO			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Atogepant			
Assay:	LC MS/MS			
Dose (mg/kg/day):	40		75	
TK parameters: (mean ± SE): C_{max} (µM) T_{max} (h) AUC_{0-24} (h·µM)	Day 1 6.42 ± 1.15 3.3 ± 0.67 52.4 ± 6.81	Day 7 8.03 ± 1.37 4.0 ± 0.0 61.2 ± 8.89	Day 1 9.54 ± 1.13 3.3 ± 0.67 88.9 ± 16.2	Day 7 7.38 ± 3.15 2.7 ± 0.67 53.2 ± 30.2

M　Male; PO　Oral; SE　Standard error

表 2.6.5.4-6.　　反復投与後の吸収－TT #13-1089

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031: Exploratory Seven Day Oral Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys

Species:	Rhesus monkey		
Gender (M/F)/Number of animals:	3M per dose group		
Feeding condition:	Not specified		
Vehicle:	PEG400		
Method of Administration:	PO		
Sample:	Plasma		
Analyte:	Atogepant		
Assay:	LC MS/MS		
Dose (mg/kg/day)	300 Group 1, Day 1	300 Group 1, Day 7	300[a] Group 2, Day 7
TK parameters: (mean ± SE): C_{max} (µM) T_{max} (h) AUC_{0-24} (h·µM)	 26.4 ± 6.15 4.7 ± 1.8 346 ± 88.4	 15.9 ± 4.58 3.3 ± 0.67 174 ± 69.9	 16.8 ± 2.51 5.3 ± 1.3 214 ± 29.7

Same formulation used to dose on Day 1, administered as a single dose on Day 7.

Emesis in one male at 2 hours postdose Day 1 and 8 hours postdose on Days 1 and 7, and in one male given the single dose on Day 7 at 8 hours postdose.

M Male; PO Oral; SE Standard Error

表 2.6.5.4-7.　　反復投与後の吸収－TT #13-1068

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031: Exploratory Intravenous Tolerability and Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys

Species:	Rhesus monkey	
Gender (M/F)/Number of animals:	3M/dose group	
Feeding condition:	Not specified	
Vehicle/Formulation:	20% (w/v) captisol, pH 3.8	
Method of Administration:	IV	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Atogepant	
Assay:	LC MS/MS	
Dose (mg/kg):	1 DG1	6 DG2
TK parameters (mean ± SE): C_{max} (µM) T_{max} (h) AUC_{0-24} (h·µM)	 4.21 ± 0.194 0.030 ± 0.0 1.33 ± 0.0663	 5.38 ± 0.580 0.37 ± 0.083 7.03 ± 0.649

M　Male; IV　Intravenous; SE　Standard error

DG1 (Dose Group 1)　1 mg/kg Single Dose (atogepant was administered once on Study Day 1),

DG2 (Dose Group 2)　1 mg/kg Multiple Dose (1 mg/kg of atogepant was administered once approximately every 5 minutes for a total of 6 doses)

2.6.5.5 組織分布

表 2.6.5.5-1. 組織分布－PK006

Test Article: Atogepant

Report Title: Quantitative Whole Body Autoradiography in Male Wistar Hannover and Long Evans Rats Following a Single Oral Administration of [^{14}C]MK 8031 and Human Dosimetry Prediction

Feeding condition: Fasted
Vehicle/Formulation: PEG400
Method of Administration: PO
Dose: 5 mg/kg
Radionuclide: [^{14}C]
Specific Activity: 90.97 µCi/mg

Species/n/Gender:	Wistar Hannover rat/6M						Long Evans rat/4M			
Animal identification	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Collection times (h):	3	6	12	24	72	168	3	24	168	672
Atogepant µg eq/g tissue										
Blood:Plasma Ratio	0.58	0.55	0.64	ND	ND	ND	0.55	0.70	ND	ND
Blood	0.537	0.168	0.018	ND	ND	ND	0.842	0.007	ND	ND
Plasma	0.933	0.308	0.028	ND	ND	ND	1.534	0.010	ND	ND
Aorta	1.132	0.813	0.053	0.014	BQL	BQL	2.413	BQL	BQL	BQL
Blood (cardiac)	0.444	0.179	0.023	BQL	BQL	BQL	1.010	0.009	BQL	BQL
Bone Marrow	0.753	0.160	0.042	0.013	BQL	BQL	0.714	BQL	BQL	BQL
Lymph Node	0.622	0.197	0.067	0.013	BQL	BQL	0.564	BQL	BQL	BQL
Spleen	0.672	0.147	0.041	0.017	BQL	BQL	0.686	0.011	BQL	BQL
Thymus	0.628	0.251	0.033	0.009	BQL	BQL	0.842	BQL	BQL	BQL
Bile (in duct)	17.164	BQL	NI	0.458	BQL	BQL	22.134	0.214	0.006	BQL
Kidney Cortex	2.203	0.474	0.101	0.046	0.053	0.024	2.776	0.074	0.013	BQL
Kidney Medulla	2.393	0.517	0.121	0.029	0.018	0.010	1.499	0.014	BQL	BQL
Liver	8.279	3.454	1.959	0.194	0.842	0.295	9.106	1.537	0.342	0.013
Urinary Bladder	0.673	0.219	0.047	0.024	BQL	BQL	0.530	BQL	BQL	BQL
Urinary Bladder(contents)	1.238	1.981	0.059	0.048	BQL	BQL	2.594	BQL	BQL	BQL

Species/n/Gender:	Wistar Hannover rat/6M						Long Evans rat/4M			
Animal identification	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Collection times (h):	3	6	12	24	72	168	3	24	168	672
Atogepant µg eq/g tissue										
Brain (cerebellum)	0.009	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.015	BQL	BQL	BQL
Brain (cerebrum)	0.008	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.013	BQL	BQL	BQL
Brain (medulla)	0.006	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.017	BQL	BQL	BQL
Brain (olfactory lobes)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.015	BQL	BQL	BQL
Choroid Plexus	0.676	0.055	0.013	BQL	BQL	BQL	0.679	BQL	BQL	BQL
Spinal Cord	0.009	0.006	BQL	BQL	BQL	BQL	0.009	BQL	BQL	BQL
Adrenal Gland	2.511	0.721	0.197	0.026	0.030	0.034	3.269	0.106	0.017	0.036
Species/n/Gender:	Wistar Hannover rat/6M						Long Evans rat/4M			
Animal identification	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Collection times (h):	3	6	12	24	72	168	3	24	168	672
Atogepant µg eq/g tissue										
Pituitary Gland	1.137	0.294	0.048	BQL	BQL	BQL	1.472	BQL	BQL	BQL
Thyroid	1.272	0.223	0.057	0.016	BQL	BQL	1.620	BQL	BQL	BQL
Exorbital Lacrimal	0.998	0.442	0.047	0.009	0.014	BQL	1.385	BQL	BQL	BQL
Intraorbital Lacrimal	0.978	0.506	0.060	0.011	BQL	BQL	1.646	BQL	BQL	BQL
Harderian Gland	1.241	0.583	0.090	0.010	0.01	BQL	1.215	BQL	BQL	BQL
Mammary Gland	0.103	0.065	0.006	0.007	BQL	BQL	0.257	BQL	BQL	BQL

Species/n/Gender:	Wistar Hannover rat/6M						Long Evans rat/4M			
Animal identification	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Collection times (h):	3	6	12	24	72	168	3	24	168	672
Atogepant µg eq/g tissue										
Region										
Pancreas	1.58	0.304	0.073	0.007	BQL	0.006	1.784	0.011	BQL	BQL
Preputial Gland	1.498	0.626	0.275	0.099	0.010	0.013	1.578	0.012	0.009	BQL
Salivary Gland (submaxillary)	6.179	6.504	6.133	0.809	1.961	4.205	3.235	1.876	0.422	0.143
Salivary Gland (submandibular)	1.076	0.190	NI	0.010	0.010	0.011	1.074	BQL	BQL	BQL
Adipose (brown)	1.405	0.357	0.046	BQL	BQL	BQL	2.882	BQL	BQL	BQL
Adipose (white)	0.092	0.025	0.007	BQL	BQL	BQL	0.231	0.015	BQL	BQL
Skin (non pigment)	0.365	0.161	0.034	0.327	BQL	BQL	0.676	BQL	BQL	BQL
Skin (pigmented)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.167	0.072	BQL	BQL
Epididymis	0.639	0.381	0.081	0.013	BQL	BQL	0.952	0.020	BQL	BQL
Prostate Gland	0.862	0.302	0.049	BQL	BQL	BQL	0.849	BQL	BQL	BQL
Seminal Vesicles	0.196	0.165	0.048	0.011	BQL	BQL	0.536	0.011	BQL	BQL
Testis	0.277	0.306	0.077	0.011	BQL	BQL	0.420	0.016	BQL	BQL
Species/n/Gender:	Wistar Hannover rat/6M						Long Evans rat/4M			
Animal identification	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Collection times (h):	3	6	12	24	72	168	3	24	168	672

Atogepant µg eq/g tissue										
Bone	0.028	0.014	BQL	BQL	BQL	BQL	0.050	BQL	BQL	BQL
Diaphragm	1.038	0.304	0.041	0.008	BQL	BQL	1.625	0.007	BQL	BQL
Heart (myocardium)	1.033	0.211	0.042	BQL	BQL	BQL	1.077	0.008	BQL	BQL
Skeletal Muscle	0.764	0.258	0.035	0.012	BQL	BQL	0.669	BQL	BQL	BQL
Lung	0.640	0.184	0.023	0.006	BQL	BQL	1.105	BQL	BQL	BQL
Nasal Turbinates	0.155	0.085	0.028	0.275	BQL	BQL	0.232	0.021	BQL	BQL
Cecum	0.937	0.333	0.957	0.062	0.008	BQL	1.056	0.248	BQL	BQL
Cecum (contents)	4.542	80.347	45.502	10.115	0.032	0.019	5.810	3.769	0.010	BQL
Colon	1.143	0.44	0.657	0.038	0.011	BQL	1.140	0.291	BQL	BQL
Colon (contents)	0.242	8.746	75.67	5.351	0.089	0.042	21.391	7.054	0.012	BQL
Esophagus	0.732	0.205	0.082	0.012	0.008	BQL	0.842	0.007	BQL	BQL
Oral Mucosa	0.447	0.18	0.268	2.835	BQL	BQL	0.485	0.136	BQL	BQL
Small Intestine	11.299	1.303	0.654	0.178	0.007	BQL	4.72	0.052	BQL	BQL
Small Intestine (contents)	*358.898	19.565	7.787	0.611	0.041	0.034	*498.574	0.270	0.021	BQL
Stomach (gastric mucosa)	0.966	0.980	0.066	0.023	0.006	BQL	2.568	0.012	BQL	BQL
Stomach (contents)	*254.245	1.374	0.050	0.223	BQL	BQL	85.251	0.008	BQL	BQL
Eye (lens)	0.010	0.010	0.006	BQL	BQL	BQL	0.018	BQL	BQL	BQL
Eye (uveal tract)	0.273	0.083	0.03	0.011	0.012	BQL	0.606	0.293	0.037	BQL

* Value > ULOQ, BQL Value < LLOQ or tissue could not be visualized on autoradioluminograph due to BQL radioactivity

NI Tissue not identified on sections; LLOQ 0.0003372 µCi/g /0.0585816 µCi/µg 0.006 µg equivalent / g tissue;
ULOQ 5.3824631 µCi/g /0.0585816 µCi/µg 91.880 µg equivalent / g tissue; M Male; PO Oral

2.6.5.6 血漿タンパク結合

表 2.6.5.6-1. 血漿タンパク結合－PK004

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031 Plasma Protein Binding in Mouse Plasma

Study System: Plasma			
Target entity, Test System and Method: Plasma protein binding of Atogepant was evaluated by equilibrium dialysis. [^{14}C]Atogepant at final concentrations of 1 or 10 µM was added to fresh male CD1 mouse plasma. The amount of [^{14}C]Atogepant was determined in the dialyzed samples, buffer, and non dialyzed samples by liquid scintillation counting.			
Mean ± SD (n 3) % unbound Atogepant in plasma			
Species	Plasma Concentration (µM)		
	1	10	Mean
Mouse	1.7 ± 0.1	1.9 ± 0.1	1.8 ± 0.2

SD Standard Deviation

表 2.6.5.6-2.　　血漿タンパク結合－PK005

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031 ADME, PK, and PPB in New Zealand White Rabbits

Study System: Plasma			
Target entity, Test System and Method: Plasma protein binding of Atogepant was evaluated by equilibrium dialysis. [^{3}H]Atogepant at final concentrations of 1 or 10 µM was added to female New Zealand White rabbit plasma. The amount of [^{3}H]Atogepant was determined in the dialyzed samples, buffer, and non dialyzed samples by liquid scintillation counting.			
Mean ± SD (n　3) fraction unbound Atogepant in plasma			
Species	Plasma Concentration (µM)		
	1	10	Mean
Rabbit	0.109 ± 0.004	0.117 ± 0.007	0.114 ± 0.006

SD　Standard Deviation

表 2.6.5.6-3.　　血漿タンパク結合－PK003

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vitro Drug Metabolism Studies of MK 8031

Study System: Plasma			
Target entity, Test System and Method: Plasma protein binding of Atogepant was evaluated by equilibrium dialysis. [^{14}C] or [^{3}H] Apogent at final concentrations of 1 or 10 µM was added to rat and monkey plasma and at 0.1, 1.0, or 10 µM to human plasma. The amount of radioactive Atogepant was determined in the dialyzed samples, buffer, and non dialyzed samples by liquid scintillation counting.			
Mean ± SD (n ≥ 3) unbound fraction of Atogepant in plasma			
Species	Plasma Concentration (µM)		
	0.1	1	10
Rat	NA	0.035 ± 0.001	0.050 ± 0.002
Monkey	NA	0.117 ± 0.003	0.108 ± 0.006
Human	0.044 ± 0.002	0.057 ± 0.040	0.040 ± 0.015

NA　Not Applicable; SD　Standard Deviation

2.6.5.7 妊娠又は授乳動物における試験

表 2.6.5.7-1. 妊娠又は授乳動物における試験－CGP-TX-15

Test Article: Atogepant

Report Title: AGN 241689: Pre and Postnatal Developmental Study in Wistar Hannover Rats by Oral Gavage

Study System: Plasma, milk			
Target entity, Test System and Method: Wistar Hannover rats were orally administered either 15, 45 or 125 mg/kg/day from Gestation Day 6 through Lactation Day 20, inclusive. Blood samples for TK analysis were collected from 5 rats per dose group on Day 14 postpartum at approximately 2 hours post dose. Milk samples were also collected from 5 rats per dose group on Day 14 postpartum at approximately 2 hours post dose			
Dose (mg/kg/day)	Plasma Concentration Mean ± SD (μM)[a]	Milk Concentration Mean ± SD (μM)[a]	Milk to Plasma Concentration Ratio
15	1.77 ± 0.62	4.36 ± 1.65	2.46
45	4.54 ± 3.84	11.11 ± 7.70	2.45
125[b]	18.12 ± 11.86	38.18 ± 22.18	2.11

[a] Data converted from ng/mL to μM using molecular weight of 603.529 for atogepant anhydrate.

[b] N 4, since one animal was excluded from mean value calculations, because only plasma was collected from this animal

SD Standard Deviation

2.6.5.8 その他の分布試験

表 2.6.5.8-1. その他の分布試験－PK003

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vitro Drug Metabolism Studies of MK 8031

The distribution between blood cells and plasma of rats, monkeys, and humans was determined in freshly drawn blood at 1 µM [^{14}C]Atogepant. The appropriate amount of [^{14}C]Atogepant was added to a known volume of blood and incubated for 30 minutes at 37°C to reach equilibrium. The blood to plasma ratio was calculated by dividing the whole blood concentration by the plasma concentration.			
	Blood to plasma ratio of [^{14}C]Atogepant (mean, n 3)		
Blood Concentration (µM)	Rat	Monkey	Human
1	0.64	0.88	0.77

2.6.5.9 In Vivo における代謝

表 2.6.5.9-1. In Vivo における代謝－PK002

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vivo Metabolism and Excretion of MK 8031 (rat and monkey)

Gender (M/F)/Number of animals: Male bile duct cannulated Wistar Hannover rat and Rhesus monkey																	
Feeding Condition: Not specified																	
Vehicle/Formulation: PO PEG400, IV 50%DMSO:50% PEG400																	
Radionuclide: [^{14}C]Atogepant/ Specific Activity: 0.09816 mCi/mg																	
Metabolites (pooled) and mean (± SD) total radioactivity recovered (expressed as % of [^{14}C]Atogepant dose)																	
Species	Sample	Time (h)	Atogepant	M1	M2	M3\4	M5	M6 9	M10	M11	M12	M13	M18	M19	Minor	Total	Total Radioactivity[a]
Rat IV 2 mg/kg N 3	Urine	0 8	2.9	0.5	0.2	ND	ND	ND	ND	0.1	ND	ND	NR	NR	1.6	5.3	9.20 ± 3.34
	Bile	0 6	2.4	8.1	1.9	1.1	0.4	2.3	1.7	0.83	7.4	3.5	NR	NR	10	39.6	54.8 ± 4.11
	Feces	0 24	15.7	ND	0.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NR	NR	ND	16.4	18.4 ± 4.47
	Total		21	8.6	2.8	1.1	0.4	2.3	1.7	0.93	7.4	3.5	NR	NR	11.6	61.3	82.9 ± 1.34
Rat PO 5 mg/kg N 4	Urine	0 24	8.3	ND	0.3	ND	ND	NR	ND	ND	NR	NR	0.45	<0.3	2.2	11.3	12.6 ± 5.12
	Bile	0 24	3	8	2.5	2.5	0.5	NR	3.1	0.8	NR	NR	ND	3	24.9	48.3	49.4 ± 4.29
	Feces	0 24	19	ND	1.6	ND	ND	NR	ND	ND	NR	NR	ND	ND	ND	20.6	27.0 ± 1.27
	Total		30.3	8	4.4	2.5	0.5	NR	3.1	0.8	NR	NR	0.5	3	27.1	80.2	92.6 ± 2.55

Species	Sample	Time (h)	Atogepant	M1	M2	M3\4	M5	M6 9	M10	M11	M12	M13	M18	M19	Minor	Total	Total Radioactivity[a]
Monkey IV 2 mg/kg N = 3	Urine	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8.4 ± 1.5
	Bile	0 8	3.6	26.7	9.5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	13.8	53.6	66.5 ± NA
	Feces	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7.3 ± NA
	Total		3.6	26.7	9.5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	13.8	53.6	80.8 ± 3.8
Monkey PO 10 mg/kg N = 3	Urine	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4.4 ± 1.2
	Bile	0 24	1.2	38.2	2.4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1.6	43.4	45.1 ± 10.0
	Feces	0 48	18.3	ND	ND	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3.9	22.2	24.2 ± 1.8
	Total		19.5	38.2	2.4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	5.5	65.6	73.7 ± 8.3

NA = Not applicable because not reported for that species; MK = monkey; ND = not detected; Minor = minor uncharacterized metabolites, NR = not reported; PO = Oral; IV = Intravenous

[a] Total radioactivity 0-72 hours post dose including cage wash

表 2.6.5.9-2. In Vivo における代謝－PK005

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031 ADME, PK, and PPB in New Zealand White Rabbits

Gender (M/F)/Number of animals: 3F New Zealand White rabbit																
Feeding Condition: Not specified																
Vehicle/Formulation: PEG400																
Radionuclide: [^{14}C]Atogepant/ Specific Activity 0.055 Ci/mmol																
Metabolites (pooled) and mean (± SD) total radioactivity recovered (expressed as % of [^{14}C]Atogepant dose)																
Dose	Sample	Time (h)	Atogepant	M1	M2	M10	M11	M20	M22	M23	M24	M25	M26	M27	Total	Total Radioactivity[a]
PO 100 mg/kg	Urine	0 24	0.68	0.56	0.27	0.24	ND	0.29	0.12	0.13	0.26	ND	0.10	0.15	2.8	2.4 ± 0.2
	Feces	0 48	42.2	ND	1.28	ND	1.35	ND	ND	ND	ND	3.48	2.03	ND	50.3	50.3 ± 0.8
	Total		42.8	0.56	1.56	0.24	1.35	0.29	0.12	0.13	0.26	3.48	2.13	0.15	53.1	52.7 ± 0.6

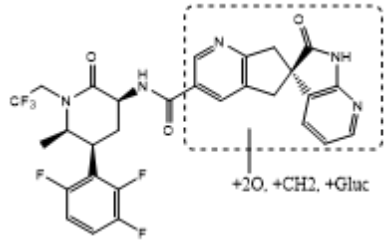
F Female; ND Not Detected; SD Standard Deviation

[a] Total radioactivity 0 72 hours post dose

表 2.6.5.9-3. In Vivo における代謝－3101-N02-050

Test Article: Atogepant

Report Title: Characterization of Atogepant Metabolite M23

Method: Selected human plasma samples (from CGP PK 04 clinical study, 300 mg single dose) were treated with hydroxylamine or incubated without chemical treatment, and then analyzed using high performance liquid chromatography coupled with high resolution mass spectrometry (HPLC HRMS). Acyl glucuronides are known to react with hydroxylamine to form characteristic hydroxamic acid derivatives, and the lack of a reaction with hydroxylamine indicates absence of an acyl glucuronide moiety. Blank human plasma spiked with synthetic standards of various glucuronides for positive and negative controls (Diclofenac acyl glucuronide: positive control, estriol 3 O glucuronide and axitinib N glucuronide: negative controls).
Results: The results showed that metabolite M23 did not react with hydroxylamine to form hydroxamic acid derivative, indicating that metabolite M23 is not an acyl glucuronide. The positive control, diclofenac acyl glucuronide, formed diclofenac hydroxamic acid when reacting with hydroxylamine as expected. No hydroxamic acid derivatives were formed from the negative controls, estriol 3 glucuronide (O glucuronide) or axitinib N glucuronide, demonstrating that the derivatization method using hydroxylamine is specific to acyl glucuronide.
Metabolite M23 Proposed Structure 

2.6.5.10 In Vitro における代謝

表 2.6.5.10-1. In Vitro における代謝－PK003

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vitro Drug Metabolism Studies of MK 8031

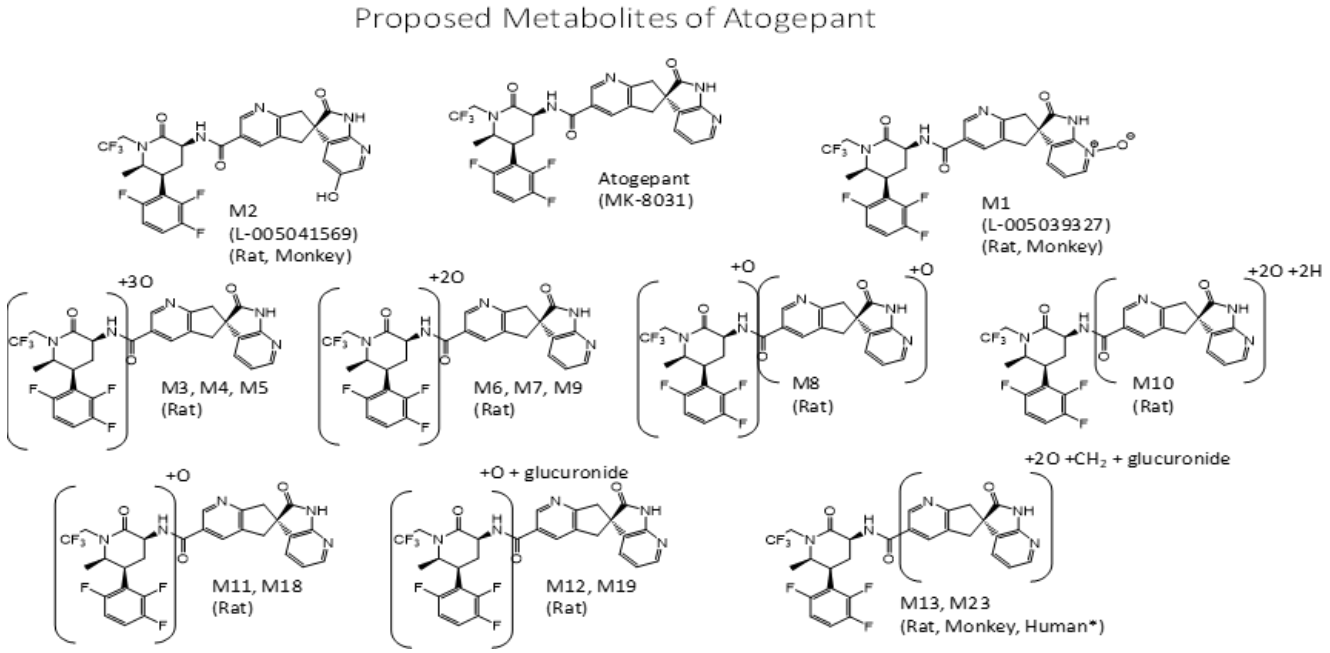
Study System: Human, monkey rat and mouse hepatocytes. Human, monkey, and rat liver microsomes.	
Target entity, Test System and Method: Incubations of hepatocytes or liver microsomes with 10 µM [^{14}C]Atogepant were performed for 3 or 1 hours, respectively, and the resulting samples were analyzed by high performance liquid chromatography with mass spectrometry (LC MS/MS) and online radiochemical detection.	
Metabolite profiles in vitro in human, monkey rat and mouse hepatocytes	Parent drug and metabolite M1 were detected in hepatocytes of all species tested.
Metabolite profiles in vitro in human, monkey, and rat liver microsomes	Parent drug, metabolite M1 and metabolite M2 were detected in liver microsomes of all species tested.

2.6.5.11 推定代謝経路

図 2.6.5.11-1. 推定代謝経路－PK002

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vivo Metabolism and Excretion of MK 8031



*Metabolite M23 was the only major human metabolite (>10% plasma radioactivity exposure in the mass balance study) and was also found in monkey. Metabolite 13 was found only in rat.

図 2.6.5.11-2.　　推定代謝経路－PK005

Test Article: Atogepant

Report Title: MK 8031 ADME, PK, and PPB in New Zealand White Rabbits

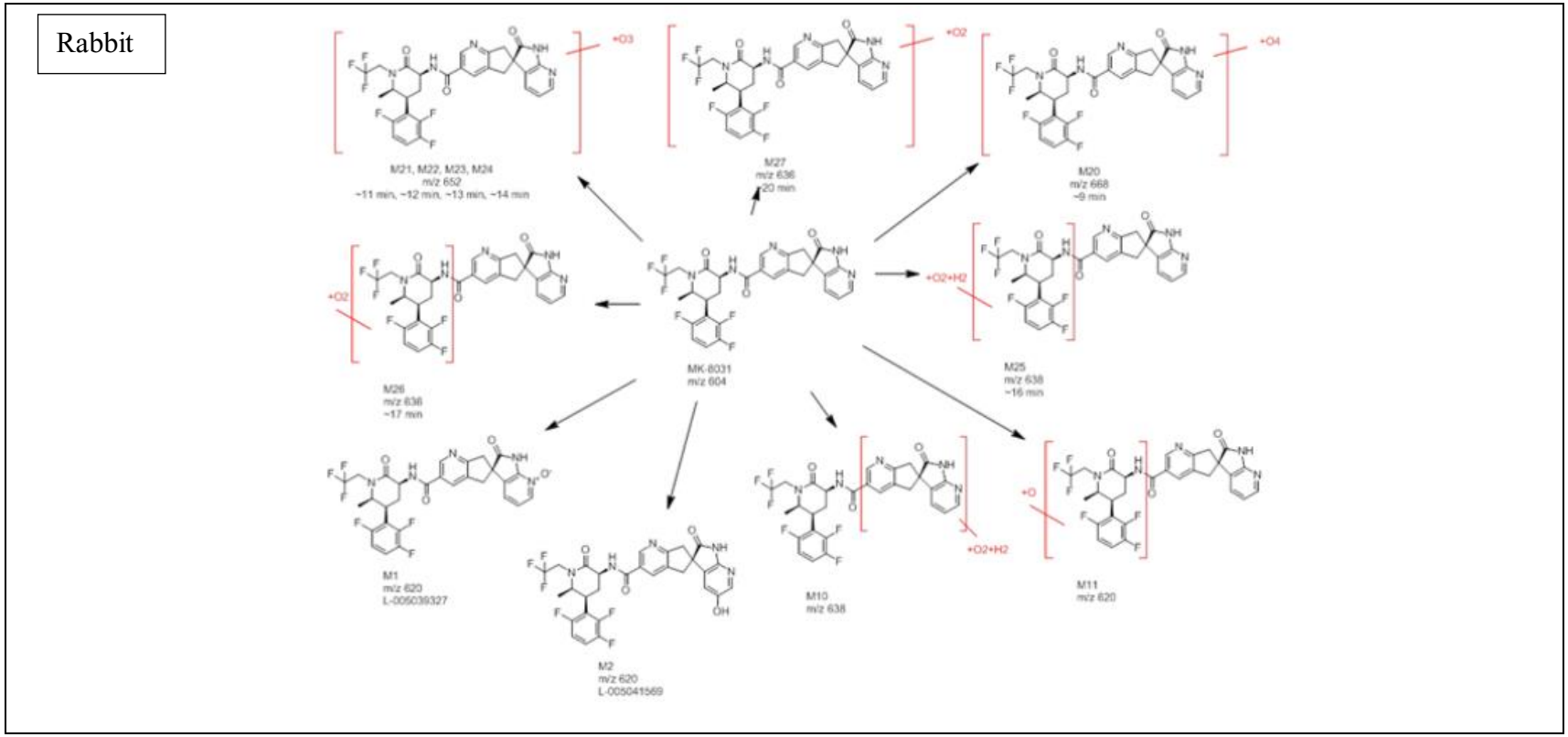
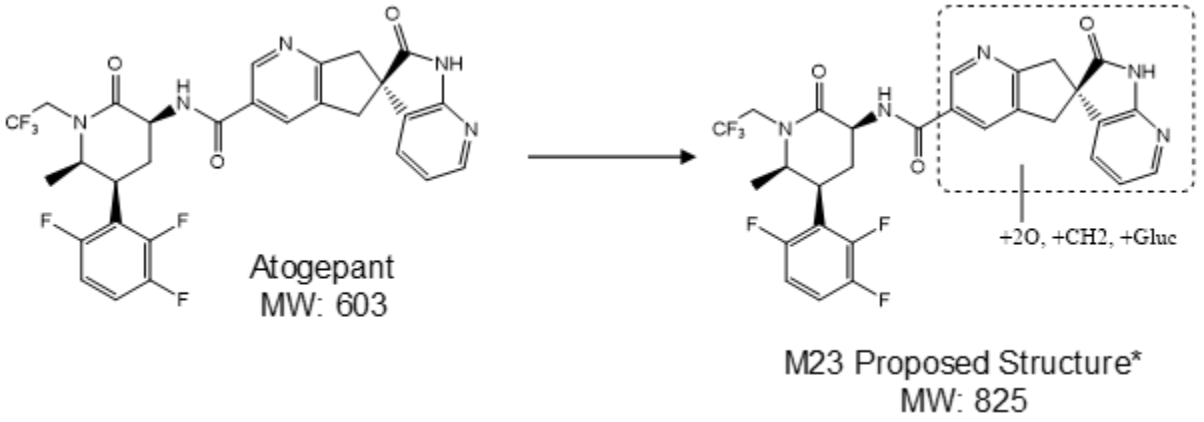


図 2.6.5.11-3.　　推定代謝経路－3101-N02-050

Test Article: Atogepant

Report Title: Characterization of Atogepant Metabolite M23



*Metabolite M23 was demonstrated not to be an acyl glucuronide since it did not react in vitro with hydroxylamine

2.6.5.12 薬物代謝酵素の阻害／誘導

表 2.6.5.12-1. 薬物代謝酵素の阻害－PK003

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vitro Drug Metabolism Studies of MK 8031

Method: Single concentrations of isoform selective substrates were incubated with multiple concentrations of either a positive control or Atogepant. The substrate concentrations were similar to Michaelis constants (Km) for each of the representative reactions. Supernatants were transferred to clean 96 well plates and analyzed by LC/MS/MS. IC_{50} values were calculated.[a]			
CYP-450 enzyme	**Substrate**	**Substrate Concentration (µM)**	**Atogepant IC_{50} (µM)[b] Mean ± SD**
1A2	Phenacetin	75	>100 (0%)[c]
2B6	Bupropion	80	83
2C8	Amodiaquine	10	41
2C9	Diclofenac	10	16
2C19	(S) Mephenytoin	20	59
2D6	Dextromethorphan	20	34
3A4	Midazolam	2	>100 (41 ± 0.39%)
3A4	Testosterone[d]	75	>100 (26 ± 0.12%)

SD Standard deviation

[a] Additional details of this study can be found in Report 110337

[b] Absolute IC_{50} is represented as the inhibitor concentration that yields 50% of the mean control activity

[c] Values in parentheses represent the percent inhibition (mean ± standard deviation) observed at 100 µM

[d] Atogepant did not exhibit time dependent inhibition of CYP3A4

表 2.6.5.12-2.　　薬物代謝酵素の誘導－PK003

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vitro Drug Metabolism Studies of Atogepant

Method: Commercially available cryopreserved human hepatocytes, prepared from the livers of 3 individual donors (Lots 246,285,295), were utilized for the investigation of the induction potential of Atogepant. Hepatocytes were thawed, plated, and cultured for 24 hours in plating medium prior to initiation of the study. Hepatocytes were then treated for 48 hours with vehicle control DMSO (0.1% (v/v)), Atogepant (0.1 20 µM), or the positive control inducer rifampicin (10 µM), prepared in incubation medium with all solutions being replaced with fresh solutions at 24 hours. At the end of the 48 hour incubation, whole cell based enzyme activity was evaluated by monitoring the rate of formation of the respective metabolite of each probe substrate using LC MS/MS detection. Total RNA was isolated for quantitative PCR analysis of CYP3A4 mRNA expression. Changes in the measured responses following treatment with test compounds were reported as fold change[a]

Treatment	Concentration µM	Lot 246 hCYP3A4 mRNA		Lot 246 Testosterone 6β hydroxylation		Lot 285 hCYP3A4 mRNA		Lot 285 Testosterone 6β hydroxylation		Lot 295 hCYP3A4 mRNA		Lot 295 Testosterone 6β hydroxylation	
		Fold	% of PC	Fold	% of PC	Fold	% of PC	Fold	% of PC	Fold	% of PC	Fold	% of PC
Rifampicin	10	10.5	100	5.4	100	27.9	100	9.0	100	14	100	4.1	100
Atogepant	0.1	0.7	NR	1.1	2.0	0.9	NR	0.8	NR	0.9	NR	1.2	7.6
	0.5	0.7	NR	1.2	3.4	1.4	1.7	1.2	2.3	1.5	3.7	1.6	19.4
	1	1.1	1.3	1.5	11.9	1.2	0.6	1.1	0.8	1.5	3.7	2.0	32.4
	5	1.4	4.3	2.0	23.3	3.1	7.7	2.2	15.2	3.0	15.6	3.0	65.2
	10	1.8	8.5	2.2	27.9	5.3	16.0	3.2	26.8	4.8	28.9	3.3	74.4
	20	3.8	29.9	3.4	54.3	6.5	20.3	3.8	35.0	5.5	34.6	3.3	72.1

Fold Fold increase from control, %PC % of positive control, NR Not reported; response less than control.

[a] Additional details of this study can be found in Report 301002785 Set 017

表 2.6.5.12-3.　　薬物代謝酵素の誘導－PK003

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vitro Drug Metabolism Studies of MK 8031

Method: Commercially available cryopreserved human hepatocytes, Lot Hu4141(CellzDirect, Durham, NC) and Lot HIE (Celsis IVT, Baltimore, MD) prepared from the livers of one individual donor, were utilized for the investigation of the induction potential of Atogepant. Hepatocytes were thawed, plated, and cultured for 24 hours in plating medium prior to initiation of the study. The hepatocytes were then treated for 48 hours with vehicle control 0.1% (v/v) DMSO, Atogepant (0.1 100 µM) or the positive control inducer rifampicin (0.1 100 µM), prepared in incubation medium with all solutions being replaced with fresh solutions at 24 hours. At the end of the 48 hour incubation, whole cell based CYP3A4 enzyme changes were evaluated using testosterone 6β hydroxylation measured by LC MS/MS detection. Total RNA was isolated for quantitative PCR analysis of CYP3A4 mRNA expression. Changes in the measured responses following treatment with test compounds were reported as fold change (response to test compound relative to vehicle control) and as percent positive control

Treatment	Concentration µM	Hu8064				HIE			
		mRNA		Activity		mRNA		Activity	
		Fold[a]	% of PC[c]	Fold[b]	% of PC[c]	Fold[a]	% of PC[c]	Fold[b]	% of PC[c]
Rifampicin	10	13.2	100	11.8	100	13.4	100	13.5	100
Atogepant	0.1	0.8	NR	0.9	NR	1.3	2.4	1.1	0.4
	0.5	1.6	4.9	1.7	6.6	1.9	7.4	1.5	3.7
	1	1.7	5.7	2.0	8.9	2.1	8.8	1.7	5.2
	5	3.8	23.2	4.7	34.3	3.9	23.5	3.4	18.8
	10	5.1	33.4	7.1	56.4	3.8	22.3	3.9	22.9
	20	6.8	47.4	10.6	89.3	6.4	43.7	5.7	37.8
	30	6.4	44.5	10	83.7	6.0	39.9	5.9	38.9
	40	8.0	57.7	8.6	70.6	7.2	50.1	5.8	38.1
	50	9.3	68.3	9.7	80.9	5.9	39.2	5.1	32.4
	60	6.7	47.2	7.5	59.9	7.0	48.0	5.7	37.5
	80	3.8	23.4	4.6	33.1	5.9	39.5	3.2	17.5
	100	0.3	NR	0.3	NR	2.3	10.7	1.1	1.1

NR Not reported response less than control

[a] The mean fold change of target gene mRNA compared to vehicle control (DMSO)

[b] The mean fold change of target gene enzyme activity (testosterone 6β hydroxylase) compared to vehicle control

[c] Percent of positive control (rifampicin, 10 μM) corrected for the vehicle control (DMSO)

表 2.6.5.12-4.　　薬物代謝酵素の誘導－PK003

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vitro Drug Metabolism Studies of MK 8031

Method: Commercially available cryopreserved human hepatocytes, Lot Hu4141(CellzDirect, Durham, NC) and Lot HIE (Celsis IVT, Baltimore, MD) prepared from the livers of one individual donor, were utilized for the investigation of the induction potential of Atogepant. Hepatocytes were thawed, plated, and cultured for 24 hours in plating medium prior to initiation of the study. The hepatocytes were then treated for 48 hours with vehicle control 0.1% (v/v) DMSO, Atogepant (0.1 100 µM) or the positive control inducer rifampicin (0.1 100 µM), prepared in incubation medium with all solutions being replaced with fresh solutions at 24 hours. At the end of the 48 hour incubation, whole cell based CYP3A4 enzyme changes were evaluated using testosterone 6β hydroxylation measured by LC MS/MS detection. Total RNA was isolated for quantitative PCR analysis of CYP3A4 mRNA expression. Induction titration curves were generated for each hepatocyte donor and EC_{50} and E_{max} values were determined. Relative Induction Scores were calculated by multiplying the unbound anticipated C_{max} value by the E_{max} value and then dividing that by the sum of the unbound C_{max} and the EC_{50} values. The RIS is compared to the calibration curve for each donor to determine the projected clinical AUC decrease for midazolam.

Donor	Treatment	C_{max} µM	fu,p	$C_{max,u}$ µM	EC_{50} µM (mean ± SD)	Emax (fold increase over solvent control) (mean ± SD)	RIS	Projected Decrease MDZ AUC (%)
Hu8064	Atogepant	0.02 0.2	0.04 0.04	0.0008 0.008	1.74 ± 2.15 1.74 ± 2.15	5.88 ± 1.24 5.88 ± 1.24	0.003 0.030	*np 0.08
	Rifampicin	10	0.22	2.2	0.89 ± 1.25	16.75 ± 4.33	11.93	88
HIE	Atogepant	0.02 0.2	0.04 0.04	0.0008 0.008	1.60 ± 1.80 1.60 ± 1.80	6.03 ± 1.33 6.03 ± 1.33	0.003 0.030	*np 0.02
	Rifampicin	10	0.22	2.2	0.55 ± 0.31	15.32 ± 1.35	12.49	97

fu unbound fraction, p plasma, RIS relative induction score *np Not Projected

表 2.6.5.12-5.　　薬物代謝酵素の誘導－PK003

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vitro Drug Metabolism Studies of MK 8031

Method: Human hepatocytes were thawed, plated, and cultured for 24 hours in plating medium prior to initiation of the study. They were treated for 48 hours with vehicle control DMSO (0.1% (v/v)), Atogepant (0.1 20 µM), or the positive control inducer rifampicin (10 µM, CYP3A4), phenobarbital (1000 µM, CYP2B6) or omeprazole (50 µM, CYP1A2). At the end of the 48 hour incubation, whole cell based enzyme activity was evaluated by monitoring the rate of formation of the respective metabolite of each probe substrate using LC MS/MS analysis. Total RNA was isolated for quantitative PCR analysis of CYP3A4, CYP2B6, and CYP1A2 mRNA expression. Changes in the measured responses following treatment with test compounds were reported as fold change.[a]

Treatment	Concentration µM	Lot 246 hCYP1A2 mRNA		Lot 246 Phenacetin O-deethlyation		Lot 285 hCYP1A2 mRNA		Lot 285 Phenacetin O-deethlyation		Lot 295 hCYP1A2 mRNA		Lot 295 Phenacetin O-deethlyation	
		Fold	% of PC	Fold	% of PC	Fold	% of PC	Fold	% of PC	Fold	% of PC	Fold	% of PC
Omeprazole	50	109.1	100	8.6	100	24.8	100	8.6	100	36.3	100	16.5	100
Atogepant	0.1	1.9	0.8	0.9	NR	0.8	NR	1.0	0.0	0.9	NR	1.1	0.8
	0.5	1.5	0.5	0.9	NR	0.7	NR	1.2	2.3	0.9	NR	1.2	1.0
	1	1.6	0.5	1.0	0.4	0.8	NR	1.1	1.2	1.2	0.5	1.1	0.8
	5	1.0	0.0	0.8	NR	0.6	NR	1.1	1.9	1.6	1.7	0.9	NR
	10	1.2	0.2	0.7	NR	0.9	NR	1.4	5.0	1.2	0.5	1.3	1.8
	20	2.3	1.2	0.7	NR	0.7	NR	1.0	0.4	1.4	1.2	1.3	2.0

Fold Fold increase from control, %PC % of positive control, NR Not reported; response less than control

[a] Additional details of this study can be found in Report 301002785 Set 017.

表 2.6.5.12-6.　　薬物代謝酵素の誘導－PK003

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vitro Drug Metabolism Studies of MK 8031

Method: Human hepatocytes were plated and cultured for 24 hours in plating medium prior to initiation of the study. They were treated for 48 hours with vehicle control DMSO (0.1% (v/v)), Atogepant (0.1 20 µM), or the positive control inducer rifampicin (10 µM, CYP3A4), phenobarbital (1000 µM, CYP2B6) or omeprazole (50 µM, CYP1A2). At the end of the 48 hour incubation, whole cell based enzyme activity was evaluated by monitoring the rate of formation of the respective metabolite of each probe substrate using LC MS/MS analysis. Total RNA was isolated for quantitative PCR analysis of CYP3A4, CYP2B6, and CYP1A2 mRNA expression. Changes in the measured responses following treatment with test compounds were reported as fold change.[a]

Treatment	Concentration µM	Lot 246 hCYP2B6 mRNA		Lot 246 Buproprion Hydroxylation		Lot 285 hCYP2B6 mRNA		Lot 285 Buproprion Hydroxylation		Lot 295 hCYP2B6 mRNA		Lot 295 Buproprion Hydroxylation	
		Fold	% of PC	Fold	% of PC	Fold	% of PC	Fold	% of PC	Fold	% of PC	Fold	% of PC
Phenobarbital	1000	27.9	100	11.8	100	9.2	100	12.4	100	11.9	100	11.0	100
Atogepant	0.1	0.7	NR	0.8	NR	0.9	NR	1.2	2.6	0.7	NR	1.1	0.8
	0.5	0.6	NR	1.0	NR	1.1	1.1	1.2	1.7	0.9	NR	1.1	2.1
	1	0.7	NR	0.9	NR	1.0	NR	1.2	2.6	0.9	NR	1.1	1.0
	5	0.5	NR	1.0	0.9	1.3	4.0	1.8	9.4	1.3	2.3	1.5	6.7
	10	0.5	NR	1.0	0.4	1.8	9.7	1.6	6.4	1.2	2.0	1.2	3.3
	20	0.9	NR	0.9	NR	1.5	6.4	2.6	17.4	1.3	2.7	1.9	12.2

Fold Fold increase from control, %PC % of positive control, NR Not reported; response less than control

[a] Additional details of this study can be found in Report 301002785 Set 017.

表 2.6.5.12-7.　　薬物代謝酵素の阻害－3101-N03-050

Test Article: Atogepant

Report Title: Evaluation of CYP Time Dependent Inhibition by Atogepant using Human Liver Microsomes (HLM)

Method: The experiment for CYP time dependent inhibition involved a pre incubation followed by a secondary incubation. The pre incubation was performed with and without NADPH at 37°C for 30 minutes at atogepant concentrations of 10 µM and 50 µM or positive control inhibitor. Following a 10 fold dilution, residual CYP isoform enzyme activities were assayed in the secondary incubation using probe substrates at concentrations ≥ 4 fold the Km value. The potential for TDI was evaluated by measuring the test compound dependent loss in enzyme activity observed between samples pre incubated for 30 minutes with NADPH and samples pre incubated in the absence of NADPH. A known time dependent inhibitor for each CYP enzyme was used as a positive control to ensure the integrity of the system.

CYP 450 enzyme	Substrate	Control Inhibitor	Atogepant Concentration (µM)	Percent difference in CYP activity between with and without NADPH
1A2	Phenacetin	Furafylline	50	3.0
			10	1.7
2B6	Bupropion	Ticlopidine	50	5.5
			10	0.0
2C8	Paclitaxel	Gemfibrozil 1 O β glucuronide	50	1.5
			10	4.0
2C9	Diclofenac	Tienilic acid	50	3.5
			10	1.7
2C19	*S* mephenytoin	Ticlopidine	50	1.3
			10	4.0
2D6	Dextromethorphan	Paroxetine	50	3.7
			10	8.0
3A4 (midazolam)	Midazolam	Verapamil	50	0.0
			10	3.0
3A4 (Testosterone)	Testosterone	Troleandomycin	50	6.0

			10	0.0

2.6.5.13 排泄

表 2.6.5.13-1. 排泄－TT 269N-1101-017

Test Article: Atogepant

Report Title: Excretion of Radioactivity in Urine, Feces, Bile, and Plasma Radioactivity Profile in Rats Administered a Single PO Dose of [^{14}C]L 004880174

Species:	Wistar Han rats		
Gender (M/F)/Number of Animals:	4M		
Feeding Condition:	Fasted		
Vehicle:	PEG400		
Method of Administration:	PO		
Dose (mg/kg):	5, [^{14}C]Atogepant		
Analyte:	^{14}C radioactivity		
Assay:	Liquid scintillation counting		
% of dose excreted (Mean ± SD)	Urine	Feces	Bile
Time interval (hours) 0 4 4 8 8 24 0 24 24 48 48 72 Cumulative total (0 72)[a]	 NA NA NA 11.3 ± 4.80 0.832 ± 0.346 0.424 ± 0.171 12.6 ± 5.12	 NA NA NA 20.6 ± 5.46 5.92 ± 4.65 0.529 ± 0.290 27.0 ± 1.27	 16.7 ± 1.11 21.6 ± 4.34 9.97 ± 1.42 NA 0.773 ± 0.305 0.295 ± 0.023 49.4 ± 4.29
Total % of dose recovered by all routes (Mean ± SD)	92.6 ± 2.55		

M Male; NA Not applicable; PO Oral; SD Standard deviation

[a] Not including cage wash

表 2.6.5.13-2.　　排泄－TT 269N-1101-006

Test Article: Atogepant

Report Title: Excretion of Radioactivity in Urine, Feces, Bile, and Plasma Radioactivity Profile in Rats Administered a Single IV Dose of [^{14}C]L 004880174

Species:	Wistar Han rats		
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M		
Feeding Condition:	Fasted		
Vehicle:	50% DMSO/50% PEG400		
Method of Administration:	IV		
Dose (mg/kg):	2, [^{14}C]Atogepant		
Analyte:	^{14}C radioactivity		
Assay:	Liquid scintillation counting		
% of dose excreted (Mean ± SD)	Urine	Feces	Bile
Time Interval (hours):			
0 6	NA	NA	39.7 ± 5.51
0 8	5.31 ± 3.18	NA	NA
0 24	NA	16.4 ± 3.75	NA
6 24	NA	NA	13.6 ± 1.46
8 24	3.16 ± 0.719	NA	NA
24 48	0.535 ± 0.304	1.71 ± 0.884	0.880 ± 0.061
48 72	0.194 ± 0.070	0.305 ± 0.028	0.688 ± 0.121
Cumulative Total (0 72)[a]	9.20 ± 3.34	18.4 ± 4.47	54.8 ± 4.11
Total % of dose recovered by all routes (Mean ± SD)	83.0 ± 1.34		

M Male; IV Intravenous; NA Not applicable; SD Standard deviation

[a] Not including cage wash

2.6.5.14 胆汁中排泄

胆汁中排泄の結果は 2.6.5.13 項に記載した。

2.6.5.15 薬物相互作用

表 2.6.5.15-1. 薬物相互作用－PK003

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vitro Drug Metabolism Studies of MK 8031

Method: P gp inhibition was assessed in LLC MDR1 and LLC PK1 cell lines cultured in 24 well culture plates. [^{3}H] Digoxin (0.1 µM) and inhibitors were prepared in transport buffer. Cells were pre incubated with varying concentrations of inhibitors on both apical (A) and basolateral (B) compartments. Substrate solution was added to either the A or B compartments. At 90 min, samples were taken out from both sides, scintillant was added and radioactivity determined by liquid scintillation counting.

Substrate	**Inhibitor**	**Inhibitor Concentration (µM)**	**Cell System**	**B-A/A-B Ratio**	**% Net Transport**	**Inhibition % of Control**
[^{3}H] Digoxin 0.1 µM	None	0	LLC PK1	1.5	NA	NA
	None	0	LLC MDR1	5.6	5.65	100
	Cyclosporine[a]	10		1.2	0.66	11.7
	Atogepant	0.3		4.5	4.66	82.6
		1		5.0	4.20	74.4
		3		5.6	4.14	73.3
		10		5.3	4.57	81.0
		30		6.0	5.56	98.5
		100[b]		6.0	4.99	NA
		300[b]		5.5	4.65	NA

NA not applicable

[a] positive control

[b] Atogepant was not completely soluble in transport buffer at 100 and 300 µM therefore degree of inhibition observed may be underestimated.

表 2.6.5.15-2.　　薬物相互作用－PK008

Test Article: Atogepant

Report Title: Summary Report of Transporter Uptake and Transporter Inhibition Studies with CGRP Inhibitor MK 8031

Method: The uptake of Atogepant was tested in MDCKII cells stably transfected with the following transporters OATP1B1, OATP1B3, OAT1, and OAT3 cells. In addition, the uptake of the test compound was measured in CHO K1 cells and CHO K1 cells stably transfected with OCT2 and vesicles isolated from baculovirus infected Spodoptera frugiperda cells containing BCRP (ABCG2).

Uptake: Cells were then suspended in 96 deep well plates. Uptake was initiated by the addition of the radiolabeled test compound or positive control substrate then incubated at 37°C. Radioactivity was determined by liquid scintillation counting. Experiments were performed in triplicate.

Inhibition: Cells were then suspended in 96 deep well plates. Uptake was initiated by the addition of radiolabeled substrate containing various concentrations of the Atogepant or control inhibitor, then incubated at 37°C. Radioactivity was determined by liquid scintillation counting. Experiments were performed in triplicate. Transporter mediated uptake was calculated by subtracting the uptake of substrate into parent cells from that observed in transporter transfected cells and data were normalized to % control, where uptake in the absence of test compound was 100%.

Cell System	**Uptake evaluation of Atogepant**	**Inhibitory evaluation of Atogepant (up to 10 µM)**		
		Substrate	**IC_{50} (µM) Mean ± SEM**	**Inhibition at maximum concentration tested (% control)**
MDCKII-OATP1B1	Substrate	[^{3}H] pitavastatin (0.1 µM)	3.3 ± 0.2	
MDCKII-OATP1B3	Substrate	[^{3}H] sulfobromophthalein (0.1 µM)	8.4 ± 0.6	
MDCKII-OAT1	Substrate	[^{3}H] cidofovir (1 µM)	NA	no significant inhibition
MDCKII-OAT3	Could not be determined	[^{3}H] estrone sulfate (1 µM)	NA	no significant inhibition
CHO-K1-OCT2	Could not be determined	[^{14}C] metformin (10 µM)	NA	36
Human BCRP	NA	[^{3}H] Methotrexate (10 µM),	NA	30

SEM　standard error of mean, NA　not applicable; " "　no noteworthy findings

表 2.6.5.15-3.　　薬物相互作用－3101-N01-050

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vitro Interaction Studies of MK 0974 and MK 8031 with human BSEP, MRP3, and MRP4 Efflux (ABC) Transporters, and with the human NTCP Uptake Transporter

Method: Vesicular transport assays were performed with inside out membrane vesicles prepared from HEK293 cells overexpressing the human BSEP, MRP3 and MRP4 transporters. Incubations were carried out in the presence of 4 mM ATP or AMP to distinguish between transporter mediated uptake and passive diffusion into vesicles. For MRP3, reactions were carried out in the presence of 2 mM glutathione. IC_{50} and K_i values were determined.

Inhibition of NTCP mediated uptake was evaluated using HEK293 cells stably expressing human NTCP.

Transporter and Assay type	**Probe Substrate**	**Atogepant Concentration Tested**	**IC_{50} (µM)**	**Maximum Inhibition % of control**	**K_i (µM)**
BSEP - VT	Taurocholate	0　15 µM (K_i determination) 0.021　15 µM (IC_{50} determination)	NA	34	79
MRP3 - VT	Estradiol 17 β glucuronide	0.021　15 µM	NA	24	NT
MRP4 - VT	Dehydroepiandrosterone sulfate	0.021　15 µM	NA	NIO	NT
NTCP - UPT	Sodium taurochenodeoxycholate	0.027　20 µM	NA	36	NT

BSEP　Bile salt export pump; MRP　Multidrug resistance associated protein; NTCP　Sodium taurocholate co transporting polypeptide;
NA　not applicable; NT　Not tested; NIO　No interaction observed (inhibition was < 20%)

表 2.6.5.15-4.　　薬物相互作用－CGP-PH-01

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vitro Study to Assess AGN 241689 as a Potential Substrate of Efflux Transporter P gp using Caco 2 Cells

Method: Caco 2 cells were cultured on a porous membrane in a 24 well transwell plate over 21 to 25 days to form a confluent monolayer with tight junctions. Transport studies were initiated by adding incubation media containing Atogepant (or a positive control, digoxin) to the receiver side of Caco 2 cell monolayers (apical compartment for A to B and the basolateral side for B to A transport), with or without a P gp inhibitor (Valspodar). Aliquots of incubation media were collected at 0.25, 0.5, 1 and 2 hours and analyzed by LC/MS/MS to determine Atogepant or digoxin concentrations. Experiments were performed in triplicate.

Substrate	**P_{app} ($x10^{-6}$ cm/sec)**		**Efflux Ratio**	**Recovery (%)**	
	A to B	**B to A**		**A to B**	**B to A**
Atogepant (0.5 µM)	3.91 ± 0.19	64.7 ± 3.5	16.6	94.9	128
Atogepant (0.5 µM) (+) Valspodar (1 µM)	21.6 ± 1.9	31.2 ± 0.7	1.44	87.4	97.8
Atogepant (5 µM)	6.13 ± 0.32	62.0 ± 1.6	10.1	93.8	103
Atogepant (5 µM) (+) Valspodar (1 µM)	20.2 ± 1.2	31.5 ± 0.6	1.55	93.4	96.7
Atogepant (50 µM)	16.0 ± 0.5	63.8 ± 2.1	3.99	107	114
Atogepant (50 µM) (+) Valspodar (1 µM)	27.6 ± 1.4	40.3 ± 1.4	1.46	98.5	99.2
Digoxin (10 µM)	1.70 ± 0.17	32.0 ± 1.2	18.8	112	NC*
Digoxin (10 µM) (+) Valspodar (1 µM)	8.82 ± 0.11	11.5 ± 0.6	1.30	NC*	NC*
[^{14}C] Caffeine (10 µM)	32.8 ± 3.9	32.2 ± 6.4	NC	NC	NC

NC not calculated

* Due to an error, the 120 min donor samples were not collected, therefore the recovery could not be calculated.

表 2.6.5.15-5.　　薬物相互作用－CGP-PH-03

Test Article: Atogepant

Report Title: In Vitro Study to Evaluate AGN 241689 as a Potential Substrate of MATE1, OCT2, OAT3 and BCRP Mediated Transport as Well as Potential Inhibitor of OCT1, MATE1 and MATE2 K Mediated Transport

Method: The in vitro inhibition experiments were conducted in HEK293 cells transfected with various transporters in the presence and absence of a range of Atogepant concentrations, or positive control inhibitors. Cellular uptake of the radiolabeled substrates was determined by liquid scintillation counting in triplicate. Transporter mediated substrate uptake was calculated by subtracting the uptake of substrate into control cells from that observed in transfected cells.

The in vitro substrate experiments were conducted in HEK293 cells transfected with various transporters, or control HEK293 cells, and accumulation of Atogepant was measured using LC MS/MS. The bi directional permeability across MDCKII cells transfected with BCRP or control cells was measured using LC MS/MS. Experiments were performed in triplicate.

Cell System	**Uptake evaluation of Atogepant**	**Inhibitory evaluation of Atogepant (up to 20 µM)**	
		Substrate	**Mean IC_{50} (µM)**
MDCK-II-BCRP	Substrate	NA	NA
HEK293-OAT3	Not a substrate	NA	NA
HEK293-OCT2	Not a substrate	NA	NA
HEK293-OCT1	NA	[^{14}C] Tetraethylammonium bromide (5 µM)	1.23
HEK293-MATE1	Not a substrate	[^{14}C] metformin (10 µM)	2.24
HEK293-MATE2-K	NA	[^{14}C] metformin (10 µM)	>20

NA　not applicable

2.6.5.16 その他

その他の試験は実施していない。