2.6.6 毒性試験の概要文

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 1
2.6.6.1 まとめ 6
2.6.6.2 単回投与毒性試験 9
2.6.6.3 反復投与毒性試験 9
2.6.6.3.1 雄ラットを用いた探索的 7 日間経口投与忍容性確認試験 9
2.6.6.3.2 雄ラットを用いた探索的 1 ヵ月間経口投与毒性試験 10
2.6.6.3.3 小核試験及び機能観察総合評価（FOB）を含むラットを用いた 14 日間経口反復投与毒性試験 11
2.6.6.3.4 ラットを用いた 3 ヵ月間経口投与毒性試験 12
2.6.6.3.5 ラットを用いた 6 ヵ月間経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験 13
2.6.6.3.6 アカゲザルを用いた 14 日間経口投与毒性試験 16
2.6.6.3.7 アカゲザルを用いた 3 ヵ月間経口投与毒性試験 16
2.6.6.3.8 アカゲザルを用いた 3 ヵ月間経口投与毒性試験 18
2.6.6.3.9 アカゲザルを用いた 9 ヵ月間経口投与毒性試験及び 3 ヵ月間中間剖検 19
2.6.6.4 遺伝毒性試験 24
2.6.6.5 がん原性試験 25
2.6.6.5.1 rasH2 野生型マウスを用いた 1 ヵ月間経口用量設定及び TK 試験（ハイブリッド） 25
2.6.6.5.2 マウスを用いた 3 ヵ月間経口投与用量設定試験 26
2.6.6.5.3 マウス 2 年間経口投与がん原性試験 27
2.6.6.5.4 ラット 2 年間経口投与がん原性試験 29
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 31
2.6.6.6.1 雌雄ラットを用いた受胎能に関する経口投与試験 31
2.6.6.6.2 ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験及び TK 試験 32
2.6.6.6.3 ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験及び TK 試験 33
2.6.6.6.4 ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験及び TK 試験 35
2.6.6.6.5 ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験及び TK 試験 36

2.6.6.6.6 ラットを用いた強制経口投与による出生前及び出生後の発生に関する試験 37
2.6.6.6.7 幼若ラットを用いた 2 週間反復強制経口投与毒性用量設定試験 39
2.6.6.6.8 幼若ラットを用いた 6 週間反復強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 40
2.6.6.7 局所刺激性試験 43
2.6.6.8 その他の毒性試験 43
2.6.6.8.1 有色雌ラットを用いたアトゲパントの 3 日間（強制）経口投与による光毒性と生体分析評価 43
2.6.6.8.2 DILIsym 評価 44
2.6.6.8.3 Sprague Dawley ラットを用いたアトゲパントの身体依存性試験：アトゲパントの 28 日間投与ラットにおける退薬 45
2.6.6.8.4 ラットを用いて静脈内投与したときのアトゲパントの乱用の可能性の評価及びヘロイン自己投与訓練ラットを用いた強化効果の評価 46
2.6.6.8.5 エピマー不純物の安全性確認 47
2.6.6.9 考察及び結論 48
2.6.6.10 参考文献 51

表一覧

表 2.6.6-1. 実施した毒性試験の一覧 8
表 2.6.6-2. 雄ラットにアトゲパントを 7 日間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 7） 9
表 2.6.6-3. 雄ラットにアトゲパントを 1 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 7 及び Day 27） 10
表 2.6.6-4. 雌雄ラットにアトゲパントを 14 日間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 2） 12
表 2.6.6-5. 雌雄ラットにアトゲパントを 3 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 13） 13
表 2.6.6-6. ラットを用いた 6 ヵ月間経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験の試験デザイン 14
表 2.6.6-7. 雌雄ラットにアトゲパントを 6 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 1，Day 28 及び Day 182） 15
表 2.6.6-8. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 14 日間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ 16
表 2.6.6-9. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 3 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 1） 17

表 2.6.6-10. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 3 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 13） 17
表 2.6.6-11. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 3 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 1 及び Week 13） 19
表 2.6.6-12. アカゲザルを用いた 9 ヵ月間経口投与毒性試験及び 3 ヵ月間中間剖検の群構成 20
表 2.6.6-13. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 9 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 1） 21
表 2.6.6-14. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 9 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 5） 21
表 2.6.6-15. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 9 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 13） 22
表 2.6.6-16. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 9 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 39） 22
表 2.6.6-17. 実施したアトゲパントの遺伝毒性試験のまとめ 24
表 2.6.6-18. 雌雄マウスにアトゲパントを 1 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 4） 25
表 2.6.6-19. 雌雄マウスにアトゲパントを 3 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 13） 27
表 2.6.6-20. 雌雄マウスにアトゲパントを 2 年間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 28） 29
表 2.6.6-21. 雌雄ラットにアトゲパントを 2 年間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 28） 30
表 2.6.6-22. ラットにアトゲパントを反復投与したときの母動物における血漿中 TK パラメータ（GD 15） 33
表 2.6.6-23. ラットにアトゲパントを反復投与したときの母動物における血漿中 TK パラメータ（GD 15） 34
表 2.6.6-24. ウサギにアトゲパントを反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（GD 15） 35
表 2.6.6-25. ウサギにアトゲパントを反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（GD 15） 37
表 2.6.6-26. ラットを用いたアトゲパントの出生前及び出生後の発生に関する試験の投与デザイン 38
表 2.6.6-27. F_0 雌ラットにアトゲパントを投与したときの平均血漿中濃度（投与 2 時間後）及び乳汁中濃度（投与 2 時間 ± 20 分後） （LD 14） 39
表 2.6.6-28. 幼若ラットを用いた 2 週間反復強制経口投与毒性用量設定試験の試験デザイン 40

表 2.6.6-29. 幼若ラットを用いた 6 週間反復強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験の試験デザイン 41
表 2.6.6-30. 幼若ラットを用いた 6 週間反復強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験の群構成 41
表 2.6.6-31. 有色雌ラットを用いたアトゲパントの 3 日間（強制）経口投与による光毒性と生体分析評価の試験デザイン 43
表 2.6.6-32. 毒性試験で評価されたエピマー不純物レベルのまとめ 47
表 2.6.6-33. 実施した主要な毒性試験における曝露量とその安全域のまとめ 50

略語一覧

略語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
BID	2 times per day	1 日 2 回（投与）
CIDV	Capsaicin-induced Dermal Vasodilation	カプサイシン誘発皮膚血管拡張
CGRP	Calcitonin Gene-related Peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
C_{max}	Maximum Plasma Concentrations	最高血漿中濃度
ETC	Electron Transport Chain	電子伝達鎖
FOB	Functional Observational Battery	機能観察総合評価
FR	Fixed Ratio	固定比率
GD	Gestation Day	妊娠（日数）
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HED	Human Equivalent Dose	ヒト等価用量
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IV	Intravenous	静脈内
LD	Lactation Day	授乳（日数）
MED	Minimal Erythema Dose	最小紅斑量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
PBPK	Physiologically-based Pharmacokinetic Model	生理学的薬物速度論
PEG	Polyethylene Glycol	ポリエチレングリコール
PMD	Premating Day	交配前日数
PND	Postnatal Day	生後日数
qCT	quantitative Computed Tomography	定量的コンピュータ断層撮影法
TDI	Total Daily Intake	1 日総摂取量
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
UVR	Ultraviolet Radiation	紫外線照射

2.6.6.1 まとめ

カルシトニン遺伝子関連ペプチド（以下「CGRP」）は，片頭痛の病態生理において重要な役割を果たすと考えられている強力な血管拡張性神経伝達物質である。脳循環における CGRP レベルは片頭痛発作時に増加し，CGRP 自体は中大脳動脈の同時拡張を伴う片頭痛を誘発することが示されている。トリプタン系薬剤の臨床における作用の一部は，ヒト三叉神経節において 5-HT_{1D} 受容体が CGRP と共局在することから，三叉神経線維上に存在する接合前セロトニン受容体に対する作用を介した CGRP 放出阻害に起因すると考えられる [1]。硬膜を神経支配する三叉神経 Aδ 線維の大部分（80%–90%）は CGRP を含んでいることから，これらの線維は神経原性血管拡張及び片頭痛の病因に関与している可能性が示唆される。更に，免疫反応性 CGRP 受容体成分がヒト髄膜及び脳血管で認められている。これら所見は，CGRP が仲介する三叉神経血管系の活性化が片頭痛病因で重要な役割を担うことを示し，CGRP が誘導する病態生理学的過程の阻害が片頭痛治療に対する新しい治療方法になることを示唆する。

臨床試験の実施及び製造販売承認を支持するために，アトゲパント水和物（以下「アトゲパント」）の非臨床開発プログラムとして，一連の安全性薬理試験，光毒性試験，遺伝毒性試験，マウス，ラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験（マウスでは最長 3 ヵ月間，ラットでは最長 6 ヵ月間，サルでは最長 9 ヵ月間），ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験，ラットを用いた幼若動物毒性試験，並びにラット及びマウスを用いた 2 年間がん原性試験を実施した。本概要文中でアトゲパントは，開発時期により，MK-8031 又は AGN-241689 と記載されている場合がある。

ラット及びサルはいずれも，現行の規制ガイダンスで臨床試験を支持するモデルとして認められている（例として，医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」）M3（R2）医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイダンス [2]）。薬理試験の概要文（2.6.2 項）で述べたように，アカゲザルを用いたカプサイシン誘発性皮膚血管拡張（以下「CIDV」）モデルは確立されており，CGRP プログラムの in vivo 有効性モデルとして臨床的に適格であることが確認されている。受容体結合試験で測定したアカゲザル CGRP 受容体に対するアトゲパントの親和性（Ki：0.009 nmol/L）は，ヒト CGRP 受容体に対する親和性（Ki：0.026 nmol/L）と同等であった。CGRP 受容体に対する in vitro 親和性には種差が存在し，ラット（Ki：0.7 nmol/L），マウス（Ki：0.13 nmol/L）及びウサギ（Ki：2.1 nmol/L）の CGRP 受容体に対する親和性は，サル（Ki：0.009 nmol/L）及びヒト（Ki：0.026 nmol/L）よりも低い。ラットの CGRP 受容体に対する親和性はサルよりも低い可能性があるが，薬物動態及び代謝プロファイルから，両動物種が本試験の非臨床安全性動物種として適切であることが示された。ラット及びサルを用いた安全性薬理試験及び毒性試験で得られた血漿中薬物濃度（μmol/L オーダー）は，いずれの動物種においても CGRP 受容体に対する Ki 値より有意に高値であった。更に，これらの動物種における CIDV アッセイで観察された血流の変化に基づくと，これらの試験における血漿中アトゲパント濃度は薬理活性を示す可能性が高い。

ラットを用いた CIDV 試験では，3.7 μmol/L の血漿中濃度で皮膚血流の 47%阻害が認められた（2.6.2.2.2.1 項）。ラットを用いた反復投与生殖発生毒性試験では，ラット CIDV アッセイで有

効性を示した血漿中濃度よりも有意に高い血漿中濃度が得られた。ウサギ CIDV アッセイでは，血漿中濃度 41 µmol/L で皮膚血流が 43%阻害された（2.6.2.2.2.1 項）。ウサギの発生毒性試験におけるアトゲパントの全身曝露量は CIDV データに基づく有効濃度を下回っていたが，この動物種で得られた薬物濃度はアトゲパントの CGRP 受容体に対する Ki（2.1 nmol/L）よりも有意に高く，明らかに薬理活性を示した。例えば，ウサギの 325 mg/kg/日群（最高血漿中濃度［以下「C_{max}」］ = 1.31 µmol/L）では，平均生存胎児体重の減少（雌 / 雄：対照群より 14% / 10%低値）として，アトゲパントに関連した発生毒性が認められた。したがって，ラット及びウサギを用いた試験では，生殖発生への影響に関する適切な毒性評価が行われたことが支持される。

CGRP 及びそれに関連する神経ペプチドが子宮胎盤機能と胎児成長を含む多様な機能において不可欠な役割を有する可能性を示唆する文献が報告されている [3, 4]。CGRP 及びその受容体はいずれも胎盤及び着床部位に発現し [5, 6]，妊娠中に胎児発達及び [7]，強力な血管拡張物質として胎児胎盤 / 子宮胎盤血管緊張の制御することが示されている。ラットに切断型 CGRP ペプチドアンタゴニスト $CGRP_{8-37}$ を投与すると，血圧上昇，胎児の発育遅延し，出生児の死亡率の上昇が示されている [8]。これらの毒性の正確な機序は解明されていないが，子宮胎盤血流障害による胎児発育遅延が関与していると考えられている。最近の研究では，CGRP ファミリーの他の神経ペプチドであるアドレノメデュリン及びインターメディンが，妊娠中の胎児 / 胎盤の成長及び発達を調節する役割を担う可能性が示唆されている [9, 10, 11]。しかし，生殖発生における CGRP ファミリーペプチドの機能に関する見識を得るためには，更なる検証的研究が必要である。

マウスにおける有効性データは得られていないが，ラットとマウスの CGRP 受容体親和性は同程度であることから，マウスの安全性評価試験で薬理学的に意味のある曝露が得られた可能性がある。

実施したアトゲパントの毒性試験一覧を表 2.6.6-1 に示す。特記しない限り，すべての試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（以下「GLP」）に関する省令に従って実施した。

表 2.6.6-1. 実施した毒性試験の一覧

Study Type and Duration	Species	GLP	Report Number
Repeat Dose			
7-Day	Rat	No	TT #11-2532
14-Day[a]	Rat	Yes	TT #11-1106
1-Month	Rat	No	TT #11-2525
3-Month	Rat	Yes	TT #11-1117
6-Month with 1-Month recovery	Rat	Yes	CGP-TX-02
14-Day	Monkey	Yes	TT #11-1107
3-Month	Monkey	Yes	TT #11-1118
3-Month	Monkey	Yes	TT #12-1164
9-Month with 3-Month interim necropsy	Monkey	Yes	TT #13-1074
Genotoxicity			
Bacterial Reverse Mutation	In vitro	No	TT #11-8063
Bacterial Reverse Mutation	In vitro	Yes	TT #11-8110
Chromosomal Aberration	In vitro	No	TT #11-8565
Chromosomal Aberration	In vitro	Yes	TT #11-8569
Carcinogenicity			
1-Month Dose Range Finding	rasH2 Mouse	Yes	TT #11-6037
3-Month Dose Range Finding	CD-1 Mouse	Yes	TT #11-1169
2-Year Carcinogenicity	CD-1 Mouse	Yes	CGP-TX-05
2-Year Carcinogenicity	Rat	Yes	CGP-TX-06
Reproductive and Developmental			
Fertility Study	Rat	Yes	TT #12-7380
Preliminary Embryo-Fetal Development	Rat	No	TT #12-7061
Embryo-Fetal Development	Rat	Yes	TT #12-7060
Preliminary Embryo-Fetal Development	Rabbit	No	TT #12-7071
Embryo-Fetal Development	Rabbit	Yes	TT #12-7070
Pre/Postnatal Development	Rat	Yes	CGP-TX-15
Dose-Range Finding Juvenile	Rat	No	3101-T02-052
Juvenile	Rat	Yes	3101-T01-052

a Also included Functional Observational Battery and Micronucleus Assay

表 2.6.6-1. 実施した毒性試験の一覧（続き）

Study Type and Duration	Species	GLP	Report Number
Other			
Phototoxicity – 3 days	Rat	Yes	TT #11-9008
Hepatic safety modeling with DILIsym	NA	No	CGP-TX-01
Physical Dependence/Withdrawal	Rat	Yes	CGP-PH-07
Self-Administration/Reinforcement	Rat	Yes	CGP-PH-08

2.6.6.2 単回投与毒性試験

ラット及びサルを用いた急性毒性試験は実施していない。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 雄ラットを用いた探索的 7 日間経口投与忍容性確認試験

（TT#11-2532［4.2.3.2-1 項］，非 GLP 試験，2.6.7.6 項）

本試験は，後続の反復投与毒性試験の用量設定を裏付けるため，雄ラットに 7 日間連日強制経口投与したときのアトゲパントの毒性及びトキシコキネティクス（以下「TK」）プロファイルを評価する目的で実施した。各群 5 例の 6 週齢の Wistar Hannover［Crl:WI（HAN）］ラットに，アトゲパント（遊離塩基化合物）を 100%ポリエチレングリコール（以下「PEG」）400 を溶媒として調製し，0（溶媒）又は 750 mg/kg/日の用量，2 mL/kg の容量で経口投与した。毒性評価として，計画外死亡，一般状態，体重，臨床検査（血清生化学検査）及び解剖病理学的評価を実施した。また，血漿中薬物濃度を測定した。

計画外死亡例は認められなかった。750 mg/kg/日群で認められた一般状態の変化は，Day 4 以降に認められた投与後の流涎であった。750 mg/kg/日で体重増加量の 17%低値（同時対照群との比較）が認められた。750 mg/kg/日ではごく軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）の増加（18 – 25 IU/L），軽度のトリグリセリドの増加，ごく軽度の総タンパク及びアルブミンの減少が認められた。小腸の上皮の空胞化も観察された。

TK パラメータを表 2.6.6-2 に示す。

表 2.6.6-2. 雄ラットにアトゲパントを 7 日間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 7）

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)	C_{max} (µmol/L)	T_{max} (h)
750	Male	76.8 ± 20.6	9.92 ± 2.97	2.0 ± 0.55

Data are presented as mean ± standard deviation, n = 5

2.6.6.3.2 雄ラットを用いた探索的 1 ヵ月間経口投与毒性試験

（TT#11-2525［4.2.3.2-2 項］，非 GLP 試験，2.6.7.6 項）

本試験の目的は，今後の反復投与毒性試験の用量設定の裏付けとして，雄ラットに 7 日間又は 27 日間連日強制経口投与したときのアトゲパントの毒性及び TK プロファイルを評価することであった。6 週齢の Crl:WI（HAN）ラットを用いて，対照群として雄 10 例に 0（溶媒［100% PEG 400］）を，雄 5 例からなる被験物質投与群に溶媒で調製した 10，40 又は 250 mg/kg/日のアトゲパント（遊離塩基一水和物）を 2 mL/kg の容量で投与した。250 mg/kg/日群及び対照群の最初の 5 例は 7 日間のみ投与した。その他すべての動物には 27 日間投与した。毒性の評価として，計画外死亡，一般状態，体重，臨床検査（血清生化学検査）及び解剖病理学的評価を実施した。また，血漿中薬物濃度分析を実施した。

計画外死亡は認められなかった。250 mg/kg/日及び 40 mg/kg/日の一般状態の変化として，Day 4 及び 11 に流涎が認められた。アトゲパントに関連した体重の変化は認められなかった。250 mg/kg/日（Day 8）では，アルカリホスファターゼ，総タンパク，アルブミン及びグロブリンの軽度の減少並びに ALT（1/5 例）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（1/5 例）のごく軽度の増加が認められた。Day 15 に，40 mg/kg/日群でナトリウム，クロール（1/5 例）及びカルシウム（1/5 例）の軽度の減少，血中尿素窒素（1/5 例），クレアチニン（1/5 例）及びトリグリセリドの軽度の増加が認められた。Day 8 に，250 mg/kg/日群で ALT（2/5 例，それぞれ 28 及び 50 IU/L，対照群：20 – 27 IU/L）及びトリグリセリド（2/5 例）のごく軽度から軽度の増加が認められた。解剖病理学的所見は認められなかった。

TK パラメータを表 2.6.6-3 に示す。

表 2.6.6-3. 雄ラットにアトゲパントを 1 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 7 及び Day 27）

Dose (mg/kg/day)	**Sex**	**$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)**	**C_{max} (µmol/L)**	**T_{max} (h)**
Day 27				
10	Male	5.66 ± 0.857	0.940 ± 0.150	1.4 ± 0.24
40	Male	58.4 ± 18.1	6.32 ± 1.96	3.0 ± 0.63
Day 7				
250	Male	157 ± 22.4	13.8 ± 1.58	3.6 ± 0.40

Data are presented as mean ± standard deviation, n = 5

2.6.6.3.3 小核試験及び機能観察総合評価（FOB）を含むラットを用いた 14 日間経口反復投与毒性試験

（TT#11-1106［4.2.3.2-3 項］，GLP 試験，2.6.7.7 項）

本試験の目的は，ラットにアトゲパントを 14 日間連日経口投与したときの毒性，TK プロファイル及び小核誘発性を評価するとともに，単回投与後の中枢神経系への影響を評価することであった。アトゲパント（遊離塩基一水和物）を溶媒として 100% PEG 400 を用いて調製し，5，20，250 mg/kg/日，又は溶媒（対照群）を雌雄各 10 例の Crl:WI（HAN）ラットに投与した。毒性評価として，死亡，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，臨床検査及び解剖病理学的検査を実施した。対照群及び 250 mg/kg/日群の代表例の空腸の電子顕微鏡検査を実施した。対照群及びアトゲパント投与群のラットの血漿中薬物濃度を測定した。各用量群の最初の雌 6 例について，試験 1 日目の投与約 2 時間後（T_{max} 付近）に機能観察総合評価（以下「FOB」）を実施した。最終剖検時に採取した骨髄検体を用いて小核試験を実施した。

機能観察総合評価法におけるアトゲパントに関連した中枢神経系に及ぼす影響について，薬理試験の概要文の安全性薬理試験（2.6.2.4 項）に記載した。

小核試験はすべての用量で陰性であった。

全例が計画剖検まで生存した。アトゲパントに関連した生存期間中の変化は 250 mg/kg/日のみで認められた一般状態変化は雌雄とも流涎のみであり，これは毒性学的意義の低い変化と判断された。250 mg/kg/日群の雌で Week 1 にみられた一過性の摂餌量減少に相関して，Week 1 に一過性の体重増加量の減少（対照群と比較して–52%）が認められた。250 mg/kg/日群の雄で Week 2 に体重増加量の減少（対照群と比較して–23%）が認められた。また，250 mg/kg/日で認められた臨床検査所見として，ごく軽度の白血球増加（主にリンパ球，雌のみ），グルコース及び ALT のごく軽度の増加（最大 1.4 倍の増加），尿量のごく軽度（雌）及び軽度（雄）の増加が認められた。ALT のごく軽度の増加は，他の肝酵素パラメータに変化がないこと，関連する組織変化がないこと，変化の程度が小さかった（1.4 倍）ことから，毒性学的意義は低いと考えられた。アトゲパントに関連した眼科学的所見は認められなかった。アトゲパントに関連した器官重量の変化は認められなかった。アトゲパントに関連した病理検査所見は 250 mg/kg/日のみで認められ，その所見は，雌雄の上皮小体の空胞化の増加，及び雌雄で肉眼的に認められた空腸の蒼白化に関連した小腸上皮の空胞化が認められたが，電子顕微鏡検査において，空腸の空胞は細胞質における層状膜構造との脂肪滴の蓄積から構成されていた。これらの超微細構造変化のメカニズムは不明であるが，細胞膜，他の細胞小器官及び微絨毛には電子顕微鏡検査で顕著な変化は認められず，光学顕微鏡検査でも粘膜上皮の影響は認められなかったことから，これらの変化は毒性ではないと考えられた。20 mg/kg/日群では腸及び上皮小体の変化は認められなかった。以上の結果から，体重増加量の有意な減少に基づき，ラットにおけるアトゲパントの無毒性量（以下「NOAEL」）は 20 mg/kg/日と判断され，このときの $AUC_{0\text{-}24h}$ は 13.9 µmol/L•h であり，60 mg 投与後の推定臨床曝露量 5.75 µmol/L•h の 2.4 倍の安全域に相当する。

TK パラメータを表 2.6.6-4 に示す。

表 2.6.6-4. 雌雄ラットにアトゲパントを 14 日間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 2）

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)	C_{max} (µmol/L)	T_{max} (h)
5	Male & Female	2.20 ± 0.227	0.388 ± 0.108	1.0 ± NC
20	Male & Female	13.9 ± 1.45	2.41 ± 0.361	2.0 ± NC
250	Male & Female	124 ± 19	12.4 ± 2.37	2.0 ± NC

Data are presented as mean ± standard error, n = 10/sex/group.
NC = Not calculated

2.6.6.3.4 ラットを用いた 3 ヵ月間経口投与毒性試験

（TT#11-1117［4.2.3.2-4 項］，GLP 試験，2.6.7.7 項）

本試験の目的は，ラットに 1 日 1 回約 3 ヵ月間経口投与したときのアトゲパントの毒性及び TK プロファイルを評価することであった。雌雄各 10 例の Crl:WI（HAN）ラットに，アトゲパントを溶媒（100% PEG 400）で調製し，5，20，200 mg/kg/日の用量で，あるいは溶媒を 2 mL/kg の容量で投与した。毒性の評価は，死亡，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，臨床検査及び解剖病理学的検査を行った。対照群及びアトゲパント投与群のラットの血漿中濃度を測定した。

全例が計画した計画剖検まで生存した。

アトゲパントに関連した変化として，20 mg/kg/日以上で投与後に流涎が認められたが，毒性学的意義は低いと考えられた。200 mg/kg/日群のみでみられたアトゲパントに関連した所見は，雄の体重増加量の減少（Week 13 に–16%）及びごく軽度の白血球，リンパ球及び ALT（1.6 倍）の増加からなる臨床検査所見であった。ALT のごく軽度の増加は，他の肝酵素パラメータに変化がないこと，関連する組織学的変化がないこと，またその変化の程度が小さかったことから，毒性学的意義は低いと考えられた。眼科学的所見，尿検査パラメータ又は摂餌量にアトゲパントに関連した変化は認められなかった。

アトゲパントに関連した組織形態学的変化として，20 及び 200 mg/kg/日群で小腸上皮の空胞化が認められた。空胞化は空腸で最も顕著であり，200 mg/kg/日群の 2 例に認められた小腸の肉眼的な蒼白化と相関していた。小腸上皮空胞化はごく軽度で，絨毛先端に限定され，上皮細胞の変性又は壊死を伴わなかった。したがって，この変化の毒性学的意義は低いと考えられた。5 mg/kg/日を投与した雌雄ラットでは，小腸上皮の空胞化は認められなかった。更に，200 mg/kg/日群の雌 2 例で上皮小体にアトゲパントに関連した空胞化の増加が認められた。20 mg/kg/日群の雌ラット及び 200 mg/kg/日群の雄ラットの上皮小体に組織形態学的変化は認められなかった。

アトゲパントに関連した器官重量の変化として，200 mg/kg/日群の雄で剖検及び組織形態学的検査で関連する所見を伴わない胸腺重量のわずかな減少，200 mg/kg/日群の雌で剖検及び組織形態学的検査で関連する所見を伴わない副腎重量のわずかな減少のみが認められたが，これらの器官重量変化の毒性学的意義は低いと考えられた。

Week 13 におけるアトゲパントの平均血漿中 TK パラメータを表 2.6.6-5 に示す。

表 2.6.6-5. 雌雄ラットにアトゲパントを 3 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 13）

Dose (mg/kg/day)	**Sex**	**$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)**	**C_{max} (µmol/L)**	**T_{max} (h)**
5	Male & Female	3.90 ± 0.309	0.652 ± 0.157	1.0 ± NC
20	Male & Female	22.1 ± 2.52	2.29 ± 0.321	2.0 ± NC
200	Male & Female	176 ± 35.1	17.2 ± 3.43	2.0 ± NC

Data are presented as mean ± standard error, n = 10/sex/group.
NC = Not calculated

全身曝露量は，すべての用量で性差はなく，用量の増加に伴い増加した。$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} 値は用量にほぼ比例した。

体重増加量の減少に基づき，NOAEL は 20 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24h}$: 22.1 µmol/L•h）と判断した。

2.6.6.3.5 ラットを用いた 6 ヵ月間経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験

（CGP-TX-02［4.2.3.2-5 項］，GLP 試験，2.6.7.7 項）

本試験の目的は，ラットにアトゲパントを 6 ヵ月間連日強制経口投与したときの毒性変化を評価し，1 ヵ月間休薬後の毒性変化の回復性を評価することであった。また，アトゲパントの TK プロファイルについても検討した。本試験の高用量群は，ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与試験の 200 mg/kg/日群で認められた体重増加量の減少に基づいて選択した。

試験デザインを表 2.6.6-6 に示す。

表 2.6.6-6. ラットを用いた 6 ヵ月間経口投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験の試験デザイン

Group No.	No. of Animals				Test Material	Dose Level (mg/kg/day)	Dose Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg)
	Toxicity (Recovery)		Toxicokinetics					
	Male	Female	Male	Female				
1	15 (6)	15 (6)	3	3	Reference Item	0	0	2
2	15	15	9	9	atogepant	10	5	2
3	15	15	9	9	atogepant	30	15	2
4	15 (6)	15 (6)	9	9	atogepant	100	50	2

本試験では，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，臨床検査（血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査及び尿検査），TK パラメータ，剖検所見，器官重量及び病理組織学的検査を評価した。

すべての用量で，生存率，眼科学的検査，血液学的検査，凝固検査及び尿検査パラメータ，器官重量及び剖検所見に本薬に関連した影響は認められなかった。

全身曝露量は用量増加に伴って増加し，概して雄が雌よりも高かった。雌雄ともに，Day 1 の曝露量は 10 mg/kg と 100 mg/kg の間で用量比を上回って増加し，Day 28 及び Day 182 の曝露量は 30 mg/kg と 100 mg/kg の間で用量に比例して増加した。Day 28 及び Day 182 における曝露量の増加は，10 mg/kg と 30 mg/kg の間で用量比例性を上回った。Day 1 と比較して，4 週間連日投与後の Day 28 の全身曝露量は，10 mg/kg 投与群及び 30 mg/kg 投与群では増加せず，100 mg/kg 投与群では減少した。蓄積比（Day 28 の AUC_{0-t} / Day 1 の AUC_{0-t}）は 0.540 から 1.52 の範囲であった。Day 182 の全身曝露量は，Day 1 と比較して，10 mg/kg 投与及び 30 mg/kg 投与群で増加し，100 mg/kg 群では変化がなかった。蓄積比（Day 182 の AUC_{0-t} / Day 1 の AUC_{0-t}）は 1.01 から 4.09 の範囲であった。

アトゲパント投与群の血漿中濃度は，10 mg/kg 群では投与後 8 時間まで，30 及び 100 mg/kg 群では検体採取間隔全体（24 時間）を通じておおむね定量可能であった。アトゲパントの最高血漿中濃度は投与後 0.5 時間から 4 時間の間に認められ，$T_{1/2}$ は 2.15 時間から 5.01 時間の範囲であった。

Day 182（4 時間時点）に 30 mg/kg/日群の雄ラットから採取した 1 検体において，同用量及び同性の同様の試料と比較して極めて高い血漿中濃度（51.1 µmol/L）が認められたが（同時点の残りの値はそれぞれ 12.2 µmol/L 及び 8.81 µmol/L），高値を示した明確な原因は不明であった。この検体は 2 回分析し，元の結果が確認されたため，元の結果をレポートに記載した。非常に高い濃度値を除外したとき，C_{max} 及び AUC の平均値は除外により変化したが，用量比，蓄積比及び性差を評価するための解釈及び全体的な結論に影響はないと結論された。1，28 及び 182 日目のアトゲパントの TK パラメータを表 2.6.6-7 に要約する。

表 2.6.6-7. 雌雄ラットにアトゲパントを 6 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 1，Day 28 及び Day 182）

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

試験中に認められたアトゲパントに関連したすべての変化は，発現頻度又は程度がおおむね低かったこと及び / 又は関連する病理組織学的所見が認められなかったことから，毒性ではないと考えられた。これらの変化を以下に示す。すべての用量で一般状態の変化として被毛の濡れが認められ，100 mg/kg/日群では発現頻度の増加が認められた。100 mg/kg/日群の雄及び 30 mg/kg/日以上の群の雌で平均体重の減少（最大 9%）及び体重増加量の減少（最大 11%），相関して 30 mg/kg/日以上の群の雌で平均摂餌量の減少，100 mg/kg/日群の雄でトリグリセリドの軽度の減少（34%の減少），100 mg/kg/日群の雌雄で ALT の軽度の増加（1.3 及び 1.7 倍）が認められたが，その変化の程度及び関連した病理組織学的変化が認められなかったことから，生物学的意義はないと考えられた。病理組織学的検査では，30 mg/kg/日以上の群の雄及び 100 mg/kg/日を群の雌で空腸の空胞化が認められたが，器官における障害は認められておらず，より短期の毒性試験で認められた変化と一致していた。

100 mg/kg/日群の雌で対照群と比較して平均体重及び摂餌量の低値が継続して認められたことを除き，1 ヵ月間の回復期間終了後にすべての薬物関連変化は完全に回復した。

結論として，ラットに 100 mg/kg/日までの用量で 6 ヵ月間，1 日 1 回強制経口投与したときの忍容性は良好であった。これらの結果に基づき，NOAEL は 100 mg/kg/日と判断された。100 mg/kg/日では，Day 182 におけるアトゲパントの平均 C_{max} 値は雄で 22.8 µmol/L，雌で 30.0 µmol/L であり，平均 AUC_{0-t} 値は雄で 193 µmol•h/L，雌で 192 µmol•h/L であった。

2.6.6.3.6 アカゲザルを用いた 14 日間経口投与毒性試験

（TT#11-1107［4.2.3.2-6 項］，GLP 試験，2.6.7.7 項）

14 日間反復投与毒性試験において，雌雄各 2 例のアカゲザルにアトゲパントを 100% PEG 400 で調製し，5 mg/kg/日の用量で Day 1 から Day 6 及び Day 10 から Day 14 まで投与した。Day 7 から Day 9 については，調製ミスにより，目標用量である 5 mg/kg/日を超える 13.5 mg/kg/日の用量が計 3 回投与された。この 3 日間の高用量投与によるアトゲパントの安全性評価に悪影響を及ぼさなかった。計画外死亡例は認められなかった。体重，摂餌量及び身体所見に，アトゲパントに関連した変化は認められなかった。形を成さない便が，全例で試験 4 日目（雌）及び 6 日目（雄）から試験期間を通して認められた。形を成さない便は，溶媒（100% PEG 400，2 mL/kg）を連日経口投与したことによるものと考えられた。溶媒として用いた PEG 400 を経口投与したときの軟便の徴候が，サルを含む複数の動物種で知られている [12]。その他の身体所見は，本試験施設の無処置のサルでも認められた変化であり，アトゲパントの投与との関連性はないと判断された。アトゲパントに関連した血液学的変化は，Week 2 の雌及び雄で認められた投与前平均値と比較したときの白血球数（主にリンパ球）の軽度の減少のみであった。アトゲパントに関連した血清生化学的変化，尿パラメータ，心電図，肉眼的及び病理組織学的な変化は認められなかった。TK パラメータを表 2.6.6-8 に示す。

表 2.6.6-8. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 14 日間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ

Sex	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)	C_{max} (µmol/L)	T_{max} (h)
Female	1.52 ± ID	0.537 ± ID	1.0 ± ID
Male	1.51 ± ID	0.399 ± ID	1.0 ± ID
All	1.52 ± 0.282	0.468 ± 0.130	1.0 ± 0.0

ID = Insufficient data

Data are presented as mean ± standard error, n = 2 for each sex and n = 4 for all.

以上の結果から，血液学的パラメータの軽度の変化（白血球数及びリンパ球数の軽度の減少）に基づき，無影響量（以下「NOEL」）は 5 mg/kg/日未満であった。

2.6.6.3.7 アカゲザルを用いた 3 ヵ月間経口投与毒性試験

（TT#11-1118［4.2.3.2-7 項］，GLP 試験，2.6.7.7 項）

本試験の目的は，アカゲザルに約 3 ヵ月間経口投与したときのアトゲパントの毒性及び TK プロファイルの評価であった。雌雄各 3 例のアカゲザルに，溶媒として 100% PEG 400 を用いて調製したアトゲパント（塩化合物）を 4，15 及び 150 mg/kg/日の用量又は溶媒（対照群）を経口投与した。投与容量は 2 mL/kg とした。

毒性評価として，死亡，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図，臨床検査及び病理学的検査を行った。アトゲパント投与群及び対照群の血漿中アトゲパント薬物濃度を測定した。

アトゲパントに関連した計画外死亡例は認められなかった。アトゲパントに関連した一般状態及び摂餌量の変化は認められず，また，臨床検査，眼科学的検査及び心電図パラメータに変化は認められなかった。

アトゲパントに関連した変化として，150 mg/kg/日群の 2/3 例の雌で試験初期の投与 1–3 週に，一過性でごく軽度（0.2 kg 未満）の体重減少が認められたが，毒性変化とは判断しなかった。一方，150 mg/kg/日群の雄及び 15 mg/kg/日以下の雌雄ではアトゲパントに関連した体重の変化は認められなかった。

器官重量，剖検及び組織形態学的検査において，アトゲパントに関連した変化は認められなかった。TK パラメータを以下の表 2.6.6-9 及び表 2.6.6-10 に示す。

表 2.6.6-9. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 3 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 1）

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)	C_{max} (µmol/L)	T_{max} (h)
4	Male & Female	1.19 ± 0.144	0.267 ± 0.0353	2.5 ± 0.50
15	Male & Female	9.38 ± 1.36	1.75 ± 0.292	1.8 ± 0.17
150	Male & Female	206 ± 53.7	16.5 ± 3.41	5.3 ± 1.2

Data are presented as mean ± standard error, n = 3/sex/group.

表 2.6.6-10. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 3 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 13）

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)	C_{max} (µmol/L)	T_{max} (h)
4	Male & Female	0.833 ± 0.109	0.138 ± 0.0116	2.8 ± 0.49
15	Male & Female	9.19 ± 2.07	1.97 ± 0.484	2.2 ± 0.40
150	Male & Female	109 ± 36.9	13.4 ± 3.56	4.0 ± 0.0

Data are presented as mean ± standard error, n = 3/sex/group.

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た。雌雄の値を合算した場合でも，反復投与したときの全身曝露量は変化しなかった。ただし，150 mg/kg/日群の雌において，Day 1 の $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の平均値は，Week 13 の値よりもそれぞれ約 3.0 倍及び約 1.8 倍高かった。

150 mg/kg/日群の雌のみで認められた一過性でごく軽度の体重減少は毒性とは判断されなかったことから，NOAEL は雌雄ともに 150 mg/kg/日であった。

2.6.6.3.8 アカゲザルを用いた 3 ヵ月間経口投与毒性試験

（TT#11-1164［4.2.3.2-8 項］，GLP 試験，2.6.7.7 項）

本試験の目的は，アカゲザルにアトゲパントを 3 ヵ月間，1 日 1 回経口投与したときの毒性及び TK プロファイルを検討することであった。

雌雄各 3 例のアカゲザルに，アトゲパントを溶媒として 100% PEG 400 を用いて調製し，300 mg/kg/日の又は溶媒（対照群）を投与した。投与容量は 2 mL/kg とした。

毒性の評価として，死亡，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，臨床検査及び解剖病理学的検査を行った。アトゲパント投与群及び対照群の血漿中アトゲパント薬物濃度を測定した。300 mg/kg/日群のアカゲザルから Day 1 及び Week 13 に採取したプール血漿を用いて，代謝物プロファイルを評価した。

全例が計画剖検時まで生存した。

アトゲパントに関連した一般状態の変化並びに体重及び摂餌量の変化は認められなかった。

アトゲパントに関連した血液学的検査，凝固検査，血清生化学検査及び尿検査の変化は認められなかった。

アトゲパントに関連した眼科学的検査及び心電図の所見は認められなかった。

アトゲパントに関連した肉眼所見及び器官重量の変化は認められなかった。アトゲパントに関連した組織形態学的所見として，300 mg/kg/日群の雄 1 例に，精巣及び精巣上体周囲の結合組織（白膜）内の動脈の炎症及び中膜肥厚のみが認められた。追加評価した心冠動脈標本も含め，評価したその他の組織の血管に変化は認められなかった。

TK パラメータを表 2.6.6-11 に示す。

表 2.6.6-11. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 3 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 1 及び Week 13）

Sex	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)	C_{max} (µmol/L)	T_{max} (h)
Day 1[a]			
Female	302 ± 86.2	26.1 ± 9.35	4.7 ± 1.8
Male	369 ± 27.3	34.9 ±3.10	4.0 ± 0.0
All	336 ± 43.1	30.5 ± 4.82	4.3 ± 0.80
Week 13[b]			
Female	78.8 ± 12.9	8.24 ± 1.32	4.0 ± 0.0
Male	142 ± 33.6	15.8 ± 4.99	5.3 ± 1.3
All	110 ± 21.4	12.0 ± 2.86	4.7 ± 0.67

a. Atogepant concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.008 µmol/L) of the bioanalytical method on Study Day 1

b. Atogepant concentration in plasma from control animal #12-0257 was above the lower limit of quantitation (LLQ = 0.008 µmol/L) of the bioanalytical method on Study Week 13 at 8 hours following dose administration. This value is approximately 0.12% of the mean C_{max} value of 300 mg/kg/day dose group. Based on the low level of atogepant in this control sample, it is concluded that this finding did not impact the integrity and interpretation of the toxicokinetic results.

Data presented as mean ± standard error

アトゲパントの全身曝露量は概して性差はみられなかった。反復投与後，Week 13 のアトゲパントの全身曝露量は Day 1 と比較して減少した。Week 13 の $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の平均値は，Day 1 のそれぞれ約 33%及び 39%であった。

300 mg/kg/日群のサルの各個体の Day 1 及び Week 13 で採取した投与 0.5–24 時間後の血漿プール検体を高分解能質量分析により評価した結果，有意なレベルの代謝物は認められなかった。

精巣及び精巣上体周囲の結合組織（白膜）内の動脈の炎症及び中膜肥厚の組織形態学的変化が 300 mg/kg/日で認められたことから，本試験の NOEL は 300 mg/kg/日未満と判断された。

2.6.6.3.9 アカゲザルを用いた 9 ヵ月間経口投与毒性試験及び 3 ヵ月間中間剖検

（TT#13-1074［4.2.3.2-9 項］，GLP 試験，2.6.7.7 項）

本試験の目的は，アカゲザルに最長 9 ヵ月間アトゲパントを経口投与したときの毒性及び TK プロファイルを評価することであった。

アカゲザルに，アトゲパントを溶媒として 100% PEG 400 を用いて調製し，0，15，40，300 mg/kg/日の用量で，対照群は溶媒を 2 mL/kg の投与容量で最長 9 ヵ月間連日経口投与した。動物は，体重に基づいて，表 2.6.6-12 に示す投与群に割り付けた。

表 2.6.6-12. アカゲザルを用いた 9 ヵ月間経口投与毒性試験及び 3 ヵ月間中間剖検の群構成

Group	Females	Males
Control (vehicle)	4	7
Atogepant		
15 mg/kg/day	4	4
40 mg/kg/day	4	10
300 mg/kg/day	4	4

先に実施したサルを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験（2.6.6.3.8 項）で認められた精巣所見の NOAEL を確定するため，約 3 ヵ月間投与後の Week 14 に中間剖検を設定し，対照群に雄 3 例及び中用量群（40 mg/kg/日）に雄 6 例を割り付けた。試験の残りの動物は，約 9 ヵ月投与後の Week 40 に最終剖検を設定した。

毒性評価として，死亡，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図，臨床検査及び解剖病理学的検査を行った。アトゲパント投与群及び対照群の血漿中アトゲパント薬物濃度を測定した。

本試験ではアトゲパントに関連した死亡は認められなかった。投与 2 週に中用量群の雄 1 例及び高用量群の雌 1 例，投与 4 週に対照群の雄 1 例，投与 6 週に対照群の雄 1 例の 4 例で早期死亡が認められた。高用量群の雌及び対照群の雄 2 例については挿管手技に起因し，アトゲパント投与との関連はないと判断され，中用量群の雄では左橈骨又は尺骨の骨折に起因する一般状態の変化によるものと判断された。これら 4 例について，それぞれ別のサルと入れ替えた。

一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，凝固検査，血液生化学的検査，尿検査，眼科学的検査及び心電図にアトゲパントに関連した変化は認められなかった。

投与 3 ヵ月で実施した中間剖検及び投与 9 ヵ月で実施した最終剖検において，アトゲパントに関連した器官重量の変化は認められず，剖検及び組織形態学的変化も認められなかった。TK パラメータを表 2.6.6-13 から表 2.6.6-16 に示す。

表 2.6.6-13. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 9 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 1）

Dose[a] (mg/kg/day)	**Sex**	**AUC_{0-24h} (µmol/L•h)**	**C_{max} (µmol/L)**	**T_{max} (h)**
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 µmol/L) of the bioanalytical method.

Data presented as mean ± standard error

表 2.6.6-14. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 9 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 5）

Dose[a] (mg/kg/day)	**Sex**	**AUC_{0-24h} (µmol/L•h)**	**C_{max} (µmol/L)**	**T_{max} (h)**
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 µmol/L) of the bioanalytical method.

Data presented as mean ± standard error

表 2.6.6-15. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 9 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 13）

Dose[a] (mg/kg/day)	**Sex**	**$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)**	**C_{max} (µmol/L)**	**T_{max} (h)**
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 µmol/L) 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 2.6.6-16. 雌雄アカゲザルにアトゲパントを 9 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 39）

Dose[a] (mg/kg/day)	**Sex**	**$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)**	**C_{max} (µmol/L)**	**T_{max} (h)**
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 µmol/L) of the bioanalytical method.

Data presented as mean ± standard error

アトゲパントの全身曝露量は雌雄にかかわらず用量に伴って増加していた。Day 1，Week 5 及び Week 39 におけるアトゲパントの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の平均値は，15 mg/kg/日から 40 mg/kg/日の範囲ではほぼ用量比例性を示し，40 mg/kg/日から 300 mg/kg/日の範囲では用量比を下回った。Week 13 のアトゲパントの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の平均値は，すべての用量群を通して用量比例性を下回った。

アトゲパントに関連した変化が認められなかったことから，本試験における NOAEL は 300 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

（TT#11-8063［4.2.3.3.1-1 項］，非 GLP 試験，
TT#11-8110［4.2.3.3.1-1 項］，GLP 試験，2.6.7.8 項），
（TT#11-8565［4.2.3.3.1-2 項］，非 GLP 試験，
TT#11-8569［4.2.3.3.1-2 項］，GLP 試験，2.6.7.9 項）

表 2.6.6-17 に示す標準的な組み合わせの遺伝毒性試験を実施した結果，in vitro 遺伝毒性試験において適用濃度 5000 µg/plate 又は 200 µmol/L まで，ラットを用いた in vivo 小核試験において 250 mg/kg/日，14 日間投与まで，変異原性又は遺伝毒性を示さなかった。評価系は基準に適合するように実施され，陽性対照群は期待どおりの結果を示した。

表 2.6.6-17. 実施したアトゲパントの遺伝毒性試験のまとめ

Study Type/ Report Number (GLP Compliance)	Test System	Duration/Route	Dose Levels	Results
Microbial Mutagenesis Assays				
TT #11-8063 (Non-GLP Exploratory) TT# 11-8110 (GLP)	*Salmonella typhimurium* TA97a, TA98, TA100 and TA1535 and E*scherichia coli* WP2 uvrA pKM101	48 hours ± S9	up to 5000 µg/plate	Negative
Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro				
TT #11-8565 (Non-GLP Range-Finding)	Chinese hamster ovary cells	3 hours (± S9) & 20 hours (-S9)	0, 3.25, 6.5, 13, 26, 51.875, 103.75, 207.5, 415, 830 µmol/L	Negative[a]
TT #11-8569 (GLP)		3 hours (± S9) 20 hours (- S9)	20, 40, 60, 80, 100, 150, 200 µmol/L 20, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 150, and 200 µmol/L	
In Vivo Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow				
TT# 11-1106 (GLP)	Female and male rats; bone marrow sampled the day after final drug administration	Conducted in conjunction with 2-week oral toxicity study	5, 20 and 250 mg/kg	Negative

a. Top doses scored were limited by test article precipitate (3 hour treatments) or cytotoxicity (20-hour treatment).

2.6.6.5 がん原性試験

2.6.6.5.1 rasH2 野生型マウスを用いた 1 ヵ月間経口用量設定及び TK 試験（ハイブリッド）

（TT#11-6037［4.2.3.4.2-2 項］，GLP 試験，2.6.7.10 項）

本試験の目的は，アトゲパントを rasH2 野生型マウスに 1 日 1 回，約 1 ヵ月間強制経口投与し，毒性及び TK プロファイルを評価することであった。

雌雄各 10 例（用量設定群）又は 11 例（TK 群）の Jic:CB6F1-nonTgrasH2@Jcl マウスにアトゲパント（遊離塩基水和物）を 10% Polysorbate 80 / 脱イオン水で調製し，1，5，20，100 mg/kg/日の用量で投与した。また，雌雄各 10 例（用量設定群）又は 5 例（TK 群）に溶媒を投与し，溶媒対照とした。

本試験の用量設定パートでは毒性評価として，死亡，一般状態，体重，並びに臨床検査及び解剖病理学的評価を行った。TK 評価では，すべてのアトゲパント投与群の検体における血漿中アトゲパント濃度を測定した。

アトゲパントに関連した剖検前及び剖検後の変化は認められなかった。

TK パラメータを表 2.6.6-18 に示す。

表 2.6.6-18. 雌雄マウスにアトゲパントを 1 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 4）

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)	C_{max} (µmol/L)	T_{max} (h)
1	Female	0.273 ± 0.0451	0.189 ± 0.0613	0.50 ± NC
	Male	0.259 ± 0.0372	0.279 ± 0.0452	0.50 ± NC
	All	0.266 ± 0.0281	0.234 ± 0.0395	0.50 ± NC
5	Female	1.73 ± 0.0723	1.09 ± 0.0799	0.50 ± NC
	Male	1.72 ± 0.0986	0.952 ± 0.0404	0.50 ± NC
	All	1.72 ± 0.0636	1.02 ± 0.0509	0.50 ± NC
20	Female	4.23 ± 0.295	1.98 ± 0.144	0.50 ± NC
	Male	3.35 ± 0.197	1.45 ± 0.0815	0.50 ± NC
	All	3.79 ± 0.197	1.72 ± 0.141	0.50 ± NC
100	Female	8.72 ± 2.18	3.06 ± 0.285	0.50 ± NC
	Male	6.56 ± 0.496	2.38 ± 0.0926	0.50 ± NC
	All	7.64 ± 1.13	2.72 ± 0.202	0.50 ± NC

NC = Not Calculated; Data presented as mean ± standard error

本試験で，NOEL は 100 mg/kg/日以上と判断された。

2.6.6.5.2 マウスを用いた 3 ヵ月間経口投与用量設定試験

（TT#11-1169［4.2.3.4.2-1 項］，GLP 試験，2.6.7.10 項）

本試験の目的は，マウスにアトゲパント約 3 ヵ月間経口投与したときの毒性及び TK プロファイルを評価することであった。

各群雌雄各 10 例の CRL:CD1（ICR）マウスに，対照（溶媒）又はアトゲパントを 0.5，1，5，20，100 mg/kg/日の用量で経口投与した。別の TK 群として，対照群には各群雌雄各 5 例，アトゲパント投与群には各群雌雄各 11 例を設定した。対照物質 / 溶媒は 10% Polysorbate80 / 脱イオン水で調製し，投与容量は 10 mL/kg とした。

毒性評価群のマウスについて，剖検前後の検査を実施した。毒性評価として，死亡，一般状態，体重，摂餌量，並びに臨床検査及び解剖病理学的評価を行った。TK 群の動物は，アトゲパント投与及び対照投与群の血漿中アトゲパント薬物濃度測定のために使用し，最終 TK 試料採取後に安楽死させ，更なる毒性評価は実施していない。

アトゲパントに関連した早期死亡は認められなかった。

アトゲパントに関連した剖検前の変化は雄のみに認められ，100 mg/kg/日群におけるごく軽度の体重増加量の減少（対照群と比較して 20%の減少であり，主に数例の個体における変化による）及び 5 mg/kg/日以上の群における血清生化学的パラメータの変化であり，ごく軽度から軽度の総タンパクの減少とごく軽度から中等度のアルブミンの減少及びごく軽度から軽度のトリグリセリドの減少であった。

アトゲパントに関連した病理変化は，20 及び 100 mg/kg/日群の雌マウスの小腸におけるごく軽度の上皮空胞化のみであった。

表 2.6.6-19. 雌雄マウスにアトゲパントを 3 ヵ月間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Week 13）

Dose[a] (mg/kg/day)	Sex	AUC_{0-24h} (µmol/L•h)	C_{max} (µmol/L)	T_{max} (h)
0.5	Female	0.243 ± 0.0398	0.177 ± 0.0363	0.50 ± NC
	Male	0.475 ± 0.123	0.255 ± 0.114	0.50 ± NC
	All	0.359 ± 0.0655	0.216 ± 0.0563	0.50 ± NC
1	Female	0.479 ± 0.0497	0.330 ± 0.0400	0.50 ± NC
	Male	0.597 ± 0.0806	0.217 ± 0.0636	0.50 ± NC
	All	0.538 ± 0.0514	0.273 ± 0.0420	0.50 ± NC
5	Female	2.66 ± 0.415	1.29 ± 0.0731	0.50 ± NC
	Male	3.12 ± 0.524	0.819 ± 0.139	0.50 ± NC
	All	2.89 ± 0.312	1.05 ± 0.127	0.50 ± NC
20	Female	4.47 ± 0.555	1.53 ± 0.408	0.50 ± NC
	Male	10.1 ± 1.59	1.98 ± 0.462	0.50 ± NC
	All	7.27 ± 1.04	1.76 ± 0.293	0.50 ± NC
100	Female	18.6 ± 3.18	3.45 ± 0.405	0.50 ± NC
	Male	38.7 ± 8.15	4.29 ± 0.394	2.0 ± NC
	All	28.7 ± 4.82	3.34 ± 0.225	0.50 ± NC

NC = Not Calculated

a. Atogepant concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.008 µmol/L) of the bioanalytical method.

Data presented as mean ± standard error

アトゲパントの全身曝露量は概して性差は認められなかった。アトゲパントの全身曝露量は 0.5 mg/kg/日から 100 mg/kg/日において用量増加に伴って増加した。AUC_{0-24h} の平均値は，0.5 mg/kg/日から 5 mg/kg/日の範囲ではほぼ用量比例性を示し，5 mg/kg/日から 100 mg/kg/日の範囲では用量比を下回った。平均 C_{max} 値は 0.5 mg/kg/日から 100 mg/kg/日までで用量比を下回った。

雄で認められた体重増加量の減少に基づき，雄の NOAEL は 20 mg/kg/日，雌の NOAEL は 100 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.5.3 マウス 2 年間経口投与がん原性試験

（CGP-TX-05［4.2.3.4.1-1 項］，GLP 試験，2.6.7.10 項）

本試験の目的は，アトゲパントをマウスに 104 週間以上，連日強制経口投与したときのがん原性を評価することであった。また，アトゲパントのトキシコキネティクス TK プロファイルを

検討した。CD-1 マウスの方が曝露量が高かったことから，6 ヵ月間反復投与トランスジェニックモデルではなく，CD-1 マウスを用いた 2 年間の試験を選択した。

各群雌雄 60 例の CD-1 マウスにアトゲパントを雄には 5，20，75 mg/kg/日を，雌には 5，30，160 mg/kg/日の用量で 104 週間以上強制経口投与（投与容量として 10 mL/kg）した。対照群（雌雄各 60 例）には超純水又は溶媒（10% polysorbate 80 / 超純水）を同じ投与容量で投与した。雄の用量は，3 ヵ月間反復投与毒性試験で認められた体重増加量の減少に基づき，FDA のがん原性評価委員会が推奨した用量を用いた。3 ヵ月反復投与毒性試験の雌で毒性が認められなかったため，PK モデリングを実施して，雌の高用量である 160 mg/kg を設定した。この用量では，3 ヵ月反復投与毒性試験の 100 mg/kg 群の雄で認められた早期死亡に至る体重増加量の減少は認められず，雄の 75 mg/kg と同程度の曝露量が得られると予想される。投与期間終了時にマウスを安楽死させ，剖検した。TK 評価のため，Day 28，Week 13 及び Week 26 に各群雌雄各 9 例の動物から採血を行った。全投与群の雌雄各 10 例の追加群を設定し，血液検体のサンプリング及び肉眼的病理検査のための健康スクリーニングに使用した。

本試験では，評価項目として，生存率，一般状態（触診可能な腫瘤確認を含む），体重，摂餌量，TK パラメータ，剖検所見及び病理組織学的検査を評価した。

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，雄の 20 mg/kg/日から 75 mg/kg/日で用量に比例して増加したことを除き，曝露量は概して用量比を下回った。Day 28 の投与 2 時間後の血漿中濃度と比較して Day 91 の投与 2 時間後の血漿中濃度は，75 mg/kg/日群の雄で同程度であったのを除き，1.36–2.17 倍高かった。Day 182 の投与 2 時間後の血漿中濃度は，75 mg/kg/日の群雄でわずかに低かったことを除き，Day 28 の投与 2 時間後と同程度であった。5 mg/kg/日でのアトゲパントの曝露量は雌雄間で同程度であり，この用量では曝露量に性差はないと考えられた。

アトゲパントを 1 日 1 回経口投与したとき，Day 28 の投与後 12 時間まで，5，20，75 mg/kg/日群の雄並びに 5 及び 30 mg/kg/日群の雌で平均血漿中濃度が定量可能で，160 mg/kg/日群の雌では投与後 24 時間まで，平均血漿中濃度が定量可能であった。Day 91 及び Day 182 に採取した検体では，投与 2 時間後に採取したすべての検体でアトゲパント濃度が定量可能であったのに対し，投与 24 時間後では，概して定量限界未満であった。

アトゲパントの TK の要約を表 2.6.6-20 に示す。

表 2.6.6-20. 雌雄マウスにアトゲパントを 2 年間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 28）

Dose (mg/kg/day)	Sex	C_{max} (µmol/L)	$AUC_{(0-t)}$ (µmol/L·h)	T_{max} (h)
5	Male	2.01 ± 0.169	6.22 ± 0.654	0.5
20	Male	3.44 ± 0.154	14.1 ± 0.617	0.5
75	Male	7.11 ± 0.202	53.0 ± 8.78	2
5	Female	2.26 ± 0.373	5.69 ± 0.425	0.5
30	Female	6.99 ± 0.775	23.4 ± 2.81	1
160	Female	8.70 ± 1.19	51.2 ± 6.23	0.5
5	Sex Combined	2.13 ± 0.192	5.96 ± 0.374	0.5

Data presented as mean ± standard error

対照群と比較して，いずれのアトゲパント投与群において早期死亡の増加は認められなかった。いずれの動物において死因に寄与する腫瘍性病変の発現にアトゲパントに関連した影響は認められなかった。

アトゲパントに関連した一般状態の変化，平均体重，摂餌量及び剖検時の肉眼所見において影響は認められなかった。

いずれの用量においても，アトゲパントに関連した腫瘍性変化は認められなかった。観察された腫瘍性病変はいずれも，この系統及び年齢のマウスで一般的にみられるものであり，偶発的なものと考えられた。また，対照群とアトゲパント投与群で発現率及び重症度が同程度であったことから，アトゲパントの投与に関連しないと考えられた。アトゲパントに起因する非腫瘍性所見は，75 mg/kg/日群の雄及び 160 mg/kg/日群の雌の途中剖検例で認められた十二指腸における軽度の上皮空胞化のみであった。

以上の結果から，雄 CD-1 マウスに 75 mg/kg/日及び雌 CD-1 マウスに 160 mg/kg/日の用量まで 2 年間反復連日経口投与したとき，がん原性は認められなかった。Day 28 における AUC_{0-t} 値は，75 mg/kg/日投与の雄で 53.0 µmol/L•h，160 mg/kg/日投与の雌で 51.2 µmol/L•h であった。

2.6.6.5.4 ラット 2 年間経口投与がん原性試験

（CGP-TX-06［4.2.3.4.1-2 項］，GLP 試験，2.6.7.10 項）

本試験の目的は，ラットに 104 週間以上連続でアトゲパントを連日強制経口投与したときのがん原性を明らかにすることであった。また，アトゲパントの TK プロファイルを評価した。

雌雄 Crl:WI（Han）ラット（60 例/群）にアトゲパントを雄には 10，20，100 mg/kg/日，雌には 25，65，200 mg/kg/日の用量で 104 週間以上，強制経口投与した（投与容量として 2 mL/kg で

投与）。2 つの対照群（各群雌雄各 60 例）には超純水又は溶媒（100% PEG 400）を同じ容量で投与した。FDA のがん原性評価委員会との合意のもと，雄は 3 ヵ月及び 6 ヵ月反復投与毒性試験で体重増加量の減少が認められた用量，雌は 25 倍の安全域が予想される用量に基づき，高用量を選択した。追加群として雌雄各 10 例を健康スクリーニング評価のみに使用した。ラットは投与期間終了時に剖検した。Day 28 に主群の雌雄各 9 例/群から TK 用の採血を行い，Week 13 及び Week 26 に主群の雌雄各 6 例/群から TK 用の採血を行った。

本試験では評価項目をとして，死亡，一般状態（触診可能な腫瘤確認を含む），体重，摂餌量，TK パラメータ，剖検及び病理組織学的検査について評価した。

アトゲパントの全身曝露量は，検討した用量で用量の増加に伴い増加した。雄における曝露量の増加は，10 mg/kg/日と 20 mg/kg/日の間では用量比を上回り，20 mg/kg/日と 100 mg/kg/日の間ではほぼ用量に比例した。雌ではばらつきが大きく，曝露量の増加は 25 mg/kg/日と 65 mg/kg/日の間では用量比を上回り，65 mg/kg/日と 200 mg/kg/日の間では用量比を下回った。C_{max} の増加は，検討した用量で雌雄ともにおおむね用量に比例した。

Day 28 における血漿中アトゲパント濃度は，10 及び 20 mg/kg/日群の雄で投与後 12 時間まで定量可能であり，100 mg/kg/日群の雄並びに 25，65 及び 200 mg/kg/日群の雌では 24 時間の検体採取期間を通して定量可能であった。Day 91 及び Day 182 に採取した検体では，10 及び 20 mg/kg/日群の雄の少数の検体が定量下限未満であったことを除き，投与 2 及び 24 時間後に採取したすべての検体で定量可能な濃度が認められた。大きな個体間変動が認められた。アトゲパントの TK の要約を表 2.6.6-21 に示す。

表 2.6.6-21. 雌雄ラットにアトゲパントを 2 年間反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（Day 28）

Dose (mg/kg/day)	Sex	C_{max} (µmol/L)	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (µmol/L·h)	T_{max} (h)
10	Male	1.56 ± 0.768	8.86 ± 2.28	4
20	Male	4.09 ± 0.373	23.8 ± 2.04	4
100	Male	20.1 ± 5.50	136 ± 24.2	4
25	Female	5.03 ± 1.61	24.4 ± 3.83	2
65	Female	16.4 ± 3.65	101 ± 19.1	2
200	Female	41.6 ± 17.1	214 ± 53.5	4

Data presented as mean ± standard error

対照群と比較して，いずれのアトゲパント投与群においても，早期死亡の増加は認められなかった。また，死因に寄与する腫瘍性病変の分布に対するアトゲパントに関連した影響は認められなかった。

試験期間を通して，アトゲパントに関連した平均摂餌量に対する影響は認められなかった。

100 mg/kg/日群の雄及び 65 mg/kg/日以上の群の雌では，Week 3（雄）及び Week 28（雌）より平均体重の減少（溶媒対照群と比較して雄で最大 11%の減少，雌で最大 16.2%の減少）が認められ，試験終了時までおおむね持続した。アトゲパントに関連した一般状態の変化として，全用量群の雌雄で流涎及び被毛の濡れ（主に下顎及び / 又は鼻口部）の発現頻度が用量依存的に増加した。

いずれの用量においても，アトゲパントに関連した腫瘍性変化は認められなかった。アトゲパントに起因する非腫瘍性所見は，雄の 10 mg/kg/日以上及び雌の 25 mg/kg/日以上で認められた蒼白化を伴う十二指腸及び / 又は空腸の軽度から顕著な上皮空胞化のみであった。これらの所見に伴う上皮変性又は壊死の組織学的所見は認められず，小腸機能の障害を示唆する一般状態所見も認められなかった。

以上の結果から，雄ラットに 100 mg/kg/日及び雌ラットに 200 mg/kg/日の用量でアトゲパントを 104 週間連日経口投与したとき，がん原性は認められなかった。Day 28 における $AUC_{0\text{-}t}$ 値は，100 mg/kg/日の雄で 136 µmol/L•h，200 mg/kg/日の雌で 214 µmol/L•h であった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 雌雄ラットを用いた受胎能に関する経口投与試験

（TT#12-7380［4.2.3.5.1-1 項］，GLP 試験，2.6.7.12 項）

雌ラットには交配前 15 日間，交配期間中及び妊娠（以下「GD」）7 日まで，雄ラットには計画剖検の前日まで，1 日 1 回経口投与し（約 6 週間），F0 世代の雌雄ラットの受（授）胎能に及ぼすアトゲパントの影響を評価した。

各群雌雄 20 例の CRL:WI（HAN）ラットに 100% PEG 400 を溶媒として調製したアトゲパントを 5，20，125 mg/kg/日の用量又は溶媒を経口投与した。雌雄各 20 例のラットからなる追加の 2 群は試験期間を通して無処置とし，交配期間中それぞれ高用量群の雄又は雌と交配させた。全ての動物において 2 mL/kg の容量で投与した。

雌雄ラットの一般毒性の評価として，死亡，身体的所見，体重，摂餌量，並びに胸部及び腹部臓器に限定した肉眼観察を行った。交配及び生殖能の評価のため，雌は 15 日間投与後，雄と 1：1 で最大 20 晩同居させた。高用量群の雌は無処置の雄と，高用量群の雄は無処置の雌と，低用量群，中用量群及び対照群の雌は対応する用量群の非同腹雄と同居させた。GD 15–17 日に，交配したすべての雌を安楽死させ，黄体数を記録し，子宮内容物について胚 / 胎児の生存率を検査した。雄ラットは Week 7 に安楽死させ，精巣重量，精子数及び精子運動性を評価した。

投与群の雌雄で死亡はみられず，アトゲパントに関連した身体的所見及び肉眼的所見は認められなかった。

125 mg/kg/日群の雌では，アトゲパントに関連した一過性の平均体重の減少が交配前日数（以下「PMD」）1 から PMD 4 に（対照群は 3 g 増加と比較してアトゲパント群は 3 g 減少），平均母動物体重増加量の減少が GD 0 から GD 8 の間に（対照群と比較して 11%の低値），平均摂餌

量の減少が PMD 4 及び PMD 11 に（対照群よりそれぞれ 19%及び 12%の低値）認められた。5 mg/kg/日群及び 20 mg/kg/日群の雌の体重及び摂餌量には，アトゲパントに関連した影響は認められなかった。

雄の 20 mg/kg/日群及び 125 mg/kg/日群では，アトゲパントに関連した平均体重増加量の減少が交配前（Week 1–3，対照群よりそれぞれ 13%及び 31%の低値）に認められ，125 mg/kg/日群では交配後（Week 3–7，対照群より 23%の低値）にも継続して認められた。Week 2 に 125 mg/kg/日群の雄でアトゲパントに関連した平均摂餌量の減少が認められた（対照群と比較して 12%の低値）。5 mg/kg/日群の雄の体重及び摂餌量にはアトゲパントに関連した変化は認められなかった。

交尾行動，受（授）胎能，胚・胎児生存率，精巣重量，精子数及び精子運動性を評価した結果，いずれの用量でもアトゲパントに関連した生殖毒性は認められなかった。

これらの結果に基づくと，ラットにおける雌雄の受（授）胎能に対する NOAEL は 125 mg/kg/日と判断された。一般毒性に対する NOAEL は雌ラットで 20 mg/kg/日，雄ラットで 5 mg/kg/日であった。

2.6.6.6.2 ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験及び TK 試験

（TT#12-7061［4.2.3.5.2-2 項］，非 GLP 試験，2.6.7.11 項）

ラットに GD 6 から GD 20 までアトゲパントを経口投与したときの発生毒性を評価した。また，GD 15 にアトゲパントの TK プロファイルを評価した（交尾確認日を GD 0 とする）。

各群 12 例の交配時期を合わせた妊娠雌 Crl:WI（HAN）ラットに，GD 6 から GD 20 まで，アトゲパント（遊離塩基水和物 II 型）を 100% PEG 400 を溶媒として調製し，5，20，250，750 mg/kg/日の用量で，溶媒群には溶媒（投与容量として 2 mL/kg）を経口投与した。

母動物の毒性評価として，死亡，身体的所見，体重及び摂餌量を評価した，GD 15/16 の非絶食下で被験物質投与群及び対照群の雌ラットから採取した検体を用いて，血漿中アトゲパント濃度を測定した。これらの動物は最後の検体採取後に安楽死させた。GD 21 にすべての生存例を安楽死させ，子宮内容物を評価した。黄体数と肉眼的胎盤形態を評価した。発生毒性の評価は，胚 / 胎児の生存率，胎児体重，性比，外表及び臓器の形態に基づいて行った。

全例が計画剖検時点まで生存した。アトゲパントに関連した身体的所見は認められなかった。

アトゲパント関連の母動物毒性として，250 mg/kg/日群及び 750 mg/kg/日群では，GD 6 から GD 18 に母動物の平均体重増加量の減少（対照群よりそれぞれ 36%及び 28%の低値），GD 6 から GD 21 に総胎児体重で調整した母動物の平均体重増加量の減少（対照群よりそれぞれ 31%及び 29%の低値）並びに GD 8 における母動物の平均摂餌量の減少（対照群よりそれぞれ 24%及び 14%低値）が認められた。5 mg/kg/日群及び 20 mg/kg/日群では母動物毒性は認められなかった。

250 及び 750 mg/kg/日群におけるアトゲパントに関連した発生毒性は，平均生存胎児体重の減少（対照群の 11% – 14%低値）のみであった。5 mg/kg/日群及び 20 mg/kg/日群では発生毒性は認められなかった。

TK パラメータを表 2.6.6-22 に示す。

表 2.6.6-22. ラットにアトゲパントを反復投与したときの母動物における血漿中 TK パラメータ（GD 15）

Dose[a] (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)	C_{max} (µmol/L)	T_{max} (h)
5[b]	3.93 ± ID	0.586 ± ID	1.5 ± ID
20[c]	35.9 ± 4.58	3.90 ± 0.376	2.3 ± 0.88
250	66.9 ± 12.8	8.17 ± 1.99	2.8 ± 0.75
750[b]	126 ± ID	12.4 ± ID	3.0 ± ID

a. Atogepant concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.008 µmol/L) of the bioanalytical method.

b. n = 2

c. n = 3

ID = Insufficient Data

Data presented as mean ± standard error

アトゲパントの全身曝露量は，5 mg/kg/日から 750 mg/kg/日まで用量増加に伴って増加した。$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の平均値は，5 mg/kg/日から 20 mg/kg/日の範囲で用量比を上回って増加し，20 mg/kg/日から 250 mg/kg/日の範囲で用量比を下回って増加し，250 mg/kg/日から 750 mg/kg/日の範囲で用量にほぼ比例して増加した。

結果として，交配させた雌ラットにアトゲパントを 0，5，20，250，750 mg/kg/日の用量で GD 6 から GD 20 まで 1 日 1 回経口投与したとき，250 mg/kg/日群及び 750 mg/kg/日群では，母動物毒性（体重増加量及び摂餌量の減少）及び発生毒性（胎児体重の減少）が認められた。5 mg/kg/日及び 20 mg/kg/日では母動物毒性及び発生毒性は認められなかった。

2.6.6.6.3 ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験及び TK 試験

（TT#12-7060［4.2.3.5.2-1 項］，GLP 試験，2.6.7.13 項）

GD 6 から GD 20 のラットにアトゲパントを経口投与し，発生毒性を評価した。また，GD 15 にアトゲパントの TK プロファイルを評価した（交尾確認日を GD 0 とする）。

交配時期を合わせた妊娠雌 Crl:WI（HAN）ラットに，アトゲパント投与群として各群 28 又は 29 例の雌と，対照群として 24 例の雌を割り当てた。妊娠雌ラットに GD 6 から GD 20 まで，アトゲパント（遊離塩基水和物 II 型）を 100% PEG 400 を溶媒として調製し 5，15，125，750 mg/kg/日の用量で経口投与し，対照群には溶媒（投与容量として 2 mL/kg）を経口投与した。

母動物毒性の評価として，死亡，一般状態，体重，摂餌量及び胸腔及び腹腔に限定した肉眼観察を行った。血漿中アトゲパント濃度は，非絶食下のアトゲパント投与群及び対照群の雌ラットから GD 15/16 に採取した検体を用いて測定した。これらの動物は最後の検体採取後に安楽死させた。GD 21 日に雌全例（各群 20 例）を安楽死させ，子宮内容物を評価した。黄体数と肉

眼的胎盤形態を評価した。発生毒性の評価は，胚 / 胎児の生存率，胎児体重，性別比，並びに外表，内臓，頭部及び骨格の形態について行った。

アトゲパントに関連した早期死亡は認められなかった。いずれの用量においても，母体の胸部及び腹部内臓の肉眼的検査では，アトゲパントに関連した身体所見及び変化は認められなかった。

125 mg/kg/日群及び 750 mg/kg/日群の GD 8 に，アトゲパントに関連した母動物の平均摂餌量の一過性の減少が認められた（対照群よりそれぞれ 25%及び 20%の低値）。アトゲパント投与群に母体毒性を示す他の所見は認められなかった。

アトゲパントに関連した発生毒性として，125 mg/kg/日群及び 750 mg/kg/日群で，それぞれ平均生存胎児体重の軽度の減少（それぞれの対照群の 5%及び 7%の低値）が認められ，平均仙尾椎骨骨化数の軽度の減少（それぞれ 9.8 及び 9.6，対照群では 10.4）及び頭蓋骨の不完全骨化胎児の発現頻度の軽度の増加（対照群と比較してそれぞれ 6.6%及び 6.0%増加）が認められた。5 及び 15 mg/kg/日群では発生毒性は認められなかった。

表 2.6.6-23. ラットにアトゲパントを反復投与したときの母動物における血漿中 TK パラメータ（GD 15）

Dose[a] (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)	C_{max} (µmol/L)	T_{max} (h)
5	8.85 ± 1.93	1.06 ± 0.337	2.0 ± NC
15	25.8 ± 6.83	4.53 ± 1.43	1.0 ± NC
125	96.2 ± 12.3	13.7 ± 1.08	1.0 ± NC
750	62.5 ± 11.3	8.65 ± 2.70	0.5 ± NC

a. Atogepant plasma concentration was above the LLQ in one sample from control animals which was less than 1% of the mean C_{max} value of the 5 mg/kg/day group.

NC = Not Calculated

Data presented as mean ± standard error

アトゲパントの全身曝露量は，5 mg/kg/日から 125 mg/kg/日まで用量の増加に伴って増加し，125 mg/kg/日から 750 mg/kg/日まではわずかに減少した。$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の平均値は，5 mg/kg/日群から 15 mg/kg/日の範囲でほぼ用量比例性を示し，15 mg/kg/日群から 125 mg/kg/日の範囲で用量比を下回った。

以上の結果から，本試験における母動物毒性及び発生毒性の NOAEL はいずれも 15 mg/kg/日であった。

2.6.6.6.4 ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験及び TK 試験

（TT#12-7071［4.2.3.5.2-4 項］，非 GLP 試験，2.6.7.11 項）

ウサギを用いて，GD 7 から GD 20 にアトゲパントを経口投与したときの発生毒性を評価した。また，GD 15 にアトゲパントの TK プロファイルを評価した（交尾確認日を GD 0 とする）。

各群 12 例の交配時期を合わせた妊娠雌 New Zealand White ウサギに，100% PEG 400 を溶媒として調製したアトゲパント（遊離塩基水和物 II 型）を GD 7 から GD 20 まで，15，45，100，325 mg/kg/日の用量で経口投与し，対照群には溶媒（投与容量として 1 mL/kg）を投与した。ウサギにおける投与可能な最大用量は 325 mg/kg/日であった。

母動物毒性の評価として，死亡，身体的所見，体重及び摂餌量を評価した。一部の動物において GD 15/16 に血液検体を採取し，血漿中アトゲパント濃度を測定した。これらの動物は最後の検体採取後に安楽死させた。GD 28 にすべての生存する個体を安楽死させ，子宮内容物を評価した。黄体数及び肉眼的に胎盤形態を評価した。発生毒性の評価として，胚 / 胎児生存率，胎児体重，性比，胎児の外表及び内臓の形態を評価した。

アトゲパントに関連した死亡，身体所見及び母動物の平均摂餌量への影響は認められなかった。

325 mg/kg/日群では，GD 6 から GD 21 までに，アトゲパントに関連した母動物の平均体重増加量のわずかな減少が認められた（対照群より 6%の低値）。15，45 及び 100 mg/kg/日群では母動物の平均体重増加量に変化は認められなかった。

アトゲパントに関連した発生毒性として，325 mg/kg/日群では，生存胎児の平均体重の減少（対照群と比較して，雌雄それぞれ，14%及び 10%の低値）が認められたが，その他同腹児又は胎児パラメータへの影響は認められなかった。15，45 及び 100 mg/kg/日群では発生毒性は認められなかった。

TK パラメータを表 2.6.6-24 に示す。

表 2.6.6-24. ウサギにアトゲパントを反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（GD 15）

Dose[a] (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (µmol/L•h)	C_{max} (µmol/L)	T_{max} (h)
15	2.06 ± 0.504	0.561 ± 0.226	2.0 ± 1.0
45	7.42 ± 0.521	1.63 ± 0.193	1.7 ± 0.33
100	28.8 ± 3.92	5.22 ± 1.04	4.0 ± 0.0
325	7.76 ± 1.80	1.31 ± 0.393	2.0 ± 0.0

a. Atogepant plasma concentration were above the LLQ in 3 samples from control animals. These values were about 0.43 to 5.8% of the mean C_{max} value of the 15 mg/kg/day dose group.

Data presented as mean ± standard error

アトゲパントの全身曝露量は，15 mg/kg/日から 100 mg/kg/日まで用量の増加に伴って増加し，100 mg/kg/日から 325 mg/kg/日まで減少した。$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の平均値は，15 から 45 mg/kg/

日の範囲ではほぼ用量比例性を示し，45 から 100 mg/kg/日の範囲では用量比を上回って増加した。325 mg/kg/日における $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の平均値は，45 mg/kg/日と同程度であった。

以上の結果から，ウサギにアトゲパントを 325 mg/kg/日の用量で投与したとき，軽度の母動物毒性及び発生毒性として，母動物の体重増加量の減少及び生存胎児体重の減少が認められた。

2.6.6.6.5 ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与毒性試験及び TK 試験

（TT#12-7070［4.2.3.5.2-3 項］，GLP 試験，2.6.7.13 項）

ウサギを用いて，GD 7 から GD 20 にアトゲパントを経口投与したときの発生毒性を評価した。また，GD 15 にアトゲパントの TK プロファイルを評価した（交尾確認日を GD 0 とする）。

各群 23 例の交配時期を合わせた妊娠雌 New Zealand White ウサギに，100% PEG 400 を溶媒として調製したアトゲパント（遊離塩基水和物）を GD 7 から GD 20 まで 30，90，130 mg/kg/日の用量で，対照群には溶媒（投与容量として 1 mL/kg）を経口投与した。各群，19 例を帝王切開し，4 例を TK 採血に用いた。

母動物毒性の評価として，死亡，身体所見，体重，摂餌量，並びに胸部及び腹部臓器の肉眼観察を行った。血漿中アトゲパント濃度は，非絶食下のアトゲパント投与群及び対照群の雌ウサギから GD 15/16 に採取した検体を用いて測定した。これらの動物は最後の検体採取後に安楽死させた。GD 28 にすべての生存個体を安楽死させ，子宮内容物を評価した。黄体数及び肉眼的に胎盤形態を評価した。発生毒性の評価として，胚 / 胎児の生存率，胎児体重，性比，並びに外表，内臓，頭部及び骨格の形態を評価した。

アトゲパント投与群では，アトゲパントに関連した早期死亡，身体所見及び肉眼的検査の変化は認められなかった。

アトゲパントに関連した変化として，130 mg/kg/日群で，GD 7 から GD 28 に，総胎児体重で調整したときの平均母体体重増加量の減少が認められた（対照群より 18%の低値）。また，130 mg/kg/日群では，GD 13 に，アトゲパントに関連した母動物の平均摂餌量の軽度の減少が認められた（対照群と比較して 19%の低値）。30 mg/kg/日群及び 90 mg/kg/日群では母動物の平均体重増加量及び摂餌量に影響は認められなかった。

胚 / 胎児の生存率，平均胎児体重，性比又は胎児の形態にアトゲパントに関連した影響は認められなかった。

TK パラメータを表 2.6.6-25 に示す。

表 2.6.6-25. ウサギにアトゲパントを反復投与したときの血漿中 TK パラメータ（GD 15）

Dose[a] (mg/kg/day)	AUC_{0-24h} (µmol/L•h)	C_{max} (µmol/L)	T_{max} (h)
30	10.7 ± 4.45	2.18 ± 0.924	1.6 ± 0.38
90[b]	16.6 ± 5.51	3.03 ± 1.01	2.3 ± 0.63
130	44.1 ± 7.79	7.97 ± 1.25	4.0 ± 0.0

a. Atogepant concentrations in plasma from all 4 control animals were above the LLQ (LLQ = 0.002 µmol/L) at 1, 2, or 3 time points on GD 15. These values were less than 1.5% of the mean C_{max} value of the low-dose group (30 mg/kg/day) on GD 15.

b. Based on the dose form assay results, the actual dose administered was about 71% of the nominal dose.

Data presented as mean ± standard error

アトゲパントの全身曝露量は，アトゲパントの用量の増加に伴って増加した。GD 15 における 30 及び 130 mg/kg/日投与群のアトゲパントの平均 AUC_{0-24h} 及び C_{max} 値は，ほぼ用量比例性を示した。

結論として，交配した雌ウサギにアトゲパントを 0，30，90，130 mg/kg/日の用量で GD 7 から GD 20 まで 1 日 1 回経口投与したとき，アトゲパントに関連した母動物毒性は，130 mg/kg/日群における母動物の平均体重増加量の減少及び平均摂餌量の減少であった。いずれのアトゲパント投与群においても発生毒性は認められなかった。

これらの結果から，母動物毒性に関する NOAEL は 90 mg/kg/日，発生毒性に関する NOAEL は 130 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.6 ラットを用いた強制経口投与による出生前及び出生後の発生に関する試験

（CGP-TX-15［4.2.3.5.3-1 項］，GLP 試験，2.6.7.14 項）

本試験の目的は，妊娠，分娩及び授乳期（GD 6 から授乳（以下「LD」）20 まで連日投与）の雌 Crl:WI（Han）ラットにおける出生児の発生並びに生存，身体発達，行動及び生殖能に及ぼすアトゲパントの毒性の可能性を検出することであった。本試験では，ICH ガイドラインにおける生殖発生過程のステージ C–F を評価した。また，母動物の乳汁中及び血漿中アトゲパント濃度を測定した。

表 2.6.6-26. ラットを用いたアトゲパントの出生前及び出生後の発生に関する試験の投与デザイン

Group No.	Test Material	Dose Level (mg/kg/day)	Dose Volume (mL/kg/day)	Dose Concentration (mg/mL)	No. of F_0 Females
					Main Study
1	Vehicle Control	0	2	0	22
2	Atogepant	15	2	7.5	22
3	Atogepant	45	2	22.5	22
4	Atogepant	125	2	62.5	22

Vehicle control: 100% PEG 400

用量は，ラットを用いた胚・胎児発生試験及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験の結果に基づいて選択した。ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験の結果から，高用量で認められた母動物の体重増加量及び摂餌量への影響が，低用量では影響しないことから，用量反応性を確立するため，中用量は高用量と低用量の間の幾何平均値を用いた。

アトゲパント及び対照は，GD 6 から LD 20 まで 1 日 1 回強制経口投与した。各動物の投与容量は，最新の体重測定値に基づいた。

F_0 世代の評価項目として，死亡，一般状態，体重，摂餌量，母動物の乳汁及び血漿中アトゲパント濃度，母動物の生殖能，特定の器官重量，並びに子宮及び卵巣の検査を含む剖検を実施した。F_1 世代の評価項目として，生存率，死亡状態，一般状態，体重，反射発達（耳介驚愕反応），視覚機能（瞳孔閉鎖及び視覚性置き直し），膣開口及び包皮分離により評価した身体発達，運動量により評価した行動発達，シンシナティ水迷路により評価した学習及び記憶，交尾及び受胎能を含む生殖能，妊娠 13 日目の卵巣及び子宮の検査，特定の器官重量並びに剖検を評価した。

125 mg/kg/日の用量まで，F_0 世代の母動物において，アトゲパントに関連した死亡は認められず，母動物毒性及び母動物の機能に対する影響も認められなかった。

F_1 世代では，125 mg/kg/日群で離乳前期間に体重減少（対照群と比較して 7% – 13%の減少）が認められ，概して離乳後期間を通して持続し（8%未満の減少），これらの出生児体重の減少は，授乳期における母動物の摂餌量の減少に部分的に関連している可能性が考えられた。しかし，この変化の程度は小さく，性発達又はその他の評価項目にアトゲパントに関連した変化は認められなかったことから，毒性変化ではないと考えられた。

125 mg/kg/日の用量まで，F_1 動物の生存率，一般状態，身体発達，反射機能発達，視覚機能，摂餌量，行動及び生殖能に，アトゲパントに関連した変化は認められなかった。

LD 14 の F_0 母動物の血漿中及び乳汁中のアトゲパント濃度は，すべてのアトゲパント用量で測定可能であった。

表 2.6.6-27. F_0 雌ラットにアトゲパントを投与したときの平均血漿中濃度（投与 2 時間後）及び乳汁中濃度（投与 2 時間 ± 20 分後） （LD 14）

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

LLOQ = Lower limit of quantitation (theoretical concentration 0.00804 µmol/L) for plasma and milk.

ULOQ = Upper limit of quantitation (theoretical concentration 8.04 µmol/L) for milk. Three milk samples (detailed below under a, b and c) were determined > ULOQ even when initially analyzed with dilution; the extrapolated values were reported for information purposes only.

a. Extrapolated value for information purposes for Animal No. 358 (45 mg/kg/day). Analyzed with a dilution factor of 2.

b. Extrapolated values for information purposes for Animal Nos. 455 and 456 (125 mg/kg/day). Analyzed with a dilution factor of 5.

c. Animal No. 457 (125 mg/kg/day) was excluded from the mean values as only plasma was collected, and no milk was collected for this animal.

d. Conversion from ng/mL to µM: concentration value in ng/mL divided by the molecular weight of atogepant anhydrate (i.e., 603.529)

N = 5 rats/group

結論として，F_0 雌ラットにアトゲパントを 15，45，125 mg/kg/日の用量で GD 6 から LD 20 まで 1 日 1 回強制経口投与したとき，忍容性は良好であり，母体毒性及び母体の機能に対する影響は認められなかった。F_1 世代では，125 mg/kg/日において離乳前期間中に体重への影響がみられ，離乳後も継続してみられたが，この変化の程度は小さく，性発達及びその他の評価項目に影響がみられなかったことから，毒性変化ではないと考えられた。これらの結果から，母動物毒性及び母動物の機能に関する NOEL，並びに F_1 世代の発生に関する NOAEL は，125 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.7 幼若ラットを用いた 2 週間反復強制経口投与毒性用量設定試験

（3101-T02-052［4.2.3.5.4-1 項］，非 GLP 試験，2.6.7.15 項）

本試験の目的は，生後日数（以下「PND」） 28 から PND 41 の幼若 Wistar Hannover［Crl:WI（Han）］ラットにアトゲパントを強制経口投与したときの忍容性を検討し，その後の幼若動物毒性試験で用いる用量を検討するために実施した。また，アトゲパントの TK プロファイルを評価した。試験デザインを表 2.6.6-28 に示す。

表 2.6.6-28.　　幼若ラットを用いた 2 週間反復強制経口投与毒性用量設定試験の試験デザイン

Group No.	Test Material	Dose Level (mg/kg/day)	Dose Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg)	No. Juvenile Animals			
					Main Study		TK Study	
					M	F	M	F
1	Control Article	0 (control)	0	10	5	5	3	3
2	AGN-241689	10	1	10	5	5	9	9
3	AGN-241689	30	3	10	5	5	9	9
4	AGN-241689	150	15	10	5	5	9	9

アトゲパントは 100% PEG 400 を溶媒として調製し，PND 28 から PND 41 に，10，30，150 mg/kg/日の用量で，対照には溶媒を強制経口投与した。

TK 群のすべての生存ラットを PND 28 又は PND 29 に安楽死させた。主群のすべてのラットを PND 42 に安楽死させた。

本試験では，評価項目として，生存率，一般状態，体重，摂餌量，生体試料分析及び TK 評価，剖検，器官重量並びに病理組織学的検査を評価した。

アトゲパントに関連した死亡は認められず，すべてのラットが計画剖検時点まで生存した。

アトゲパントに関連した一般状態の変化，平均体重，体重増加量及び摂餌量への影響は認められなかった。

アトゲパント投与に関連した肉眼的又は顕微鏡的変化，毒性学的に意義のある器官重量の変化，器官重量の変化に関連した肉眼的又は顕微鏡的所見は認められなかった。

アトゲパントの AUC_{tlast} は用量の増加に伴い増加し，10 mg/kg 及び 30 mg/kg の間では用量比を上回って増加し，30 mg/kg 及び 150 mg/kg の間では用量比を下回って増加した。血漿中アトゲパント濃度に一貫した性差は認められなかった。

以上の結果から，幼若ラットにアトゲパントを 10，30 及び 150 mg/kg/日の用量で PND 28 から PND 41 に 1 日 1 回強制経口投与したとき，忍容性は良好であった。一般状態，体重，体重増加量，摂餌量，剖検所見及び病理組織学的所見に影響は認められず，毒性学的に重要と考えられる器官重量の変化も認められなかった。

2.6.6.6.8　　幼若ラットを用いた 6 週間反復強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

（3101-T01-052［4.2.3.5.4-2 項］，GLP 試験，2.6.7.15 項）

本試験の目的は，幼若 Wistar Hannover［Crl:WI（Han）］ラットにアトゲパントを PND 28 から PND 70 に 1 日 1 回強制経口投与したときの忍容性を検討することであり，投与終了後 PND 99 までの回復期間を設けた。また，アトゲパントの TK プロファイルを評価した。

試験デザインを表 2.6.6-29 及び表 2.6.6-30 に示す。

表 2.6.6-29. 幼若ラットを用いた 6 週間反復強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験の試験デザイン

Group No.	Test Material	Dose Level (mg/kg/day)	Dose Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg)[a]
1	Control Article	0 (control)	0	10
2	AGN-241689	10	1	10
3	AGN-241689	30	3	10
4	AGN-241689	200	20	10

[a] Based on the most recent body weight measurement

表 2.6.6-30. 幼若ラットを用いた 6 週間反復強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験の群構成

Group No.	No. animals							
	Main Study (Subset 1a)[a]		Main Study (Subset 1b)[b,c,d]		Recovery Study (Subset 2a)[a,e]		Recovery Study (Subset 2b)[b,c,e]	
	M	F	M	F	M	F	M	F
1	10	10	10	10	10	10	10	10
2	10	10	10	10	10	10	10	10
3	10	10	10	10	10	10	10	10
4	10	10	10	10	10	10	10	10

a. Rats were assigned to neurohistopathology.
b. Rats were assigned to clinical pathology and standard histopathology.
c. Rats were assigned to undergo bone assessment (right femur).
d. Rats were assigned to undergo ex vivo bone density evaluation (pQCT).
e. Recovery subsets received blood collected from 3 rats/sex/group for toxicokinetic analysis

本試験では，評価項目として，生存率，一般状態，体重，摂餌量，性成熟，行動評価（運動量，聴覚性驚愕反応及び Morris 水迷路試験），臨床検査（血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学的検査及び尿検査），TK パラメータ，剖検，器官重量，骨評価，神経組織学的検査，神経病理組織学的検査，並びに組織学的検査及び病理組織学的検査を評価した。

いずれの用量でもアトゲパントに関連した死亡は認められなかった。PND 29 から PND 59 に，0（対照），10 及び 30 mg/kg/日群において，それぞれ 2 例（雄 1 例及び雌 1 例），1 例（雄）及び 2 例（雄）の死亡発見が認められた。また，10 mg/kg/日群の雄 1 例を PND 64 に重度の体重減少により安楽死させた。これらの死亡は用量依存性がなく，強制経口投与の過誤によるものであったことから，アトゲパントと関連なしと判断された。その他の動物はすべて計画剖検時点まで生存した。

いずれの用量においても，アトゲパントに関連した平均体重，平均体重増加量，平均摂餌量及び性成熟に対する影響は認められなかった。

行動評価（運動量，聴覚性驚愕馴化，Morris 水迷路試験）にアトゲパントに関連した影響は認められなかった。

アトゲパントに関連した臨床検査における変化は，PND 71 に 10 mg/kg/日以上の雌及び 30 mg/kg/日以上の雄における ALT 活性の用量依存的な増加，並びに 200 mg/kg/日の雌におけるγ–グルタミルトランスフェラーゼ活性及び総ビリルビンの増加であった。また，200 mg/kg/日群の雌では，PND 71 に尿中ビリルビン陽性頻度が増加した。200 mg/kg/日群の雌で PND 71 に肝酵素活性（ALT 及びγ–グルタミルトランスフェラーゼ）及び尿中ビリルビンの増加を伴う総ビリルビン濃度の増加が認められたことから，雌で肝胆道系への影響が示唆されたが，これらの変化に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

4 週間の回復期間にこれらの変化はいずれも認められなくなったことから，完全に回復したと判断された。

アトゲパント投与に伴う肉眼的及び顕微鏡的所見並びに器官重量の変化は認められなかった。末梢骨定量的コンピュータ断層撮影法（以下「qCT」）で評価したところ，雄のみで大腿骨遠位骨幹端及び大腿骨骨幹の骨サイズ及び / 又は骨量に用量依存的ではないわずかな変化が認められたものの，大腿骨長への影響は認められなかった。これらの所見は毒性ではないと考えられ，雄の最終体重への影響はわずかであった。

アトゲパントに関連した肉眼的脳病変，肉眼的脳検査，脳重量，病理組織学的検査及び脳形態測定に変化は認められなかった。

C_{max} は，30 mg/kg 群の雄では投与後 1 時間で認められたことを除き，投与後 2 時間に認められた。PND 70 のアトゲパントの全身曝露量は用量とともに増加し，雌雄合算 $AUC_{0\text{-}24h}$ は 10 mg/kg/日から 200 mg/kg/日の範囲で用量にほぼ比例して増加した。30 mg/kg/日で認められたばらつきにより用量間の評価が交絡する可能性があるため，用量比の評価の解釈には注意が必要であった。ばらつきを考慮すると，用量群間で曝露量に明らかな性差は認められなかった。

以上の結果から，アトゲパントを 10，30，200 mg/kg/日の用量で PND 28 から PND 70 まで 1 日 1 回強制経口投与したとき，いずれの用量でも死亡，一般状態の変化はみられず，体重，体重増加量，摂餌量，性成熟，剖検，器官重量，病理組織学的検査，神経病理組織学的検査及び大腿骨長への影響も認められなかった。体重減少による二次的変化と考えられる雄の骨密度の変化及び投与期間中の行動評価（自発運動量及び Morris 水迷路）の変化が認められたが，回復期間中に完全に回復し，毒性ではないと考えられた。PND 71 に 200 mg/kg/日群の雌で認められた肝酵素の増加及び尿中ビリルビンの増加は完全に回復することが認められ，これらの変化に関連する病理組織学的所見は認められなかった。以上の結果から，雌雄ともに NOAEL は 200 mg/kg/日と判断された（雄と雌の C_{max} はそれぞれ，11600 ng/mL 及び 15000 ng/mL，雄と雌の $AUC_{0\text{-}24h}$ は，それぞれ，77700 h•ng/mL 及び 120000 h•ng/mL であった）。

2.6.6.7 局所刺激性試験

現在までに試験は実施されていない。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 有色雌ラットを用いたアトゲパントの 3 日間（強制）経口投与による光毒性と生体分析評価

（TT#11-9008［4.2.3.7.7-1 項］，GLP 試験，2.6.7.17 項）

本試験の目的は，Crl:LE（Long–Evans）有色雌ラットにアトゲパントを 3 日間連続経口（強制経口）投与し，太陽光を模したキセノンランプを用いた光曝露により惹起される光毒性の可能性を評価することであった。ラットを用いた 14 日間反復投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）の結果に基づいて用量を設定し，高用量は一過性の流涎が予想される用量であった。

試験デザインを表 2.6.6-31 に示す。

表 2.6.6-31. 有色雌ラットを用いたアトゲパントの 3 日間（強制）経口投与による光毒性と生体分析評価の試験デザイン

Group Number	Number of Animals	Test Material	Dosage Level (mg/kg/day)	Concentration (mg/mL)	Dosage Volume (mL/kg)	UVR Exposure	
						Instrumental UVR Dosage (MED)[a]	Interval Between Formulation Administration and UVR Exposure (Minutes)[b]
1	5 + 3[c]	PEG 400 (Control Article)	0	0	2	0.5	90 ± 10
2	5 + 3[c]	Atogepant	10	5	2	0.5	90 ± 10
3	5 + 3[c]	Atogepant	40	20	2	0.5	90 ± 10

a. Minimal Erythema Dose is a UVR dose considered adequate to elicit a barely perceptible response in the skin.
b. The timing of the start of the UVR exposure was based on the median dosing time for each group.
c. Rats were assigned to the bioanalysis phase. These rats were not anesthetized or exposed to UVR.

各群 5 例の Crl:LE（Long–Evans）有色雌ラットを光毒性用の 3 用量群に無作為に割り当てた。更に，各群 3 例の雌ラットを追加し，生体試料分析に用いた。アトゲパントを 100% PEG 400 を溶媒として調製し，10，40 mg/kg/日の用量で，対照（0 mg/kg）は溶媒を，それぞれ Day 1 から Day 3 まで 1 日 1 回強制経口投与した。投与容量は 2 mL/kg とし，投与前に測定された個々の体重に基づき，毎日調整した。

紫外線照射（以下「UVR」）曝露前に，光毒性相のラットをケタミン / キシラジンの筋肉内注射による軽麻酔下で，プラスチックトレー上に置いた。眼を皮膚部位と同程度の UVR 強度に曝露させるため，各ラットの頭部を上げ，眼を皮膚部位と同程度の平面に置いた。照射時にラットを UVR 光源から 1.2 m のところに置き，最小紅斑量（以下「MED」）の 0.5 倍に相当する UVR 照射線量を 30 ± 5 分間ラットに照射した。

評価項目として，死亡，一般状態，皮膚反応，体重，眼科学的検査，生体試料分析及び眼の病理組織学的検査を行った。調製したすべての投与液は目標濃度の 90.0%–110.0%の範囲内であった。分析の結果，対照検体中にアトゲパントは検出されなかった。

すべてのラットが計画剖検時点まで生存した。

Crl:LE（Long-Evans）有色雌ラットにアトゲパントを 10，40 mg/kg/日の用量で 3 日間連日投与し，最終投与から太陽光を模した UVR を単回照射したとき，光毒性を示す皮膚反応は認められなかった。

アトゲパントに関連した一般状態の変化及び体重への影響は認められなかった。

アトゲパント濃度はすべての対照群で LLQ であり，アトゲパント投与群では採取した検体で血漿中アトゲパント濃度が用量依存的に定量可能であった。

評価したラットにおいて，アトゲパントに関連した眼及び皮膚に肉眼所見及び病理組織学的所見は認められなかった。

以上の結果から，アトゲパントを 10，40 mg/kg/日の用量で 3 日間（強制）経口投与し，最終投与後に太陽光を模した UVR を単回曝露させたとき，光毒性を示す皮膚反応又は眼所見は認められなかった。アトゲパントに関連した眼及び皮膚の変化が認められなかったことから，本試験の NOAEL は 40 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.8.2 DILIsym 評価

（CGP-TX-01［4.2.3.7.3-1 項］，非 GLP 試験，2.6.7.17 項）

DILIsym ソフトウェアを用いて，他の先行する CGRP 受容体拮抗薬である telcagepant 及び MK-3207 とアトゲパントを比較した。In vitro 試験を実施して，各化合物が肝毒性の 3 つの重要な機序，すなわち胆汁酸トランスポーター阻害，ミトコンドリア機能障害及び酸化ストレス（又は活性酸素種）生成を介して肝毒性を引き起こす可能性を評価し，その結果を DILIsym ソフトウェア内でパラメータ化した。DILIsym 内で 3 化合物すべての生理学的薬物速度論（以下「PBPK」）モデルを構築し，臨床 PK データと良好な相関を示した。Telcagepant 及び MK-3207 については，過去の臨床試験で使用した用量及び投与頻度でシミュレーションした。アトゲパントについては，最大 180 mg QD 及び 1 日 2 回（以下「BID」）で 12 週間投与など，様々な臨床的に意義のある用量及び / 又は治療用量を上回る用量でシミュレーションした。模擬集団（SimPops™）を用いて化合物の評価も行い，3 化合物の結果を比較した。

In vitro アッセイでは，telcagepant 及び MK-3207 の 2 つの先行分子について，ミトコンドリア電子伝達鎖（以下「ETC」）阻害，胆汁酸トランスポーター阻害及び酸化ストレスの毒性経路シグナルが示された。MK-3207 に対する HepaRG スフェロイド系におけるグルタチオン枯渇は明

らかではなく，反応性代謝物も同様に寄与している可能性が示唆された。Telcagepant は 336 時間後にグルタチオンを有意に枯渇させたことから，高濃度での反応性代謝物の関与の可能性が示唆された。In vitro での機序データを種々のシミュレーションにより予測される健康被験者における肝臓での化合物曝露量と併合すると，DILIsym は telcagepant 及び MK-3207 で観察された臨床肝毒性を再現したが，MK-3207 の ALT 上昇のタイミングは臨床で観察されたものとやや異なっていた。これは，一部の臨床患者で遅発性の ALT 上昇を引き起こす MK-3207 の肝毒性への免疫的な要素の結果である可能性があり，DILIsym 内でモデル化することはできない。ミトコンドリア ETC 阻害と胆汁酸トランスポーター阻害の組み合わせが，telcagepant 及び MK-3207 モデル肝毒性の両方に関与することが示された。反応性代謝物経路フラックスは，いずれの化合物についても，in vivo でグルタチオンを有意に枯渇させるには十分でないと予測された。

In vitro ミトコンドリア呼吸アッセイでは，アトゲパントは 24 時間のインキュベーション後に用量依存的に HepG2 酸素消費速度を阻害することが示唆された（ただし，1 時間のインキュベーション後は阻害しない）。この不一致は，低濃度のアトゲパントの細胞への明らかに遅い取り込みによると考えられる。HepG2 細胞の 1 時間又は 24 時間のインキュベーション後，酸化ストレスを示す証拠はなかった。HepaRG スフェロイドにおけるグルタチオン枯渇は不明瞭であった。ベシクル及び細胞を用いたトランスポーター阻害アッセイにおいて，アトゲパントは BSEP 及び NTCP を軽度に阻害したが，MRP3 及び MRP4 は阻害しなかった。また，Ki 及び阻害様式に関する追加評価からアトゲパントの BSEP 阻害様式は混合型（非競合的及び競合的阻害）である可能性が示された。In vitro で予想される肝毒性作用を相乗的に引き起こすためには，ミトコンドリア電子伝達鎖阻害及び胆汁酸蓄積が同時に活性化する必要があると考えられた。シミュレーションでは，いずれの機序も単独では肝毒性を引き起こすには不十分であった。アトゲパントの臨床予定用量である 60 mg，QD の 3 倍に相当する 90 mg，BID までの用量で安全であると予測された。

2.6.6.8.3 Sprague Dawley ラットを用いたアトゲパントの身体依存性試験：アトゲパントの 28 日間投与ラットにおける退薬

（CGP-PH-07［4.2.3.7.4-1 項］，GLP 試験，2.6.7.17 項）

本試験では，雄 Sprague Dawley ラットに 2 用量のアトゲパント（10，30 mg/kg）又は陽性対照としてモルヒネ（30 mg/kg）を 28 日間，BID で反復経口投与し，行動，身体及び生理学的徴候を評価した。更に，7 日間の休薬期間に上記の徴候を評価し，休薬による身体依存の有無を検討した。

アトゲパント（10，30 mg/kg，BID）の経口投与により，投与期間中にわずかな行動的及び身体所見を示した。例として，アトゲパント（30 mg/kg，BID）を 28 日間反復投与したとき，投与期間中に体重及び摂餌量が散発的に減少した。アトゲパント投与期間中の 1 日当たりの摂水量及び体温にほとんど又は全く影響を及ぼさなかった。低用量のアトゲパント（10 mg/kg，BID）を経口投与したとき，行動抑制及び自発運動の減少がみられたが，その変化は Week 1 でのみ認

められた。本試験の高用量（30 mg/kg，BID）における Day 28 の血漿中アトゲパント濃度の C_{max} 及び AUC は，ヒトでの最高用量である 60 mg を投与したときのそれぞれ約 4.7 倍及び 8.6 倍であった。

退薬期の間，アトゲパント（10 及び 30 mg/kg，BID）を投与群における体重，摂餌量，摂水量及び体温は，対照群と差は認められなかった。アトゲパント投与中止後の休薬期間中に新たな行動又は身体所見は認められなかった。一方，陽性対照のモルヒネ（30 mg/kg，BID）投与群では，投与期間中に明らかな行動的及び身体所見を示した。体重及び摂餌量の有意な変化が Week 1 に認められたが，これらの変化に対する耐性が Week 2 以降に発現した。モルヒネ投与中止後の休薬期間中に，体重と摂水量の更なる減少をもたらした。

以上の結果は，ヒトの臨床用量（60 mg）と比較して有意に高い血漿中曝露量を示す用量（30 mg/kg，BID）のアトゲパントを雄 Sprague Dawley ラットに 28 日間反復経口投与したとき，身体依存性がないことを示していた。

2.6.6.8.4 ラットを用いて静脈内投与したときのアトゲパントの乱用の可能性の評価及びヘロイン自己投与訓練ラットを用いた強化効果の評価

（CGP-PH-08［4.2.3.7.4-2 項］，GLP 試験，2.6.7.17 項）

本試験は，ラット自己投与モデルを用いてアトゲパントの強化効果を評価するために実施した。軽度に摂餌制限した雄 Sprague Dawley ラットに，最初に固定比率（以下「FR」）3 の強化スケジュールを用いて食餌報酬（3 回のレバー押しにより 1 回食餌報酬を与えた）によるレバー押しの訓練を行った。この課題が可能となったラットに頸静脈カテーテルを外科的に留置し，FR5 の強化スケジュールで低用量ヘロイン（0.015 mg/kg/回，静脈内（以下「IV」））を自己投与するよう訓練した。生理食塩液（0.5 mL/kg/回，IV）を本モデルの非強化陰性対照とした。

ヘロイン（0.015 mg/kg/回，IV）は本モデルにおいて一貫して高レベルの自己投与を維持した（18.2 ± 0.7 回 / セッション［最後の 3 回の試験セッションの平均値］，n=19）のに対し，生理食塩液（IV）は低い自己投与回数であった（4.7 ± 0.3 回 / セッション，n=19）。ラットのヘロインに対する反応は，生理食塩液に対する反応より有意に大きかった（$p < 0.001$）。

各用量のアトゲパント（0.003，0.01，0.03 及び 0.1 mg/kg/回）の平均自己投与回数は，それぞれ，5.8 ± 1.0，5.6 ± 1.2，5.0 ± 1.4，6.8 ± 0.8 回 / セッションであった（n=7–9）。アトゲパントはすべての用量で生理食塩液と比較して有意に高い自己投与回数を維持しなかった。また，すべての用量でアトゲパント投与でのセッションあたりの投与回数は，強化効果獲得期間中のヘロイン投与回数（18.2 ± 0.7 回 / セッション，n=19）よりも有意に少なかった（すべての投与用量で $p < 0.001$）。

ラットにおけるアトゲパントの累積摂取量は，投与単位の増加に伴って増加し，静脈内投与単位である 0.003，0.01，0.03，0.1 mg/kg/回で，それぞれ 0.019 ± 0.003，0.061 ± 0.012，0.161 ± 0.035，0.736 ± 0.071 mg/kg であった。

本試験で評価した投与用量では，アトゲパントをヒトに 10 mg を投与したときの C_{max} の 0.38 – 7.9 倍，また，ヒトに 60 mg を投与したときの C_{max} の 0.03 – 0.7 倍の累積血漿中濃度が得

られる用量であった。いずれの場合も，臨床的に意義のある用量におけるヒト C_{max} 値を上回る又は下回る血漿中薬物濃度が得られる用量でアトゲパントの強化効果を評価しており，これは FDA/CDER guidance （2017）[14] に準じていた。要約すると，ヘロイン自己投与訓練ラットを用いて 33 倍の用量範囲で 4 用量のアトゲパントの強化効果の可能性を検討した。いずれの用量のアトゲパントもラットで正の強化効果として作用しなかったことから，ヒトにおいてアトゲパントは乱用傾向を示す可能性は低いと考えられた。

2.6.6.8.5 エピマー不純物の安全性確認

毒性試験で使用したロット中にエピマーが最大 0.64%存在した。アトゲパントの第 II/III 相臨床試験で検討したヒトの最高用量である 60 mg，BID におけるエピマーの推定 1 日総摂取量（以下「TDI」）は最大で 768 µg/日であった。このロットは GLP 下で実施した，サルを用いた 3 ヵ月間及び 9 ヵ月間反復投与試験，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験，並びにサルを用いた反復投与心血管系テレメトリー試験で使用された。DEREK 及び Sarah（Lhasa Ltd）を用いたエピマーの in-silico 評価により，変異原性に関する構造警告はないことが確認された。

サルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験の結果から，種特異的な体表面積換算係数を用いて NOAEL をヒト等価用量（以下「HED」）に換算すると，安全性が確認されているエピマー不純物量を表 2.6.6-32 のように算出することができる。

表 2.6.6-32. 毒性試験で評価されたエピマー不純物レベルのまとめ

Batch Number	L-004880174-008A-018 L-004880174-008A-019
Study Number	TT# 13-1074
Species	Monkey
Duration	9 months
NO(A)EL (mg/kg)	300
K_m	0.32
HED (mg/kg)[b]	97
Highest Human Dose of Epimer Impurity at 60 mg BID (mg/kg)	0.614
Amount of Epimer Impurity (RRT 0.98) Qualified (mg/day)[a]	36.9
Multiples of Human Exposure Achieved in 9-Month Monkey Study	60x

a. Amount of impurity qualified = HED of NOAEL (mg/kg/day) x average human body weight (60 kg) x % impurity.
b. Conversion of animal dose at NOAEL to HED via HED conversion factor outlined in (FDA Guidance 2005). [13]

要約すると，エピマー不純物は安全性確認の必要な閾値を超えていたが，変異原性の可能性に関する in silico スクリーニング及び反復投与毒性試験において，ヒトにアトゲパントを 120 mg/日で投与したときに予想される最高濃度を上回る濃度で安全性が確認されている。

2.6.6.9 考察及び結論

アトゲパントの臨床試験を実施するにあたり，ICH M3（R2）ガイドライン [2] に準拠した非臨床安全性試験を実施した。一連の遺伝毒性試験，マウス，ラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験（マウスでは最長 3 ヵ月間，ラットでは最長 6 ヵ月間，サルでは 9 ヵ月間），ラット及びウサギを用いた発生毒性試験，ラットを用いた幼若動物毒性試験，光毒性試験及び 2 年間がん原性試験を実施し，アトゲパントの毒性及び TK プロファイルを評価した。

変異原性，DNA 鎖切断及び / 又は染色体異常を検出するために実施した in vitro 試験では 5000 µg/plate 又は 200 µmol/L まで，in vivo ラット小核誘発試験では 250 mg/kg/日までの用量でアトゲパントを 14 日間投与したが，変異原性及び遺伝毒性は認められなかった。

アトゲパントを 40 mg/kg/日までの用量で 3 日間投与し，単回紫外線照射した光毒性試験の結果，光毒性を示唆する皮膚反応及び眼科所見は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験，ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施し，投与可能な最大用量又は最大耐量まで，奇形，受胎能所見，母動物の生殖能への影響及び出生児の性的発達への影響は認められなかった。ラットにおいて出生児の体重減少及び骨格異常の増加からなる発生毒性が，母動物に毒性がみられる用量でのみ認められた。確認された母動物毒性は，一般毒性試験の結果と一致していた。幼若ラットを用いた毒性試験では，検討した最高用量まで毒性変化は認められなかった。

ラット及びマウスを用いたがん原性試験では，いずれの用量でも腫瘍性変化は認められなかった。雄マウスに 75 mg/kg/日の用量及び雌マウスに 160 mg/kg/日の用量まで連日経口投与したとき，がん原性は認められなかった。ラットでは，多重性を調整した後，雌（最高用量 200 mg/kg/日）及び雄（最高用量 100 mg/kg/日）のいずれにおいても腫瘍発生率に統計学的に有意な増加又は減少傾向は認められなかった。アトゲパントに関連した非腫瘍性変化として，小腸上皮の空胞化の用量依存的な増加が，雌雄ラットの全用量及び雌雄マウスの高用量群の早期安楽死例で認められた。

マウス（最高 100 mg/kg/日を 3 ヵ月間），ラット（最大 100 mg/kg/日を 6 ヵ月間，200 mg/kg/日を 3 ヵ月間）及びサル（最高 300 mg/kg/日を 9 ヵ月間）を用いた in vivo 毒性試験では，アトゲパントに関連した死亡は認められなかった。げっ歯類で認められた所見は，おおむね投与後の流涎，体重増加量の減少，及び小腸又は上皮小体の上皮空胞化であった。ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験では，200 mg/kg/日で体重増加量の減少（雄で 16%の減少）及び上皮小体の空胞化の増加が認められた。小腸上皮の空胞化は 20 及び 200 mg/kg/日で主に空腸にみられ，絨毛先端に限定されており，上皮細胞の変性又は壊死を伴わなかった。ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験では，2 週間反復投与毒性試験と比較して所見の重症度の悪化は認められず，1 ヵ月間の回復期間後に完全に回復した。これは，空胞化が高度に分化した表面上皮のみに認められ，ラットの小腸細胞がターンオーバーにより 3–5 日以内に置き換えられるという事実と一致しており，また，6 ヵ月間反復投与後に陰窩の過形成がみられなかったことから，空胞化がみ

られたラットで細胞のターンオーバーに影響しないことが更に裏付けられた。したがって，これは毒性学的意義の低い変化であり，毒性変化ではないと考えられた。また，これらの所見はサルでは認められなかった。ラットにおける 6 ヵ月間反復投与の無毒性量は 100 mg/kg/日であり，そのときの $AUC_{0\text{-}24h}$ は 192.5 µmol/L•h であった。これはヒトにおいて 60 mg QD 投与時の推定臨床曝露量である約 5.75 µmol/L•h の約 33 倍であった。

サルに 4，15 及び 150 mg/kg/日の用量で 3 ヵ月間反復投与したとき，アトゲパントに関連した剖検前の変化，剖検所見及び組織形態学的所見は認められなかった。追加実施したサルを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験で用いた 300 mg/kg/日の用量は，片頭痛予防の臨床目標用量の 50 倍の曝露が得られるように設定した。300 mg/kg/日で雄の 1/3 例で精巣及び精巣上体の白膜動脈にごく軽度の限局性動脈炎症及び動脈中膜肥厚が認められた。この雄 1 例における所見の特徴は，回復性のある変化と一致していた。血管損傷の所見が認められたこの雄サルは，Week 13 に最も高い曝露量を示した。本試験（300 mg/kg/日）における Day 1 の平均曝露量（AUC = 336 µmol/L•h）は，150 mg/kg 投与時の曝露量（206 µmol/L•h）よりも高かったが，試験終了時の平均曝露量は 300 mg/kg（110 µmol/L•h，血管損傷あり）と 150 mg/kg/日（109 µmol/L•h，血管損傷なし）と同程度であった。雌雄各 4 例のサルに 300 mg/kg/日までの用量で投与した 9 ヵ月間反復投与毒性試験では，アトゲパントに関連した剖検前の変化，剖検所見及び組織形態学的所見は認められず（血管の変化は再現されなかった），NOEL である 300 mg/kg/日投与したとき，Week 39 の平均曝露量（AUC）は 70.7 µmol/L•h であった。これは，ヒトで 60 mg QD 投与後に予想される臨床曝露量約 5.75 µmol/L•h の約 12 倍の安全域であった。

CGRP 受容体に対するアトゲパントの in vitro 親和性には種差があり，ラット（Ki：0.7 nmol/L），マウス（Ki：0.13 nmol/L）及びウサギ（Ki：2.1 nmol/L）の親和性は，サル（Ki：0.009 nmol/L）及びヒト（Ki：0.015 nmol/L）よりも低かった。しかし，ラット及びウサギを用いた試験では，CIDV アッセイの結果から，薬理学的に意味のある血漿中濃度が得られていると考えられた。マウスを用いた CIDV アッセイの成績は得られていないが，ラットとマウスの CGRP 受容体親和性は同程度であることを考慮すると，マウスを用いた安全性試験で薬理学的に意義のある曝露量に達していたと考えられた。サルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験で得られた高用量（300 mg/kg/日）における曝露量の C_{max}（Day 1）は，サル CIDV アッセイにおける EC_{50} 値（1 nmol/L）を 1 万倍超上回った。したがって，ラット，マウス，ウサギ及びサルを用いた試験において，on-target 毒性及び off-target 毒性のいずれも適切に毒性評価がされていると考えられた。

アトゲパント及び臨床での肝毒性のために開発中止された 2 種類の CGRP 受容体拮抗薬（telcagepant 及び MK-3207）について，既知の肝毒性機序に関連する in vitro 試験を実施した。これらの結果を，各化合物の予定臨床用量，タンパク共有結合及び PBPK モデルとともに DILIsym モデルを用いてパラメータ化した。DILIsym モデリングの結果から，アトゲパントが臨床的に意味のある基準値上限の 3 倍を超える ALT 上昇を誘発するリスクは，比較した 2 種の CGRP 受容体拮抗薬と比較して有意に低いことが示唆された。

ラットを用いてアトゲパントの身体依存性，強化効果及び退薬症状を評価した結果，げっ歯類で乱用傾向は認められなかった。

毒性試験で使用したロットのアトゲパント原薬及び製剤中に不純物が認められた。エピマー不純物は，サルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験で認められた不純物レベル及び in silico による潜在的な遺伝毒性の解析に基づき，安全性が確認された。

結論として，これまでに実施した毒性試験では，60 mg QD 投与後の予想最大臨床曝露量である約 4.4 µmol/L•h を上回る安全域が示されている（表 2.6.6-33）。ラットを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験における NOAEL の 100 mg/kg/日（平均 AUC = 192.5 µmol/L•h）は，曝露量比で約 33 倍であった。サルに 9 ヵ月間投与したときの NOAEL は 300 mg/kg/日（平均 AUC = 70.7 µmol/L•h）であり，この用量での安全域は 12 倍である。上述のように，ラットを用いた 6 ヵ月間試験の高用量（100 mg/kg/日）で認められた変化は，軽度の体重増加量の減少及び空腸の上皮空胞化のみであり，サルではいずれの曝露量でも認められなかった。小腸上皮の空胞化は休薬後に回復した。サルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験では毒性所見は認められなかった。アトゲパントの催奇形性及び受胎能への影響，遺伝毒性及びがん原性，光毒性は認められなかった。In vitro 及び DILIsym を用いたモデリングの結果から，アトゲパントは比較した 2 種の CGRP 受容体拮抗薬に比べヒトで肝毒性を誘発するリスクが有意に低いことが示唆された。以上の結果から，評価した非臨床毒性プロファイルは，アトゲパントの成人の片頭痛予防を対象とした臨床開発を支持するものであった。

表 2.6.6-33. 実施した主要な毒性試験における曝露量とその安全域のまとめ

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

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

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

2.6.6.10 参考文献

1. Hargreaves RJ, Shepheard SL. Pathophysiology of migraine--new insights. Can J Neurol Sci. 1999;26 Suppl 3:S12-9.
2. ICH M3 (R2) 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス
3. Yallampalli C, Chauhan M, Endsley J and Sathishkumar K. Calcitonin Gene Related Family Peptides: Importance in Normal Placental and Fetal Development. Part of the Advances in Experimental Medicine and Biology Book Series (2014;814:229 –240). Editors: Zhang, Lubo; Ducsay, Charles A.
4. Dong YL, Vegiraju S, Chauhan M, Gangula PR, Hankins GD, Goodrum L, et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide in control of human fetoplacental vascular tone. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;286:H230–239.
5. Tsatsaris V, Tarrade A, Merviel P, Garel JM, Segond N, Jullienne A, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and CGRP receptor expression at the human implantation site. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4383–4390.
6. Dong YL, Vegiraju S, Gangula PR, Kondapaka SB, Wimalawansa SJ, Yallampalli C. Expression and regulation of calcitonin gene-related peptide receptor in rat placentas. Biol Reprod. 2002;67:1321–1326.
7. Yallampalli C, Gangula PRR, Kondapaka S, Fang Li, and Wimalawansa S. Regulation of Calcitonin Gene-Related Peptide Receptors in the Rat Uterus During Pregnancy and Labor and by Progesterone. Biol of Reprod. 1999:61:1023–1030.
8. Gangula PR, Dong YL, Wimalawansa SJ, Yallampalli C. Infusion of pregnant rats with calcitonin gene related peptide (CGRP)(8-37), a CGRP receptor antagonist, increases blood pressure and fetal mortality and decreases fetal growth. Biol Reprod. 2002;67:624–629.
9. Havemann D, Balakrishnan M, Borahay M, Theiler R, Jennings K, Endsley J, et al. Intermedin/adrenomedullin 2 is associated with implantation and placentation via trophoblast invasion in human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:695–703.
10. Marinoni E, Di IR, Lucchini C, Di NT, Letizia C, Cosmi EV. Adrenomedullin and nitric oxide synthase at the maternal-decidual interface in early spontaneous abortion. J Reprod Med. 2004;49:153–161.
11. Senna, AA, Zedan, M, Gamal, E, El-Salam, A, El-Mashad, A.I. Study of plasma adrenomedullin level in normal pregnancy and preclampsia. Medscape J. Med. 2008;10:29.
12. Neervannan, S. Preclinical formulations for discovery and toxicology: physicochemical challenges. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2006 2(5):715-731.

13. United States Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Jul 2005.

14. FDA/CBER guidance（2017） General Principles for Evaluating the Abuse Deterrence of Generic Solid Oral Opioid Drug Products Guidance for Industry

2.6.7 毒性試験概要表

目次

2.6.7 毒性試験概要表 1
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 5
2.6.7.2 トキシコキネティクスートキシコキネティクス試験の一覧表 11
2.6.7.3 トキシコキネティクスートキシコキネティクス試験成績の一覧 14
2.6.7.3.1 トキシコキネティクスートキシコキネティクス試験成績の一覧（C_{max}） 14
2.6.7.3.2 トキシコキネティクスートキシコキネティクス試験成績の一覧（AUC） 19
2.6.7.4 毒性試験ー被験物質一覧 24
2.6.7.5 単回投与毒性試験 27
2.6.7.6 反復投与毒性試験ー重要な試験以外の試験 28
2.6.7.6.1 反復投与毒性試験ー重要な試験以外の試験ー報告書の題名：Exploratory 7-Day Tolerability Study in Male Rats (Report TT #11-2532) 28
2.6.7.6.2 反復投与毒性試験ー重要な試験以外の試験ー報告書の題名：Exploratory One-Month Oral Toxicity Study in Male Rats (Report TT #11-2525) 29
2.6.7.7 反復投与毒性試験 30
2.6.7.7.1 反復投与毒性試験ー報告書の題名：Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats with Micronucleus and Functional Observational Battery Assays (FOB) (Report TT #11-1106) 30
2.6.7.7.2 反復投与毒性試験ー報告書の題名：Three-Month Oral Toxicity Study in Rats (Report TT #11-1117) 34
2.6.7.7.3 反復投与毒性試験ー報告書の題名：A 6-Month Repeat Dose Oral Toxicity Study in Wistar Han Rats with a 1-Month Recovery Period (Report CGP-TX-02) 37
2.6.7.7.4 反復投与毒性試験ー報告書の題名：Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys (Report TT #11-1107) 43
2.6.7.7.5 反復投与毒性試験ー報告書の題名：Three-Month Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys (Report TT #11-1118) 45
2.6.7.7.6 反復投与毒性試験ー報告書の題名：Three-Month Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys (Report TT #12-1164) 47
2.6.7.7.7 反復投与毒性試験ー報告書の題名：Nine-Month Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys with a Three-Month Interim Necropsy (Report TT #13-1074) 50

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 53
2.6.7.8.1 *In Vitro* 遺伝毒性試験－Ames Assay 53
2.6.7.8.1.1 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書の題名：Exploratory Microbial Mutagenesis Assay (Report TT #11-8063) 53
2.6.7.8.1.2 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書の題名：Microbial Mutagenesis Assay (Report TT #11-8110) 56
2.6.7.8.2 *In Vitro* 遺伝毒性試験－報告書の題名：マウスリンフォーマアッセイ 59
2.6.7.8.3 *In Vitro* 遺伝毒性試験－報告書の題名：染色体異常試験 60
2.6.7.8.3.1 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書の題名：Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells (Report TT #11-8565) 60
2.6.7.8.3.2 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書の題名：Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells (Report TT #11-8569) 64
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 70
2.6.7.9.1 *In Vivo* 遺伝毒性試験－報告書の題名：不定期 DNA 合成試験 70
2.6.7.9.2 *In Vivo* 遺伝毒性試験－報告書の題名：小核試験 71
2.6.7.10 がん原性試験 72
2.6.7.10.1 がん原性試験－報告書の題名：One-Month Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in rasH2 Wild-Type Mice (Hybrid) (Report TT #11-6037) 72
2.6.7.10.2 がん原性試験－報告書の題名：Three-Month Oral Range-Finding Study in Mice (Report TT #11-1169) 74
2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書の題名：AGN-241689: A 2-Year Carcinogenicity Study by Oral Gavage in the Mouse (Report CGP-TX-05) 76
2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書の題名：AGN-241689: A 2-Year Carcinogenicity Study by Oral Gavage in the Wistar Han Rat (Report CGP-TX-06) 125
2.6.7.11 生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験 171
2.6.7.11.1 生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験－報告書の題名：Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats (Report TT #12-7061) 171
2.6.7.11.2 生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験－報告書の題名：Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits (Report TT #12-7071) 173

2.6.7.12 生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験－報告書の題名：Oral Fertility Study in Female and Male Rats (Report TT #12-7380) 175
2.6.7.13 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験 179
2.6.7.13.1 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験－報告書の題名：Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats (Report TT #12-7060) 179
2.6.7.13.2 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験－報告書の題名：Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits (Report TT #12-7070) 183
2.6.7.14 生殖発生毒性試験－出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験－報告書の題名：AGN-241689: Pre and Postnatal Developmental Study in Wistar Hannover Rats by Oral Gavage (Report CGP-TX-15) 187
2.6.7.15 新生児を用いた試験 196
2.6.7.15.1 新生児を用いた試験－報告書の題名：AGN-241689: An Oral (Gavage) Two-Week Dose-Range Finding Toxicity Study in Juvenile Rats (Report 3101-T02-052) 196
2.6.7.15.2 新生児を用いた試験－報告書の題名：AGN-241689: A GLP Oral (Gavage) 6-Week Study of Juvenile Rat Toxicity with a 4-week Recovery Period (Report 3101-T01-052) 199
2.6.7.16 局所刺激性試験 204
2.6.7.17 その他の毒性試験 205
2.6.7.17.1 その他の毒性試験－メカニズム試験－報告書の題名：Predicting the Hepatotoxic Potential of Atogepant (and Telcagepant and MK-3207) with the DILIsym® Software Platform (Report CGP-TX-01) 205
2.6.7.17.2 その他の毒性試験－依存性試験－報告書の題名：DETERMINATION OF THE POTENTIAL OF AGN-241689 (ATOGEPANT OR MK-8031) TO INDUCE PHARMACOLOGICAL TOLERANCE AND PHYSICAL DEPENDENCE ON WITHDRAWAL IN MALE SPRAGUE DAWLEY RATS (Report CGP-PH-07) 206
2.6.7.17.3 その他の毒性試験－依存性試験－報告書の題名： EVALUATION OF THE REINFORCING EFFECTS OF AGN-241689 (ATOGEPANT OR MK-8031) USING A SELF-ADMINISTRATION PROCEDURE IN HEROIN-MAINTAINED RATS (Report CGP-PH-08) 207

2.6.7.17.4 その他の毒性試験－光毒性試験－報告書の題名：Three Day Oral (Gavage) Phototoxicity and Bioanalysis Evaluation of MK-8031 in Female Pigmented Rats (Report TT #11-9008) 208

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Test Article: Atogepant

Type of Study	Test System	Method of Administration/Vehicle	Duration of Dosing (Recovery)	Doses (mg/kg)[a]	GLP	Testing Facility	Report Number	Location in CTD
Repeat-dose	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage)/ 100% polyethylene glycol 400	7 days	0, 750	No	[redacted]	TT #11-2532	4.2.3.2-1
	Rat/ Crl:WI(HAN)	Oral (gavage)/ 100% polyethylene glycol 400	14 days	0, 5, 20, 250	Yes	[redacted]	TT #11-1106	4.2.3.2-2
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage)/100% polyethylene glycol 400	27 days	0, 10, 40, 250	No	[redacted]	TT #11-2525	4.2.3.2-3
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage)/ 100% polyethylene glycol 400	3 months	0, 5, 20, 200	Yes	[redacted]	TT #11-1117	4.2.3.2-4
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage)/ 100% polyethylene glycol 400	6 months (1 month)	0, 10, 30, 100	Yes	[redacted]	CGP-TX-02	4.2.3.2-5
	Monkey/Rhesus	Oral (nasogastric)/ 100% polyethylene glycol 400	14 days	5	Yes	[redacted]	TT #11-1107	4.2.3.2-6
	Monkey/Rhesus	Oral (nasogastric)/ 100% polyethylene glycol 400	3 months	0, 4, 15, 150	Yes	[redacted]	TT #11-1118	4.2.3.2-7

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Atogepant

Type of Study	Test System	Method of Administration /Vehicle	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP	Testing Facility	Report Number	Location in CTD
Repeat-dose (cont'd)	Monkey/Rhesus	Oral (nasogastric) 100% polyethylene glycol 400	3 months	0, 300	Yes	[redacted]	TT #12-1164	4.2.3.2-8
	Monkey/Rhesus	Oral (nasogastric)/ 100% polyethylene glycol 400	9 months (3 months)	0, 15, 40, 300	Yes	[redacted]	TT #13-1074	4.2.3.2-9
Genotoxicity								
Exploratory Microbial Mutagenesis Assay	*S. typhimurium* TA1535, TA97a, TA98, and TA100; *E.coli* WP2 uvrA pKM101	In vitro/NA	NA	0, 30, 100, 300, 1000, 3000, 5000 µg/plate	No	[redacted]	TT #11-8063	4.2.3.3.1-1
Microbial Mutagenesis Assay	*S. typhimurium* TA1535, TA97a, TA98, and TA100; *E.coli* WP2 uvrA pKM101	In vitro/ NA	NA	0, 100, 300, 1000, 3000, 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	TT #11-8110	4.2.3.3.1-1
Range-Finding Cytotoxicity Assay	Chinese Hamster Ovary Cells	In vitro/ NA	NA	0, 3.25, 6.5, 13, 26, 51.875, 103.75, 207.5, 415, 830 µM	No	[redacted]	TT #11-8565	4.2.3.3.1-2
Chromosomal Aberrations	Chinese Hamster Ovary Cells	In vitro/ NA	NA	*3 hr ± S9*: 20, 40, 60, 80, 100, 150, 200 µM; *20 hr -S9*: 20, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 150, and 200 µM	Yes	[redacted]	TT #11-8569	4.2.3.3.1-2

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Atogepant

Type of Study	Test System	Method of Administration /Vehicle	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP	Testing Facility	Report Number	Location in CTD
Carcinogenicity								
One-Month Range-Finding and Toxicokinetic study	Mouse/Jic:CB6F1-nonTgrasH2@Jc1	Oral (gavage)/ 10% polysorbate 80 in water	1 month	0, 1, 5, 20, 100	Yes	[redacted]	TT #11-6037	4.2.3.4.2-2
Three-month oral Range-Finding Study	Mouse/CRL:CD1(ICR)	Oral (gavage)/ 10% polysorbate 80 in water	3 months	0, 0.5, 1, 5, 20, 100	Yes	[redacted]	TT #11-1169	4.2.3.4.2-1
Two-year oral carcinogenicity study	Mouse/CRL:CD1(ICR)	Oral (gavage)/ 10% polysorbate 80 in water	2 years	0, 0, 5, 20 (M), 30 (F), 75 (M), 160 (F)	Yes	[redacted], Canada	CGP-TX-05	4.2.3.4.1-1
Two-year oral carcinogenicity study	Rat/Crl:WI(Han)	Oral (gavage)/ 100% Polyethylene Glycol 400	2 years	0, 0, 10 (M), 20 (M), 25 (F), 65 (F), 100 (M), 200 (F)	Yes	[redacted], Canada	CGP-TX-06	4.2.3.4.1-2

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Atogepant

Type of Study	Test System	Method of Administration/Vehicle	Study Description	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP	Testing Facility	Report Number	Location in CTD
Reproductive and Developmental	Rat/Crl:WI(Han)	Oral (gavage)/ 100% polyethylene glycol 400	Oral Fertility Study	M: 15 days prior to cohabitation through necropsy (44 to 46 doses) F: 15 days prior to cohabitation through GD 7	0, 5, 20, 125	Yes	[redacted]	TT #12-7380	4.2.3.5.1-1
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage)/ 100% polyethylene glycol 400	Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study	GD 6 through 20	0, 5, 20, 250, 750	No	[redacted]	TT #12-7061	4.2.3.5.2-2
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage)/ 100% polyethylene glycol 400	Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study	GD 6 through 20	0, 5, 25, 125, 750	Yes	[redacted]	TT #12-7060	4.2.3.5.2-1

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Atogepant

Type of Study	Test System	Method of Administration/Vehicle	Study Description	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)a	GLP	Testing Facility	Report Number	Location in CTD
Reproductive and Developmental (Continued)	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage)/ 100% polyethylene glycol 400	Oral Pre and Postnatal Developmental Study	GD 6 through LD 20	0, 15, 45, 125	Yes	[redacted], Canada	CGP-TX-15	4.2.3.5.3-1
	Rabbits/New Zealand White	Oral (gavage) 100% polyethylene glycol 400	Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study	GD 7 through 20	0, 15, 45, 100, 325	No	[redacted]	TT #12-7071	4.2.3.5.2-1
	Rabbit/New Zealand White	Oral (gavage)/ 100% polyethylene glycol 400	Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study	GD 7 through 20	0, 30, 90, 130	Yes	[redacted]	TT #12-7070	4.2.3.5.2-2
Juvenile toxicity	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage)/ 100% polyethylene glycol 400	Oral dose-range finding juvenile study	PND 28 through PND 41	0, 10, 30, 150	No	[redacted], PA	3101-T02-052	4.2.3.5.4-1
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage)/ 100% polyethylene glycol 400	Oral juvenile study with 4-week recovery including neurohistopathology	PND 28 through 70	0, 10, 30, 200	Yes	[redacted], PA	3101-T01-052	4.2.3.5.4-2

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Atogepant

Type of Study	Test System	Method of Administration/Vehicle	Study Description	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)a	GLP	Testing Facility	Report Number	Location in CTD
Other:									
Mechanistic Modeling	DILIsym Software Platform	NA/NA	Simulations to determine potential hepatotoxicity risk	NA	NA	No	[redacted]	CGP-TX-01	4.2.3.7.3-1
Dependencies	Rat/Sprague Dawley	Oral Gavage/70% polyethylene glycol 400	Physical Dependency /Withdrawal	NA	Atogepant: 10 and 30 mg/kg, BID Morphine: 30 mg/kg, BID	Yes	[redacted], UK	CGP-PH-07	4.2.3.7.4-1
Dependencies	Rat/Sprague Dawley	Intravenous/40% (w/v) captisol in deionized water	Self-Administration /Reinforcement	NA	Atogepant: 0.003, 0.01, 0.03 and 0.1 Heroin: 0.015	Yes	[redacted], UK	CGP-PH-08	4.2.3.7.4-2
Phototoxicity	Rat/Crl:LE (Long-Evans)	Oral (gavage)/ 100% polyethylene glycol 400	Phototoxicity	3 days	0, 10, 40	Yes	[redacted], PA	TT #11-9008	4.2.3.7.7-1

2.6.7.2 トキシコキネティクス－トキシコキネティクス試験の一覧表

Type of Study	Species/Strain	Method of administration/Vehicle	Doses (mg/kg)	GLP	Testing Facility	Report Number
Repeat-Dose Toxicity	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage)/100% polyethylene glycol 400	0, 750	No	[redacted]	TT #11-2532
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage) / 100% polyethylene glycol 400	0, 5, 20, 250	Yes	[redacted]	TT #11-1106
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage) / 100% polyethylene glycol 400	0, 10, 40, 250	No	[redacted]	TT #11-2525
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage) / 100% polyethylene glycol 400	0, 5, 20, 200	Yes	[redacted]	TT #11-1117
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage) / 100% polyethylene glycol 400	0, 10, 30, 100	Yes	[redacted], Canada	CGP-TX-02
	Monkey/Rhesus	Oral (nasogastric gavage) / 100% polyethylene glycol 400	5	Yes	[redacted]	TT #11-1107
	Monkey/Rhesus	Oral (nasogastric gavage) / 100% polyethylene glycol 400	0, 4, 15, 150	Yes	[redacted]	TT #11-1118
	Monkey/Rhesus	Oral (nasogastric gavage) / 100% polyethylene glycol 400	0, 300	Yes	[redacted]	TT #12-1164
	Monkey/Rhesus	Oral (nasogastric gavage) / 100% polyethylene glycol 400	0, 15, 40, 300	Yes	[redacted]	TT #13-1074

2.6.7.2 トキシコキネティクス－トキシコキネティクス試験の一覧表（続き）

Type of Study	Species/Strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	GLP	Testing Facility	Report Number
Carcinogenicity	Mouse/Jic:CB6F1-nonTgrasH2@Jc1	Oral (gavage) / 10% polysorbate 80 in water	0, 1, 5, 20, 100	Yes	[redacted]	TT #11-6037
	Mouse/Crl:CD1(ICR)	Oral (gavage) / 10% polysorbate 80 in water	0, 0.5, 1, 5, 20, 100	Yes	[redacted]	TT #11-1169
	Mouse/Crl:CD1(ICR)	Oral (gavage) / 10% polysorbate 80 in water	M: 0, 0, 5, 20, 75 F: 0, 0, 5, 30, 160	Yes	[redacted], Canada	CGP-TX-05
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage) / 100% Polyethylene Glycol 400	M: 0, 0, 10, 20, 100 F: 0, 0, 25, 65, 200	Yes	[redacted], Canada	CGP-TX-06
Reproductive and Developmental Toxicity	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage) / 100% Polyethylene Glycol 400	0, 5, 20, 250, 750	No	[redacted]	TT #12-7061
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage) / 100% Polyethylene Glycol 400	0, 5, 15, 125, 750	Yes	[redacted]	TT #12-7060

2.6.7.2 トキシコキネティクス－トキシコキネティクス試験の一覧表（続き）

Type of Study	Species/Strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	GLP	Testing Facility	Report Number
Reproductive and Developmental Toxicity	Rabbit/New Zealand White	Oral (gavage) / 100% Polyethylene Glycol 400	0, 15, 45, 100, 325	No	[redacted]	TT #12-7071
	Rabbit/New Zealand White	Oral (gavage) / 100% Polyethylene Glycol 400	0, 30, 90[a], 130	Yes	[redacted]	TT #12-7070
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage) / 100% Polyethylene Glycol 400	0, 10, 30, 150	No	[redacted], PA	3101-T02-052
	Rat/Crl:WI(HAN)	Oral (gavage) / 100% Polyethylene Glycol 400	0, 10, 30, 200	Yes	[redacted], PA	3101-T01-052

a. Based on the dose form assay results, the actual dose administered was about 71% of the nominal dose.

2.6.7.3 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験成績の一覧

2.6.7.3.1 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験成績の一覧（C_{max}）

Test Article: Atogepant

Atogepant (mg/kg/day)	Study Interval	Atogepant C_{max} (µM)							Report Number
		Mouse		Rat		Rabbit	Monkey		
		M	F	M	F	F	M	F	
0.5	Week 13	0.255	0.177	-	-	-	-	-	TT #11-1169
1	Week 4	0.279	0.189	-	-	-	-	-	TT #11-6037
1	Week 13	0.217	0.330	-	-	-	-	-	TT #11-1169
4	Week 13	-	-	-	-	-	0.138	0.138	TT #11-1118
5	GD 15	-	-	-	0.586 (P), 1.06 (P)	-	-	-	TT #12-7060, TT #12-7061
5	Week 2	-	-	0.257	0.579	-	0.399	0.537	TT #11-1106, TT #11-1107
5	Week 4	0.952	1.09	-	-	-	-	-	TT #11-6037
5	Day 28	2.01	2.26	-	-	-	-	-	CGP-TX-05
5	Week 13	0.819	1.29	0.538	0.787	-	-	-	TT #11-1117, TT #11-1169

2.6.7.3.1 トキシコキネティクス－トキシコキネティクス試験成績の一覧（C_{max}）（続き）

Test Article: Atogepant

Atogepant (mg/kg/day)	Study Interval	Atogepant C_{max} (µM)							Report Number
		Mouse		Rat		Rabbit	Monkey		
		M	F	M	F	F	M	F	
10	Day 27	-	-	0.94	-	-	-	-	TT #11-2525
10	Week 26	-	-	3.01	1.92	-	-	-	CGP-TX-02
10	PND 28	-	-	0.63	0.78	-	-	-	3101-T02-052
10	PND 70	-	-	0.84	0.90	-	-	-	3101-T01-052
15	GD 15	-	-	-	4.53 (P)	0.561 (P)	-	-	TT #12-7060, TT #12-7071
15	Week 13	-	-	-	-	-	1.15	2.78	TT #11-1118
15	Week 39	-	-	-	-	-	2.35	1.21	TT #13-1074
20	GD 15	-	-	-	3.90 (P)	-	-	-	TT #12-7061
20	Week 2	-	-	1.56	3.26	-	-	-	TT #11-1106
20	Week 4	1.45	1.98	-	-	-	-	-	TT #11-6037
20	Day 28	3.44		4.09	-	-	-	-	CGP-TX-05 CGP-TX-06

2.6.7.3.1 トキシコキネティクス－トキシコキネティクス試験成績の一覧（C_{max}）（続き）

Test Article: Atogepant

Atogepant (mg/kg/day)	Study Interval	Atogepant C_{max} (µM)[a]							Report Number
		Mouse		Rat		Rabbit	Monkey		
		M	F	M	F	F	M	F	
20	Week 13	1.98	1.53	2.72	2.92	-	-	-	TT #11-1117, TT #11-1169
25	Day 28	-	-	-	5.03	-	-	-	CGP-TX-06
30	GD 15	-	-	-	-	2.18 (P)	-	-	TT #12-7070
30	Day 28	-	6.99	-	-	-	-	-	CGP-TX-05
30	Week 26	-	-	24.1	7.42	-	-	-	CGP-TX-02
30	PND 28	-	-	5.43	3.25	-	-	-	3101-T02-052
30	PND 70	-	-	3.94	4.29	-	-	-	3101-T01-052
40	Day 27	-	-	6.32	-	-	-	-	TT #11-2525
40	Week 39	-	-	-	-	-	5.19	3.34	TT #13-1074
45	GD 15	-	-	-	-	1.63 (P)	-	-	TT #12-7071
65	Day 28	-	-	-	16.4	-	-	-	CGP-TX-06
75	Day 28	7.11	-	-	-	-	-	-	CGP-TX-05
90	GD 15	-	-	-	-	3.03 (P)	-	-	TT #12-7070

2.6.7.3.1 トキシコキネティクス－トキシコキネティクス試験成績の一覧（C_{max}）（続き）

Test Article: Atogepant

Atogepant (mg/kg/day)	Study Interval	Atogepant C_{max} (µM)[a]							Report Number
		Mouse		Rat		Rabbit	Monkey		
		M	F	M	F	F	M	F	
100	GD 15	-	-	-	-	5.22 (P)	-	-	TT #12-7071
100	Week 4	2.38	3.06	-	-	-	-	-	TT #11-6037
100	Day 28	-	-	20.1	-	-	-	-	CGP-TX-06
100	Week 13	4.29	3.45	-	-	-	-	-	TT #11-1169
100	Week 26	-	-	22.8	30.0	-	-	-	CGP-TX-02
125	GD 15	-	-	-	13.7 (P)	-	-	-	TT #12-7060
130	GD 15	-	-	-	-	7.97 (P)	-	-	TT #12-7070
150	Week 13	-	-	-	-	-	16.3	10.6	TT #11-1118
150	PND 28	-	-	12.74	10.97	-	-	-	3101-T02-052
160	Day 28	-	8.70	-	-	-	-	-	CGP-TX-05
200	Day 28	-	-	-	41.6	-	-	-	CGP-TX-06
200	Week 13	-	-	15.8	21.7	-	-	-	TT #11-1117
200	PND 70	-	-	19.22	24.86	-	-	-	3101-T01-052
250	Day 7	-	-	13.8	-	-	-	-	TT #11-2525
250	GD 15	-	-	-	8.17 (P)	-	-	-	TT #12-7061
250	Week 2	-	-	13.5	12.8	-	-	-	TT #11-1106

2.6.7.3.1 トキシコキネティクス－トキシコキネティクス試験成績の一覧（C_{max}）（続き）

Test Article: Atogepant

Atogepant (mg/kg/day)	Study Interval	Atogepant C_{max} (µM)[a]							Report Number
		Mouse		Rat		Rabbit	Monkey		
		M	F	M	F	F	M	F	
300	Week 13	-	-	-	-	-	15.8	8.24	TT #12-1164
300	Week 39	-	-	-	-	-	7.53	8.09	TT #13-1074
325	GD 15	-	-	-	-	1.31 (P)	-	-	TT #12-7071
750	Day 7	-	-	9.92	-	-	-	-	TT #11-2532
750	GD 15	-	-	-	12.4 (P), 8.65 (P)	-	-	-	TT #12-7060, TT #12-7061

P = Pregnant; M = Male; F = Female

2.6.7.3.2 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験成績の一覧（AUC）

Test Article: Atogepant

Atogepant (mg/kg/day)	Study Interval	Atogepant AUC (µM•h)							Report Number
		Mouse		Rat		Rabbit	Monkey		
		M	F	M	F	F	M	F	
0.5	Week 13	0.475	0.243	-	-	-	-	-	TT #11-1169
1	Week 4	0.259	0.273	-	-	-	-	-	TT #11-6037
1	Week 13	0.597	0.479	-	-	-	-	-	TT #11-1169
4	Week 13	-	-	-	-	-	0.702	0.921	TT #11-1118
5	GD 15	-	-	-	3.93 (P), 8.85 (P)	-	-	-	TT #12-7060, TT #12-7061
5	Week 2	-	-	1.72	2.67	-	1.51	1.52	TT #11-1106, TT #11-1107
5	Week 4	1.72	1.73	-	-	-	-	-	TT #11-6037
5	Day 28	6.22	5.69	-	-	-	-	-	CGP-TX-05
5	Week 13	3.12	2.66	3.96	3.83	-	-	-	TT #11-1117 TT #11-1169

2.6.7.3.2 トキシコキネティクス－トキシコキネティクス試験成績の一覧（AUC）（続き）

Test Article: Atogepant

Atogepant (mg/kg/day)	Study Interval	Atogepant AUC (µM•h)							Report Number
		Mouse		Rat		Rabbit	Monkey		
		M	F	M	F	F	M	F	
10	Day 27	-	-	5.66	-	-	-	-	TT #11-2525
10	Week 26	-	-	16.2	7.91	-	-	-	CGP-TX-02
10	PND 28	-	-	3.56	3.35	-	-	-	3101-T02-052
10	PND 70	-	-	3.71	6.48	-	-	-	3101-T01-052
15	GD 15	-	-	-	25.8 (P)	2.06 (P)	-	-	TT #12-7060, TT #12-7071
15	Week 13	-	-	-	-	-	5.02	13.4	TT #11-1118
15	Week 39	-	-	-	-	-	12.1	5.93	TT #13-1074
20	GD 15	-	-	-	35.9 (P)	-	-	-	TT #12-7061
20	Week 2	-	-	12.4	15.4	-	-	-	TT #11-1106
20	Week 4	3.35	4.23	-	-	-	-	-	TT #11-6037
20	Day 28	14.1	-	23.8	-	-	-	-	CGP-TX-05 CGP-TX-06
20	Week 13	10.1	4.47	22.3	21.9	-	-	-	TT #11-1117, TT #11-1169

2.6.7.3.2 トキシコキネティクス－トキシコキネティクス試験成績の一覧（AUC）（続き）

Test Article: Atogepant

Atogepant (mg/kg/day)	Study Interval	Atogepant AUC (µM•h)							Report Number
		Mouse		Rat		Rabbit	Monkey		
		M	F	M	F	F	M	F	
25	Day 28	-	-	-	24.4	-	-	-	CGP-TX-06
30	GD 15	-	-	-	-	10.7 (P)	-	-	TT #12-7070
30	Day 28	-	23.4	-	-	-	-	-	CGP-TX-05
30	Week 26	-	-	116	47.8	-	-	-	CGP-TX-02
30	PND 28	-	-	43.58	31.65	-	-	-	3101-T02-052
30	PND 70	-	-	40.43	18.56	-	-	-	3101-T01-052

2.6.7.3.2 トキシコキネティクス－トキシコキネティクス試験成績の一覧（AUC）（続き）

Test Article: Atogepant

Atogepant (mg/kg/day)	Study Interval	Atogepant AUC (µM•h)							Report Number
		Mouse		Rat		Rabbit	Monkey		
		M	F	M	F	F	M	F	
40	Day 27	-	-	58.4	-	-	-	-	TT #11-2525
40	Week 39	-	-	-	-	-	35.7	16.7	TT #13-1074
45	GD 15	-	-	-	-	7.42 (P)	-	-	TT #12-7071
65	Day 28	-	-	-	101	-	-	-	CGP-TX-06
75	Day 28	53.0	-	-	-	-	-	-	CGP-TX-05
90	GD 15	-	-	-	-	16.6 (P)	-	-	TT #12-7070
100	GD 15	-	-	-	-	28.8 (P)	-	-	TT #12-7071
100	Week 4	6.56	8.72	-	-	-	-	-	TT #11-6037
100	Day 28	-	-	136	-	-	-	-	CGP-TX-06
100	Week 13	38.7	18.6	-	-	-	-	-	TT #11-1169
100	Week 26	-	-	193	192	-	-	-	CGP-TX-02
125	GD 15	-	-	-	96.2 (P)	-	-	-	TT #12-7060
130	GD 15	-	-	-	-	44.1 (P)	-	-	TT #12-7070
150	Week 13	-	-	-	-	-	136	81.6	TT #11-1118
150	PND 28	-	-	101.41	94.45	-	-	-	3101-T02-052
160	Day 28	-	51.2	-	-	-	-	-	CGP-TX-05

2.6.7.3.2 トキシコキネティクス－トキシコキネティクス試験成績の一覧（AUC）（続き）

Test Article: Atogepant

Atogepant (mg/kg/day)	Study Interval	Atogepant AUC (µM•h)							Report Number
		Mouse		Rat		Rabbit	Monkey		
		M	F	M	F	F	M	F	
200	Day 28	-	-	-	214	-	-	-	CGP-TX-06
200	Week 13	-	-	139	212	-	-	-	TT #11-1117
200	PND 70	-	-	128.75	198.84	-	-	-	3101-T01-052
250	Day 7	-	-	157	-	-	-	-	TT #11-2525
250	GD 15	-	-	-	66.9 (P)	-	-	-	TT #12-7061
250	Week 2	-	-	112	136	-	-	-	TT #11-1106
300	Week 13	-	-	-	-	-	142	78.8	TT #12-1164
300	Week 39	-	-	-	-	-	70.2	71.1	TT #13-1074
325	GD 15	-	-	-	-	7.76 (P)	-	-	TT #12-7071
750	Day 7	-	-	76.8	-	-	-	-	TT #11-2532
750	GD 15	-	-	-	126 (P), 62.5 (P)	-	-	-	TT #12-7060, TT #12-7061

P = Pregnant; M = Male; F = Female

2.6.7.4 毒性試験－被験物質一覧

Test Article: Atogepant

Vendor Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%)[a]							Report Number	Study Description
		RRT 0.51	RRT 0.77	RRT 0.98	RRT 1.08	RRT 1.10	RRT 1.53	RRT 1.65		
L-004880174-008A001	Certificate of analysis unable to be obtained								TT #11-2525	Exploratory 1-Month Oral Toxicity Study in Male Rats
L-004880174-008A005	Certificate of analysis unable to be obtained								TT #11-2532	Exploratory 7-Day Oral Tolerability Study in Male Rats
									TT #11-8063	Exploratory Microbial Mutagenesis Assay
L-004880174-008A006	99.9	<0.05	<0.02	0.08	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	TT #11-1106	Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats with Micronucleus and Functional Observational Battery (FOB).
									TT #11-1107	Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys
									TT #11-8110	Microbial Mutagenesis Assay
									TT #11-8565	Chromosomal Aberrations Assay
									TT #11-8569	Chromosomal Aberrations Assay
L-004880174-008A007	99.5	0.07	<0.02	0.23	0.07	0.08	<0.02	0.06	CGP-TX-02	Six-Month Oral Toxicity Study in Rats

2.6.7.4 毒性試験－被験物質一覧（続き）

Test Article: Atogepant

Vendor Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%)[a]							Report Number	Study Description
		RRT 0.51	RRT 0.77	RRT 0.98	RRT 1.08	RRT 1.10	RRT 1.53	RRT 1.65		
L-004880174-008A008	99.5	0.07	<0.02	0.23	0.07	0.08	<0.02	0.06	TT #11-1169	Three-Month Oral Range-Finding Study in Mice
									TT #11-1117	Three-Month Oral Toxicity Study in Rats
									TT #11-1118	Three-Month Oral Toxicity Study in Monkeys
									TT #12-7061	Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats
L-004880174-008A012	99.5	0.07	<0.02	0.23	0.07	0.08	<0.02	0.06	TT #11-1169	Three-Month Oral Range-Finding Study in Mice
									TT #12-7071	Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits
L-004880174-008A013	99.5	0.07	<0.02	0.23	0.07	0.08	<0.02	0.06	TT #11-6037	One-Month Range-Finding and Toxicokinetic Study in rasH2 Wild-Type Mice (Hybrid)
L-004880174-008A015	99.5	0.07	<0.02	0.23	0.07	0.08	<0.02	0.06	TT #12-7060	Oral Embryo-Fetal Development Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats
L-004880174-008A018	98.6	0.10	0.10	0.64	<0.02	<0.02	0.06	0.41	TT #13-1074	Nine-Month Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys with a Three-Month Interim Necropsy

2.6.7.4 毒性試験－被験物質一覧（続き）

Test Article: Atogepant

Vendor Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%)[a]							Report Number	Study Description
		RRT 0.51	RRT 0.77	RRT 0.98	RRT 1.08	RRT 1.10	RRT 1.53	RRT 1.65		
L-004880174-008A019	98.6	0.10	0.10	0.64	<0.02	<0.02	0.06	0.41	TT #12-1164	Three-Month Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys
									TT #13-1074	Nine-Month Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys with a Three-Month Interim Necropsy
									TT #12-7380	Oral Fertility Study in Female and Male Rats
									TT #12-7070	Oral Embryo-Fetal Development Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits
C11051808-H18601	100.0	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	CGP-TX-15	Pre/Postnatal Development Study in Rats
C11051808-H17601	100.0	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	CGP-TX-05 CGP-TX-06	Two-Year Carcinogenicity Study in Mice
										Two-Year Carcinogenicity Study in Rats
C11051808-H20201	99.9	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	3101-T02-052 3101-T01-052	An oral (gavage) two-week dose-range finding toxicity study in juvenile rats
										An oral (gavage) six-week study in juvenile rats with 4-week recovery period

a. Results were determined by HPLC and reported in %area.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当資料なし。

2.6.7.6 反復投与毒性試験－重要な試験以外の試験

2.6.7.6.1 反復投与毒性試験－重要な試験以外の試験－報告書の題名： Exploratory 7-Day Tolerability Study in Male Rats (Report TT #11-2532)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.2

Species/ Strain	Method of Administration (Formulation/Vehicle)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings
Rat/Crl: WI(HAN)	Oral (gavage) (100% polyethylene glycol 400)	7 days	0, 750	5 M	ND	750 mg/kg/day: all animals survived to scheduled necropsy; salivation, decreased body-weight gain (17% relative to controls), very slight increase in alanine aminotransferase, slight increase in triglycerides, and very slight decreases in protein and albumin; vacuolation of small intestine epithelium in 1 of 5 animals.

Dose (mg/kg/day)	C_{max} (µM)	AUC (µM•hr)
750	9.92	76.8

M = males; ND = not determined

2.6.7.6.2 反復投与毒性試験－重要な試験以外の試験－報告書の題名： Exploratory One-Month Oral Toxicity Study in Male Rats (Report TT #11-2525)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.2

Species/ Strain	Method of Administration (Formulation/Vehicle)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings
Rat/Crl: WI(HAN)	Oral (gavage) (100% polyethylene glycol 400)	7 days (250 mg/kg/day) 27 days (10 and 40 mg/kg/day)	0, 10, 40, 250	10 M (control); 5 M (Atogepant-treated)	ND	40 mg/kg/day: salivation; slight decrease in sodium, chloride, and calcium; slight increase in blood urea nitrogen, creatinine, and triglycerides (Day 15) and very slight to slight increase in alanine aminotransferase (ALT) and triglycerides (Day 28). 250 mg/kg/day: salivation, slight decrease in alkaline phosphatase, total protein, albumin, and globulin; very slight increase in ALT and aspartate aminotransferase.

Dose (mg/kg/day)	C_{max} (µM)[a]	AUC (µM•hr)[a]
10	0.940	5.66
40	6.32	58.4
250	13.8	157

ALT = alanine amino transferase; M = Male; ND = Not Determined

a. Day 27 for 10 and 40 mg/kg/day dose groups; Day 7 for 250 mg/kg/day dose group.

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7.1 反復投与毒性試験－報告書の題名：Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats with Micronucleus and Functional Observational Battery Assays (FOB) (Report TT #11-1106)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.2

Species/Strain: Rat/Crl:WI(HAN)			**Duration of Dosing**: 14 Days					
Initial Age: 8 Weeks			**Duration of Postdose**: NA					
Date of First Dose: 21 July 2011			**Method of Administration**: Oral Gavage					
Vehicle/Formulation: 100% Polyethylene Glycol 400			**GLP Compliance**: Yes					
Special Features: Micronucleus and Functional Observational Battery Included. Electron microscopy: jejunum; representative rats from control and high dose								
No-Observed-Effect Level: FOB phase NOEL = 20 mg/kg/day; Toxicology NOAEL = 20 mg/kg; Micronucleus was negative.								
Daily Dose (mg/kg)	**0**		**5**		**20**		**250**	
Number of Animals	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M:10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Toxicokinetics (Week 2):								
C_{max} (µM)	-	-	0.257	0.579	1.56	3.26	13.5	12.8
AUC (µM•hr)	-	-	1.72	2.67	12.4	15.4	112	136
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.1 反復投与毒性試験－報告書番号：TT #11-1106（続き）

Daily Dose (mg/kg)	**0**		**5**		**20**		**250**	
Number of Animals[a]	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Body Weight Gain (%[a])								
Week 1	27.7g	11.4g	-13	+2	-7	+13	-30	-52
Week 2	50.8g	17.4g	-13	+4	-5	+43	-23	+3
Food Consumption (%)								
Week 1	22.9g	17.1g	-	-2	-	-4	-	-30
Week 2	22.9 g	18.8 g	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Increased Salivation	-	-	-	-	-	-	10	9
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
White Blood Cells ($10^3/\mu L$)	6.17	3.70	6.02	4.41	6.42	4.05	6.68	5.30*
Neutrophils ($10^3/\mu L$)	0.80	0.52	0.79	0.59	0.92	0.55	0.89	0.66
Lymphocytes ($10^3/\mu L$)	5.08	3.00	4.95	3.64	5.22	3.29	5.49	4.41*
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.1 反復投与毒性試験－報告書番号：TT #11-1106（続き）

Daily Dose (mg/kg)	**0**		**5**		**20**		**250**	
Number of Animals[a]	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Serum Chemistry								
Glucose (mg/dL)	97	93	97	92	103	85	121*	125*
Alanine Aminotransferase (IU/L)	30	22	32	23	30	24	37*	31*
Triglycerides (mg/dL)	63	30	63	29	79	28	77	40*
Urinalysis (volume in mL)	6	5	6	4	5	5	13	8
Functional Observational Battery	♦	-	♦	-	♦	-	♦	-
Body Temperature (°C)	NE	37.7	NE	37.4	NE	37.3	NE	36.6
Decreased Line Crosses and Rears	NE	-	NE	-	NE	-	NE	1
Organ Weights (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Jejunum, pale discoloration	-	-	-	-	-	-	1	4
Histopathology								
Small Intestine, Epithelial Vacuolation	-	-	NE	NE	-	-	5	9
Parathyroid, vacuolation	-	-	NE	NE	-	-	2	3

2.6.7.7.1 反復投与毒性試験－報告書番号：TT #11-1106（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0		5		20		250	
Number of Animals[a]	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Additional Examinations								
Micronucleus Evaluation[b]	-	-	-	-	-	-	-	-
Large cytoplasmic laminated membrane material without defined organelle membrane and increased number of lipid droplets varying in size and in enterocytes covering villi	-	-	NE	NE	NE	NE	2	2

a. For controls, group mean body-weight gains for the duration of the dosing period are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

b. N = 2 in control and 250-mg/kg/day groups

- = No noteworthy findings; ♦ = Not conducted for males; NE = Not examined; M = Male; F = Female; *-p < 0.05

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験ー報告書の題名：Three-Month Oral Toxicity Study in Rats (Report TT #11-1117)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.2

Species/Strain: Rat/Crl:WI(HAN)				**Duration of Dosing**: 3 Months				
Initial Age: 5 Weeks				**Duration of Postdose**: NA				
Date of First Dose: 05 October 2011				**Method of Administration**: Oral Gavage				
Vehicle/Formulation: 100% Polyethylene Glycol 400				**GLP Compliance**: Yes				
Special Features: NA								
No-Observed-Adverse-Effect Level: 20 mg/kg								
Daily Dose (mg/kg)	**0**		**5**		**20**		**200**	
Number of Animals	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M:10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Toxicokinetics (Week 13):								
C_{max} (µM)	-	-	0.538	0.787	2.72	2.92	15.8	21.7
AUC (µM•hr)	-	-	3.96	3.83	22.3	21.9	139	212
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain (%[a])	268.9 g	118.0 g	0	0	-5	-4	-9	-16
Food Consumption (%[a])	22.3 g/day	16.9 g/day	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験－報告書番号：TT #11-1117（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0		5		20		200	
Number of Animals	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Clinical Observations								
Increased Salivation	-	-	1	-	9	9	10	10
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
White Blood Cells (10^3/μL)								
Week 4	7.08	3.78	6.69	4.27	7.31	4.65	8.41	5.44*
Week 12	5.63	2.85	5.79	3.06	5.67	3.11	6.31	4.62*
Lymphocytes (10^3/μL)								
Week 4	6.17	3.20	5.85	3.58	6.41	4.04	7.32	4.70*
Week 12	4.35	2.10	4.45	2.35	4.51	2.37	5.01	3.71*
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry								
Alanine Aminotransferase (IU/L)								
Week 4	28	21	26	22	27	23	32	26
Week 12	25	22	26	22	28	23	41*	36*

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験－報告書番号：TT #11-1117（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0		5		20		200	
Number of Animals	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Thymus								
Absolute (g)	0.47	0.32	-17	-3	-19	-6	-36*	-3
Relative to Body Weight (%)	0.126	0.151	-16	-0	-14	-3	-27	+3
Adrenal (g)								
Absolute (g)	0.0592	0.0783	-8	-2	-3	-14	-9	-25**
Relative to Body Weight (%)	0.0161	0.0367	-9	-5	0	-11	+3	-19
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology								
Small Intestine, Epithelial Vacuolation	-	-	-	-	1	2	10	8
Parathyroid, vacuolation	-	-	-	-	-	-	-	2

a. For controls, group mean body-weight gains for the duration of the dosing period are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

- = No noteworthy findings; NE = Not examined; M = Male; F = Female; *-p<0.05, **-p<0.001

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験ー報告書の題名：A 6-Month Repeat Dose Oral Toxicity Study in Wistar Han Rats with a 1-Month Recovery Period (Report CGP-TX-02)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.2

Species/Strain: Rat/Wistar Hannover Crl:WI (Han)	**Duration of Dosing**: 6 months				**Test Facility Study No.** 8001527			
Initial Age: 5 weeks old	**Duration of Postdose**: 1 month				**GLP Compliance**: Yes			
Date of First Dose: 23 Feb 2016 (males) and 24 Feb 2016 (females)	**Method of Administration**: Oral gavage							
	Vehicle/Formulation: 100% Polyethylene Glycol 400 (PEG 400)							
Special Features: None								
No Observed Adverse Effect Level: 100 mg/kg/day								
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Main:	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**
Recovery:	**6**	**6**	**0**	**0**	**0**	**0**	**6**	**6**
Toxicokinetics:	**3**	**3**	**9**	**9**	**9**	**9**	**9**	**9**
Toxicokinetics								
Day 1								
AUC_{0-t} (µmol•hr/L)	-	-	5.06	3.43	28.4	22.1	190	119
C_{max} (µmol/L)	-	-	1.02	1.00	4.72	4.47	18.2	13.1

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験－報告書番号：CGP-TX-02（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Main:	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**
Recovery:	**6**	**6**	**0**	**0**	**0**	**0**	**6**	**6**
Toxicokinetics:	**3**	**3**	**9**	**9**	**9**	**9**	**9**	**9**
Toxicokinetics								
Day 28 (Week 4)								
AUC_{0-t} (µmol·hr/L)	-	-	7.30	5.19	38.0	25.1	133	64.1
C_{max} (µmol/L)	-	-	1.76	1.49	7.35	7.55	20.9	13.0
Day 182 (Week 26)								
AUC_{0-t} (µmol·hr/L)	-	-	16.2	7.91	116	47.8	193	192
C_{max} (µmol/L)	-	-	3.01	1.92	24.1	7.42	22.8	30.0

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験－報告書番号：CGP-TX-02（続き）

Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Main:	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**
Recovery:	**6**	**6**	**0**	**0**	**0**	**0**	**6**	**6**
Noteworthy Findings								
Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight[a]								
End of dosing - Day 182 (g)	462.7	262.8	-1.6	-1.5	-3.3	-6.1D	-8.6B	-5.6D
End of recovery - Day 210 (g)	-	264.0	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-5.7
Body Weight Change[a]								
Dosing phase - Days -1 to 182 (g)	355.4	163.6	-1.8	-2.9	-3.7	-11.1C	-10.4C	-10.6C
Recovery phase - Days 182 to 210 (g)	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-
Food Consumption[a]								
End of dosing - Days 176 to 182 (g)	-	15.70	-	-1.4	-	-10.1	-	-7.8
End of recovery - Days 204 to 210 (g)	-	16.4	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-9.2
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations[b]								
Wet fur, lower jaw[d]	2 (2)	0	22 (14)	1 (1)	31 (11)	4 (2)	108 (19)	47 (13)

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験－報告書番号：CGP-TX-02（続き）

Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Main:	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**
Recovery:	**6**	**6**	**0**	**0**	**0**	**0**	**6**	**6**
Noteworthy Findings								
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry								
Triglycerides (mg/dL)								
End of dosing - Week 27	126	-	128	-	103	-	83C	-
End of recovery - Week 31	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-
Alanine aminotransferase (mg/dL)								
Week 13	28	24	30	25	28	25	35C	32C
End of dosing - Week 27	39	29	38	33	47	33	51A	50C
End of recovery - Week 31	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験－報告書番号：CGP-TX-02（続き）

Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Main:	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**
Recovery:	**6**	**6**	**0**	**0**	**0**	**0**	**6**	**6**
Noteworthy Findings								
Histopathology[c]								
End of dosing								
Number of animals examined	15	15	15	14	15	15	15	15
Jejunum, vacuolation								
Minimal	0	0	0	0	1	0	4	5
Mild	0	0	0	0	0	0	2	2
Moderate	0	0	0	0	0	0	3	1
Marked	0	0	0	0	0	0	1	0
End of recovery	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-

- = no noteworthy findings; AUC_{0-t} = area under the concentration vs time curve from the start of dose administration to the time after dosing at which the last quantifiable concentration was observed; BQL = Below quantifiable limit; C_{max} = maximum concentration; F = female; M = male; N/A = not applicable

a. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

b. Number of occurrences (Number of animals affected).

c. Incidence is presented.

d. Not observed during recovery period.

Significantly different from control group (Group 1) value:
A - P ≤ 0.05; B - P ≤ 0.01; C - P ≤ 0.001 (Dunnett)
D - P ≤ 0.05; E - P ≤ 0.01; F - P ≤ 0.001 (Dunn)

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験ー報告書の題名：Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys (Report TT #11-1107)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.2

Species/Strain: Monkey/Rhesus	**Duration of Dosing**: 14 Days	
Initial Age: 1 to 3 years	**Duration of Postdose**: NA	
Date of First Dose: 22 July 2011	**Method of Administration**: Oral (nasogastric gavage)	
Vehicle/Formulation: 100% Polyethylene Glycol 400	**GLP Compliance**: Yes	
Special Features: NA		
No-Observed-Adverse-Effect Level: Not Determined		
Daily Dose (mg/kg)[a]	**5**	
Number of Animals	**M: 2**	**F: 2**
Toxicokinetics C_{max} (µM)		
Day 1	0.548	0.619
Week 2	0.399	0.537
Toxicokinetics AUC (µM•hr)		
Study Day 1	2.04	2.03
Week 2	1.51	1.52
Noteworthy Findings	-	-
Died or Sacrificed Moribund[a]	-	-
Body Weight (%)	-	-

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験－報告書番号：TT #11-1107（続き）

Daily Dose (mg/kg)	**5**	
Number of Animals	**M: 2**	**F: 2**
Food Consumption (%)	-	-
Clinical Observations	-	-
Electrocardiography	-	-
White blood cells (10^3/μL) Baseline	6.23	7.63
White blood cells (10^3/μL) Week 2	5.63	5.88
Lymphocytes (10^3/μL) Baseline	3.70	4.31
Lymphocytes (10^3/μL) Week 2	2.83	2.06
Serum Chemistry	-	-
Urinalysis	-	-
Organ Weights (%)	-	-
Gross Pathology	-	-
Histopathology	-	-

a. Eleven doses of 5 mg/kg/day (Study Days 1-6 and 10-14) and 3 doses of 13.5 mg/kg/day (Study Days 7-9 due to a formulation error)

- = No noteworthy findings; M = Male; F = Female

2.6.7.7.5 反復投与毒性試験ー報告書の題名：Three-Month Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys (Report TT #11-1118)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.2

Species/Strain: Monkey/Rhesus			**Duration of Dosing**: 3 Months					
Initial Age: 1 to 3 years			**Duration of Postdose**: NA					
Date of First Dose: 06 October 2011			**Method of Administration**: Oral by nasogastric gavage					
Vehicle/Formulation: 100% Polyethylene Glycol 400			**GLP Compliance**: Yes					
Special Features: Not Applicable								
No-Observed-Adverse-Effect Level: 150 mg/kg								
Daily Dose (mg/kg)	**0**		**4**		**15**		**150**	
Number of Animals	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M:3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Toxicokinetics C_{max} (µM)								
Study Day 1	-	-	0.224	0.310	1.14	2.37	13.6	19.5
C_{max} (µM) Week 13	-	-	0.138	0.138	1.15	2.78	16.3	10.6
Toxicokinetics AUC (µM•hr)								
Study Day 1	-	-	1.06	1.33	6.97	11.8	166	246
Week 13	-	-	0.702	0.921	5.02	13.4	136	81.6
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund[a]	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain (%[b])	0.3 kg	0.7 kg	-	-	-	-	-	[c]
Food Consumption (%[b])	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.5 反復投与毒性試験－報告書番号：TT #11-1118（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0		4		15		150	
Number of Animals	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

a. A low dose male was sacrificed on Study Day 34 and a control male was found dead on Study Day 38. Mortality was attributed to gavage error; not drug related.

b. At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c. Transient test article-related body weight loss (up to 0.2 kg compared to pretest values) was observed at 150 mg/kg/day in 2 out of 3 females beginning in Study Week 3. Mean body weight gain in control females was 0.3 kg during this same period. Very slight body weight loss in 150 mg/kg/day females had resolved by Study Week 6. There were no changes in males.

- = No noteworthy findings; M = Male; F = Female

2.6.7.7.6 反復投与毒性試験ー報告書の題名：Three-Month Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys (Report TT #12-1164)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.2

Species/Strain: Monkeys/Rhesus			**Duration of Dosing**: 13 weeks	
Initial Age: ~ 1 to 3 years			**Duration of Postdose**: N/A	
Date of First Dose: 11 December 2012			**Method of Administration**: Nasogastric gavage	
Vehicle/Formulation: 100% Polyethylene Glycol 400			**GLP Compliance**: Yes	
Special Features: Metabolite profile NA				
No-Observed-Effect Level: < 300 mg/kg/day				
Daily Dose (mg/kg)	**0**		**300**	
Number of Animals	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Toxicokinetics:				
Week 1				
C_{max} (µM)	-	-	34.9	26.1
AUC (µM•hr)	-	-	369	302
Week 13				
C_{max} (µM)	-[a]	-[a]	15.8	8.24
AUC (µM•hr)	-	-	142	78.8
Noteworthy Findings				
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-
Body Weight (%) – Week 13	3.9 kg	3.1 kg	-	-

2.6.7.7.6　　反復投与毒性試験－報告書番号：TT #12-1164（続き）

Daily Dose (mg/kg)	**0**		**300**	
Number of Animals	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Food Consumption (%)	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-
Organ Weights (%)	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-
Histopathology				
Testis, Artery				
Inflammation, focal	0	NA	1	NA
Medial hypertrophy, focal	0	NA	1	NA

2.6.7.7.6 反復投与毒性試験－報告書番号：TT #12-1164（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0		300	
Number of Animals	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Epididymides				
Artery, inflammation, focal	0	NA	1	NA
Artery, medial hypertrophy, focal	0	NA	1	NA

= No noteworthy findings; M = Males; F = Females, NA = Not applicable

a. Atogepant concentration in plasma from one control animal was above the lower limit of quantification (LLOQ = 0.008 µM) of the bioanalytical method in Study Week 13 at 8 hours post dose. The value was approximately 012% of the mean C_{max} value of the 300 mg/kg/day dose group. Based on the low level in this control sample, it is concluded that this finding did not impact the integrity and interpretation of toxicokinetic results.

2.6.7.7.7 反復投与毒性試験ー報告書の題名：Nine-Month Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys with a Three-Month Interim Necropsy (Report TT #13-1074)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.2

Species/Strain: Monkey/Rhesus					**Duration of Dosing**: 9 months			
Initial Age: 1 to 3 years					**Duration of Postdose**: NA			
Date of First Dose: 12 June 2013					**Method of Administration**: Nasogastric gavage			
Vehicle/Formulation: 100% Polyethylene Glycol 400					**GLP Compliance**: Yes			
Special Features: 3-month interim necropsy; males only								
No-Observed-Adverse-Effect Level: 300 mg/kg/day								
Daily Dose (mg/kg)	**0**		**15**		**40**		**300**	
Number of Animals[a]	**M: 7**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 10**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**
Toxicokinetics:								
C_{max} (µM) - Day 1	-	-	2.79	2.71	6.00	4.48	9.56	12.0
AUC (µM•hr) – Day 1	-	-	17.1	15.3	48.6	27.0	89.3	155
C_{max} (µM) – Week 5	-	-	1.69	2.51	4.96	3.97	5.55	5.29
AUC (µM•hr) – Week 5	-	-	11.3	15.4	35.2	24.3	56.3	60.3
C_{max} (µM) – Week 13	-[b]	-	1.93	2.15	2.56	4.00	3.51	3.23
AUC (µM•hr) – Week 13	-	-	13.0	11.4	17.1	23.7	34.6	28.8
C_{max} (µM) – Week 39	-	-	2.35	1.21	5.19	3.34	7.53	8.09
AUC (µM•hr) – Week 39	-	-	12.1	5.93	35.7	16.7	70.2	71.1

2.6.7.7.7　　反復投与毒性試験－報告書番号：#13-1074（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0		15		40		300	
Number of Animals	**M: 7**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 10**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**
Died or Sacrificed Moribund[c]	2	0	0	0	1	0	0	1
Body Weight (%) – Week 39	4.7 kg	4.5 kg	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (≤⅔ food remaining) - No. Animals (Mean number of animal days with finding)	9 (53)	4 (78)	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights [d]	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.7　　反復投与毒性試験－報告書番号：#13-1074（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0		15		40		300	
Number of Animals	**M: 7**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 10**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**
Gross Pathology [d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology [d]	-	-	-	-	-	-	-	-

- = No findings; M = Male; F = Female;

a. Three males in the control group and 6 males at 40 mg/kg/day were designated for the interim necropsy during Week 14 to identify a NOAEL for the testicular findings observed in TT#12-1164.

b. 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.

c. None of the animals that died on study were considered atogepant-related; the deaths were due to intubation accidents or as a result of clinical signs associated with a potential fracture. These animals were replaced with other animals on study.

d. Ophthalmoscopy was conducted at pretest and in Weeks 13, 26, and 39, while electrocardiography was conducted prestest Weeks 13 and 37 and clinical pathology assessments were conducted pretest and in Weeks 13, 25 and 38. Necropsy assessments were conducted after 3 or 9 months of treatment.

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 *In Vitro* 遺伝毒性試験－Ames Assay

2.6.7.8.1.1 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書の題名：Exploratory Microbial Mutagenesis Assay (Report TT #11-8063)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.3.1

Test for Induction of: Mutagenic potential	**No. of Independent Assays**: 3
Strains: *Salmonella typhimurium* TA1535, TA97a, TA98, TA100; *Escherichia coli* WP2 uvrA pkM101	**No. of Replicate Cultures**: 1
Metabolizing System: S-9 liver microsomal enzyme activation system	
Vehicle: For test article: DMSO **For positive controls**: DMSO, distilled water	
Treatment: 37°C for approximately 48 hours	
Date of Treatment: 31 May 2011	
Cytotoxic Effects: None	
Genotoxic Effects: None	
GLP compliance: No	

2.6.7.8.1.1 *In Vitro* 遺伝毒性試験－報告書番号：TT #11-8063（続き）

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean)				
			TA100	TA1535	TA97a	TA98	WP2 uvrA PKM101
Without Activation	Atogepant	0	114.8	12.9	147.2	41.7	122.8
		30	113.7	14.0	129.3	41.3	128.0
		100	106.7	11.3	148.7	41.0	141.7
		300	130.3	14.0	141.0	40.0	130.7
		1000	111.7	14.7	140.0	44.7*	143.7*
		3000	115.3*	8.3*	129.7*	40.0*	127.3*
		5000	106.7*	12.0*	139.7*	43.0*	104.3*
	DMSO (100 µL)	-	114.8	12.9	147.2	41.7	122.8
	2AA	1.0	130.3	14.0	159.3	55.0	-
		2.0	166.0	18.7	191.0	64.0	144.7
		5.0	-	-	-	-	127.0
	ICR-191	1.5	-	-	708.3	-	-
	Distilled Water (100 µL)	-	110.7	10.0	-	-	-
	Sodium Azide	0.75	554.3	429.7	-	-	-
	2NF	1.0	-	-	-	287.3	-
	4NQO	1.0	-	-	-	-	614.7

2.6.7.8.1.1 *In Vitro* 遺伝毒性試験－報告書番号：TT #11-8063（続き）

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean)				
			TA100	TA1535	TA97a	TA98	WP2 uvrA PKM101
With Activation	Atogepant	0	125.0	12.9	183.0	48.7	124.8
		30	117.3	16.0	178.3	48.7	148.0
		100	124.0	14.3	176.0	52.3	155.0
		300	129.3	14.0	189.3	49.7	152.3
		1000	136.3	14.7	194.0	47.7	141.0
		3000	130.0*	16.0*	176.3*	47.7*	134.0*
		5000	127.3*	11.3*	172.3*	47.7*	136.0*
	DMSO	-	125.0	12.9	183.0	48.7	124.8
	2AA	1.0	444.7	82.7	466.0	332.0	-
		2.0	856.3	149.0	864.7	685.0	228.7
		5.0	-	-	-	-	478.7

PPT: Precipitate (plate unreadable); - = Not tested; * = Precipitate; did not interfere with scoring; 2AA = 2-aminoanthracene; 2-NF = 2-nitrofluorene; 4NQO = 4-nitroquinoline-N-oxide; DMSO = dimethyl sulfoxide

2.6.7.8.1.2 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書の題名：Microbial Mutagenesis Assay (Report TT #11-8110)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.3.1

Test for Induction of: Mutagenic Potential	**No. of Independent Assays**: 3
Strains: *Salmonella typhimurium* TA1535, TA97a, TA98, TA100; *Escherichia Coli* WP2 uvrA pkM101	**No. of Replicate Cultures**: 1
Metabolizing System: S-9 liver microsomal enzyme activation system	
Vehicle: For test article: DMSO **For positive controls**: DMSO, distilled water	
Treatment: 37°C for approximately 48 hours	
Date of Treatment: 16 August 2011	
Cytotoxic Effects: None	
Genotoxic Effects: None	
GLP compliance: Yes	

2.6.7.8.1.2 *In Vitro* 遺伝毒性試験－報告書番号：TT #11-8110（続き）

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean)				
			TA100	TA1535	TA97a	TA98	WP2 uvrA PKM101
Without Activation	Atogepant	0	125.1	14.8	188.6	41.4	161.8
		100	121.0	13.3	186.0	46.3	178.7
		300	130.3	15.7	198.7	42.7	170.0
		1000	128.0	11.7	185.0	38.0	177.7
		3000	125.3*	14.0*	187.3*	39.7*	153.7*
		5000	123.7*	11.3*	179.3*	32.7*	151.3*
	DMSO	-	125.1	14.8	188.6	41.4	161.8
	2AA	1.0	112.3	10.3	199.7	41.7	152.3
		2.0	146.0	9.7	215.0	49.3	167.3
	ICR-191	1.5	318.0	14.7	1355.7	148.0	228.0
	Distilled Water	-	131.7	8.7	195.0	42.0	172.7
	Sodium Azide	0.75	609.0	477.0	196.0	47.0	150.7
	2NF	1.0	332.0	13.3	332.0	225.0	167.0
	4NQO	1.0	1828.3	61.0	955.0	566.3	1034.0

2.6.7.8.1.2 *In Vitro* 遺伝毒性試験－報告書番号：TT #11-8110（続き）

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean)				
			TA100	TA1535	TA97a	TA98	WP2 uvrA PKM101
With Activation	Atogepant	0	132.2	13.8	235.6	52.3	171.2
		100	134.0	12.3	238.3	52.3	172.0
		300	133.7	18.3	246.7	42.7	182.0
		1000	120.7	7.7	238.3	55.3	184.0
		3000	140.0*	14.7*	233.0*	50.3*	168.3*
		5000	140.3*	15.3*	241.7*	49.3*	156.3*
	DMSO	-	132.2	13.8	235.6	52.3	171.2
	2AA	1.0	728.0	114.0	765.7	503.7	335.0
		2.0	1386.0	234.3	1269.7	886.3	783.7

- = Not tested; * Precipitate did not interfere with scoring; 2AA = 2-aminoanthracene; 2-NF = 2-nitrofluorene; 4NQO = 4-nitroquinoline-N-oxide; DMSO = dimethyl sulfoxide

2.6.7.8.2 *In Vitro* 遺伝毒性試験－報告書の題名：マウスリンフォーマアッセイ

該当資料無し。

2.6.7.8.3 *In Vitro* 遺伝毒性試験－報告書の題名：染色体異常試験

2.6.7.8.3.1 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書の題名：Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells (Report TT #11-8565)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.3.1

Test for Induction of: Range-finding cytotoxicity in mammalian cells	**No. of Independent Assays:** 3
Cells: Chinese hamster ovary (CHO) cells (subclone WBL)	**No. of Replicate Cultures:** N/A; performed as single assays
Metabolizing System: S9; liver from rats treated with beta-naphthoflavone and phenobarbital.	
Vehicle: For test article: Dimethyl sulfoxide (DMSO), final concentration 1% v/v **For positive controls:** Sterile DMSO for cyclophosphamide	
Treatment: 3-hour pretreatment ± S9 with 17-hour recovery or 20-hour treatment without S9	
Date of Treatment: 07 December 2011	
Cytotoxic Effects: Precipitate was clearly observed microscopically in cultures at the end of treatment ≥ 103.75 µM (3-hour treatments with and without S-9, 20-hour treatment without S-9). Higher doses were discarded in all 3-treatment series at the end of treatment due to excessive precipitate. Cytotoxicity was observed after a 3 hr treatment with and without S9 activation; a reduction in cell growth greater than 50% was noted at ≥ 100 µM. After a 20-hour treatment without S9, a reduction in cell growth greater than 50% was estimated to be between 50 and 100 µM.	
Genotoxic Effects: None	
GLP compliance: No	

2.6.7.8.3.1 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書番号：Report TT #11-8565（続き）

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µM)	Cell Growth (Population Doubling, Percent of Control)
Trial: 3-hr incubation with 17-hr recovery			
Without S9	DMSO	1%	100
	DMSO	1%	100
	Atogepant	3.25	102
		6.5	105
		13	99
		26	91
		51.875	92
		103.75[a]	75
		207.5[a]	Discarded
		415[a]	Discarded
		830[a]	Discarded

2.6.7.8.3.1 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書番号：Report TT #11-8565（続き）

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µM)	Cell Growth (Population Doubling, Percent of Control)
Trial: 3-hr incubation with 17-hr recovery			
With S9	DMSO	1%	100
	DMSO	1%	100
	CP	40	24
	Atogepant	3.25	102
		6.5	100
		13	94
		26	91
		51.875	93
		103.75[a]	71
		207.5[a]	Discarded
		415[a]	Discarded
		830[a]	Discarded

2.6.7.8.3.1 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書番号：Report TT #11-8565（続き）

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µM)	Cell Growth (Population Doubling, Percent of Control)
Trial: 20-hr incubation			
Without S9	DMSO	1%	100
	DMSO	1%	100
	Atogepant	3.25	99
		6.5	99
		13	83
		26	103
		51.875	77
		103.75[a]	26
		207.5[a]	Discarded
		415[a]	Discarded
		830[a]	Discarded

DMSO = dimethyl sulfoxide; CP = cyclophosphamide

a. Precipitate observed.

2.6.7.8.3.2 In Vitro 遺伝毒性試験ー報告書の題名：Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells (Report TT #11-8569)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.3.1

Test for Induction of: Chromosomal aberrations in mammalian cells	**No. of Independent Assays:** 3
Strains: Chinese Hamster Ovary Cells (CHO-WBL)	**No. of Replicate Cultures:** N/A; performed as single assays
Metabolizing System: Liver from rat treated with beta-napthoflavone and phenobarbital (S9)	
Vehicle: For test article: Dimethyl sulfoxide 1% **For positive controls:** Dimethyl sulfoxide 1%	
Treatment: 3-hour pretreatment ± S9 with 17-hour recovery or 20-hour treatment without S9.	
Date of Treatment: 21 December 2011	
Cytotoxic Effects: Precipitate was present in all cultures administered ≥ 100 µM; dose cultures treated with ≥ 150 µM for 3 hours with or without S9 were discarded due to excessive precipitation. Cytotoxicity in excess of 50% was observed at ≥ 80 µM following 20-hour treatment without S9.	
Genotoxic Effects: Atogepant was negative for structural chromosomal aberrations in CHO cells.	
GLP compliance: Yes	

2.6.7.8.3.2 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書番号：Report TT #11-8569（続き）

Treatment	Cell Growth (PD, % Control)	% Aberrant Cells	Frequency Abs/100 Cells[a]	% Endoreduplicated Metaphases[b]	% Polyploid Metaphase[c]
3-hr Incubation (without S9)					
DMSO 1%	100	2.00	2.00	0.0	1.6
DMSO 1%	100	3.00	3.00	0.2	1.6
Atogepant (µM/plate)					
20	94	2.50	2.50	0.0	1.2
40	94	NS	NS	NS	NS
60	86	1.50	2.50	0.0	1.2
80	70	NS	NS	NS	NS
100[f]	64	3.50	4.00	0.0	1.2
150[f]	Discarded				
200[f]	Discarded				

2.6.7.8.3.2 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書番号：Report TT #11-8569（続き）

Treatment	Cell Growth (PD, % Control)	% Aberrant Cells	Frequency Abs/100 Cells[a]	% Endoreduplicated Metaphases[b]	% Polyploid Metaphase[c]
3-hr Incubation (with S9)					
DMSO 1%	100	1.50	1.50	0.0	1.2
DMSO 1%	100	1.00	1.00	0.2	1.4
CP (2.5 µM)	72	12.00[d]	12.00	NS	NS
CP (10 µM)	52	88.00[e]**	220.00	NS	NS
Atogepant (µM/plate)					
20	92	1.50	1.50	0.0	1.6
40	76	NS	NS	NS	NS
60	86	2.00	2.00	0.2	1.6
80	81	NS	NS	NS	NS
100[f]	64	3.50	3.50	2.2	2.6
150[f]	Discarded				
200[f]	Discarded				

2.6.7.8.3.2 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書番号：Report TT #11-8569（続き）

Treatment	Cell Growth (PD, % Control)	% Aberrant Cells	Frequency Abs/100 Cells[a]	% Endoreduplicated Metaphases[b]	% Polyploid Metaphase[c]
20-hr Incubation (without S9)					
DMSO 1%	100	0.50	0.50	0.00	1.4
DMSO 1%	100	1.00	1.00	0.00	1.8
Atogepant (µM/plate)					
20	110	NS	NS	NS	NS
40	103	2.00	2.00	0.00	1.8
50	88	NS	NS	NS	NS
60	74	2.00	2.00	0.00	1.4
70	67	1.00	1.00	0.00	1.2
80	40	NS	NS	NS	NS
100[f]	42	NS	NS	NS	NS
150[f]	Discarded				
200[f]	Discarded				

2.6.7.8.3.2 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書番号：Report TT #11-8569（続き）

Treatment	Cells Scored	% Cells with Abs	Total Abs	Chromatid Deletions	Chromatid Exchanges	Chromosome Deletions	Chromosome Exchanges	Severely Damaged	Pulverized Chromosome	Chromatid Deletions
3-hr incubation with 17-hour recovery (without S9)										
DMSO 1%	200	2.00	2.00	1.00	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.50
DMSO 1%	200	3.00	3.00	0.50	1.00	1.50	0.00	0.00	0.00	0.50
Atogepant (µM/plate)										
20	200	2.50	2.50	0.50	0.50	0.00	1.50	0.00	0.00	0.50
60	200	1.50	2.50	1.00	0.00	1.00	0.50	0.00	0.00	0.00
100	200	3.50	4.00	1.00	0.00	2.00	1.00	0.00	0.00	0.50
3-hr incubation with 17-hour recovery (with S9)										
DMSO 1%	200	1.50	1.50	0.50	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00
DMSO 1%	200	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00	1.00
CP (2.5 µM)	100	12.00	12.00	3.00	4.00	5.00	0.00	0.00	0.00	5.00
CP (10 µM)	25	88.00	222.00	48.00	76.00	52.00	4.00	4.00	0.00	0.00
Atogepant (µM/plate)										
20	200	1.50	1.50	0.50	0.00	0.50	0.50	0.00	0.00	0.50
60	200	2.00	2.00	1.00	0.50	0.50	0.00	0.00	0.00	2.00
100	200	3.50	3.50	0.50	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.50

2.6.7.8.3.2 In Vitro 遺伝毒性試験－報告書番号：Report TT #11-8569（続き）

Treatment	Cells Scored	% Cells with Abs	Total Abs	Chromatid Deletions	Chromatid Exchanges	Chromosome Deletions	Chromosome Exchanges	Severely Damaged	Pulverized Chromosome	Chromatid Deletions
20-hr incubation (without S9)										
DMSO 1%	200	0.50	0.50	0.00	0.00	0.50	0.00	0.00	0.00	0.50
DMSO 1%	200	1.00	1.00	0.50	0.00	0.00	0.50	0.00	0.00	1.50
Atogepant (µM/plate)										
40	200	2.00	2.00	1.00	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60	200	2.00	2.00	1.50	0.00	0.50	0.00	0.00	0.00	1.00
70	200	1.00	1.00	0.50	0.00	0.50	0.00	0.00	0.00	1.00

Two hundred cells scored for aberrations per point except where noted.

Abs = aberrations (excluding gaps, pulverized chromosome, translocations, and abnormal monocentrics); PD = Population doubling; NA = Not Applicable; NS = Mot scored; CP = cyclophosphamide; DMSO = dimethyl sulfoxide; **p<0.01, one-sided Fisher's exact test

a. Total number of aberrations per 100 cells, since a cell may have more than one aberration

b. The number of endoreduplicated metaphases based on 500 cells.

c. The number of polyploid metaphases based on 500 cells.

d. 100 cells scored for aberrations

e. 25 cells scored for aberrations

f. Precipitate observed during treatment. Precipitate with S-9 based on results form 3-hr series without S-9 due to interference from S-9 components.

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 *In Vivo* 遺伝毒性試験－報告書の題名：不定期 DNA 合成試験

独立した in vivo 遺伝毒性試験は実施していない。

2.6.7.9.2 *In Vivo* 遺伝毒性試験－報告書の題名：小核試験

独立した in vivo 遺伝毒性試験は実施していない。ラットの 14 日間経口投与毒性試験（TT# 11-1106）で評価した。2.6.7.7.4 項を参照。

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 がん原性試験－報告書の題名：One-Month Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in rasH2 Wild-Type Mice (Hybrid) (Report TT #11-6037)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.4.2

Species/Strain: Mouse/Jic:CB6F1-nonTgrasH2@Jcl	**Duration of Dosing**: 1 month
Initial Age: 8 to 9 weeks	**Duration of Postdose**: NA
Date of First Dose: 21 Dec 2011	**Method of Administration**: Oral (gavage)
Vehicle/Formulation: 10% (10/90, w/w) Polysorbate 80 in deionized water	**GLP Compliance**: Yes
Special Features: For the toxicokinetic part of the study, 5 (control) to 11 mice/sex/group were used.	
No-Observed-Adverse-Effect Level: 100 mg/kg/day	

2.6.7.10.1　がん原性試験ー報告書番号：TT #11-6037（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		20		100	
Number of Animals	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Toxicokinetics (Week 4):										
C_{max} (µM)	-	-	0.279	0.189	0.952	1.09	1.45	1.98	2.38	3.06
AUC (µM•hr)	-	-	0.259	0.273	1.72	1.73	3.35	4.23	6.56	8.72
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund[a]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (%[b])	29.5 g	23.2 g	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- = No noteworthy findings; NA = Not Applicable; NE = Not examined; M = Male; F = Female

a. For the females, 1 animal in the 1 mg/kg/day range-finding component and 1 animal in each of the 5 and 20 mg/kg/day toxicokinetic component of the study were found dead after study initiation and before study start.

b. At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.10.2 がん原性試験ー報告書の題名：Three-Month Oral Range-Finding Study in Mice (Report TT #11-1169)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.4.2

Species/Strain: Mouse/CRL: CD1 (ICR)					**Duration of Dosing**: 3 Months							
Initial Age: Approximately 6 weeks					**Duration of Postdose**: NA							
Date of First Dose: 15 December 2011					**Method of Administration**: Oral gavage							
Vehicle/Formulation: 10% Polysorbate 80 in deionized water					**GLP Compliance**: Yes							
Special Features: Additional 11 mice/sex/group included for toxicokinetic assessments.												
No-Observed-Adverse-Effect Level: Males = 1 mg/kg/day; Females = 100 mg/kg/day												
Daily Dose (mg/kg/day)	**0**		**0.5**		**1**		**5**		**20**		**100**	
Number of Animals	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Toxicokinetics (Week 13):												
C_{max} (µM)	-	-	0.255	0.177	0.217	0.330	0.819	1.29	1.98	1.53	4.29	3.45
AUC (µM•hr)	-	-	0.475	0.243	0.597	0.479	3.12	2.66	10.1	4.47	38.7	18.6
Noteworthy Findings												
Died or Sacrificed Moribund	-	-	-	-	-	1[a]	-	-	-	-	-	-
Body Weight (%[b])	9.5 g	7.2 g	-13	+13	-11	+6	-8	+10	-13	+6	-20	+6
Food Consumption (%[c])	4.9 g	5.2 g	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.10.2　がん原性試験ー報告書番号：TT #11-1169（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0		0.5		1		5		20		100	
Number of Animals	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Serum Chemistry												
Total protein (g/dL)	4.6	4.3	4.3	4.2	4.4	4.1	4.2	4.2	4.4	4.3	4.2	4.3
Albumin (g/dL)	2.8	2.8	2.7	2.7	2.7	2.8	2.6	2.8	2.6	2.8	2.4	2.8
Triglycerides (mg/dL)	62	45	64	50	54	52	44	52	50	51	39	55
Organ Weights (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology												
Small intestine, vacuolation, epithelial, very slight	-	-	NE	NE	NE	-	NE	-	NE	1	-	1

a. One female administered 1 mg/kg was sacrificed on Study Day 14 due to gavage error.

b. For controls, group mean body-weight gains for the duration of the dosing period For treated groups, percent differences from control body-weight gain over the duration of the study are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c. Food consumption values are for the last week of the study.

- = No noteworthy findings; NA = Not Applicable; NE = Not examined; M = Male; F = Female; *-$p < 0.05$

2.6.7.10.3 がん原性試験ー報告書の題名：AGN-241689: A 2-Year Carcinogenicity Study by Oral Gavage in the Mouse (Report CGP-TX-05)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.4.1

Species/Strain: Mouse / Crl:CD1(ICR)

Duration of Dosing: A minimum of 104 consecutive weeks

Initial Age:
6 weeks at initiation of dosing

Method of Administration: Oral Gavage

Test Facility Study No.
8001821

Date of First Dose: 17 May 2017 (males) and 18 May 2017 (females)

Vehicle/Formulation: 10% Polysorbate 80 in Ultra Pure Water

GLP Compliance:
Yes

Special Features: N/A

Treatment of Controls: Group 1: Ultra Pure Water;
Group 2: 10% Polysorbate 80 in Ultra Pure Water

Non-Carcinogenic Level: ≤ 75 mg/kg/day in males and ≤ 160 mg/kg/day in females

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Toxicokinetics										
Day 28										
C_{max} (µM)	N/A	N/A	2.01	3.44	7.11	N/A	N/A	2.26	6.99	8.70
AUC_{0-t} (µM•hr)	N/A	N/A	6.22	14.1	53.0	N/A	N/A	5.69	23.4	51.2

2.6.7.10.3　がん原性試験－報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Died or Euthanized Moribund	32	30	23	28	30	31	30	26	27	25
Number of survivors at termination	28	30	37	32	30	29	30	34	33	35
Survival Rate (%)	47	50	62	53	50	48	50	57	55	58
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpable Masses										
Number of mice with palpable masses	17	14	24	5	9	4	3	4	2	3
Percent of mice with masses (%)	28	23	40	8	15	7	5	7	3	5

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[a] Neoplastic Lesions										
Adipose tissue										
Examined	1	1	1	0	4	1	3	4	3	4
Lymphoma, malignant, malignant; secondary, incidental	0	0	0	0	0	1	2	1	1	2
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Hemangioma; benign; incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Artery, Aorta										
Examined	60	59	60	59	60	58	59	60	58	60
Lymphoma, malignant, malignant; secondary, incidental	2	4	3	0	3	14	6	10	4	5
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	1	1	2	1	2	0	0	1	0	0
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Osteosarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Body cavity, abdominal										
Examined	1	0	0	0	1	0	2	1	2	3
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1
Osteosarcoma; malignant; secondary; incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Rhabdomyosarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験－報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Body Cavity, Nasal										
Examined	60	60	59	60	60	60	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	2	1	0	0	5	0	3	5	3
Carcinoma, pars intermedia; malignant; secondary; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Adenocarcinoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Odontoma; benign; incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Fibroma; cementifying; benign; incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Body Cavity, Cranial										
Examined	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
Carcinoma, pars intermedia; malignant; secondary; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Body Cavity, Thoracic										
Examined	0	0	1	2	0	0	0	1	1	1
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Liposarcoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Fibrosarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Bone										
Examined	3	1	0	1	1	0	0	1	0	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma; malignant secondary; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験－報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Bone Marrow										
Examined	60	60	59	60	60	60	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	2	5	2	1	2	14	2	9	8	6
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	4	1	1	1
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Bone Femur										
Examined	60	60	59	59	59	60	60	59	60	60
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; fatal	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Hemangioma; benign; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	4	2	0	0	9	1	4	4	2
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Bone Sternum										
Examined	59	59	59	60	60	60	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	2	2	0	2	10	4	9	6	4
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Osteosarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Brain										
Examined	60	60	59	60	60	60	60	60	60	60
Astrocytoma, malignant; malignant without metastasis; fatal	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Brain (cont'd)										
Meningioma, malignant; malignant with metastasis; primary; incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	3	2	0	1	8	3	7	3	2
Carcinoma, pars intermedia; malignant; secondary; incidental	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Carcinoma, pars distalis; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Cervix										
Examined	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	58	58	54	59	54
Leiomyosarcoma; malignant without metastasis; fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	0	1

2.6.7.10.3 がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Cervix (cont'd)										
Squamous cell carcinoma; malignant without metastasis; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	1	0	0
Polyp; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	1	0	0
Epididymis										
Examined	60	60	60	60	60	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	2	4	3	2	4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	1	0	0	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Osteosarcoma; malignant; secondary; incidental	1	0	0	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Esophagus										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	59	60	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	2	2	0	2	7	0	8	0	3
Squamous cell carcinoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Eye										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	59	60	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	2	2	0	1	8	2	3	4	1
Gallbladder										
Examined	55	60	58	57	57	60	60	58	60	59
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	4	2	1	1	9	3	2	4	4
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
Gland, Adrenal										
Examined	59	60	60	60	60	60	60	59	60	60
Pheochromocytoma, benign; benign; incidental	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
Cortical carcinoma; malignant with metastasis; primary; incidental	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Cortical adenoma; benign; incidental	2	1	0	3	0	0	1	0	0	0
Pheochromocytoma, malignant; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Adrenal (cont'd)										
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	5	3	1	2	13	5	6	3	5
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.3 がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Adrenal (cont'd)										
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Subcapsular adrenal tumor, benign; type a; benign; incidental	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
Subcapsular adrenal tumor, benign; mixed type; benign; incidental	3	4	0	2	3	0	0	1	1	0
Subcapsular adrenal tumor, benign; type b; benign; incidental	1	2	0	0	1	0	0	0	1	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
Gland, Harderian										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Adenoma; benign; incidental	7	7	6	8	8	4	3	1	2	4
Adenocarcinoma; malignant with metastasis; primary; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	2	0	0	1	0	0	1	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	7	3	2	1	14	7	7	10	7

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Harderian (cont'd)										
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Gland, Lacrimal										
Examined	60	60	60	60	60	60	56	60	58	59
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	3	7	4	2	1	16	7	12	10	7
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Gland, Mammary										
Examined	0	0	0	0	0	54	56	52	58	54
Adenocarcinoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	10	3	7	6	2
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Parathyroid										
Examined	55	57	50	55	53	49	51	57	54	49
Adenoma; benign; incidental	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	1	0	0	0	2	1	1	0	0
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Pituitary										
Examined	59	60	57	59	56	60	59	57	60	58
Adenoma, pars distalis; benign; incidental	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1
Adenoma, pars intermedia; benign; incidental	0	0	0	0	0	1	1	1	0	2
Adenoma, pars intermedia; benign; fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Carcinoma, pars distalis; malignant with metastasis; primary; incidental	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Carcinoma, pars intermedia; malignant with metastasis; primary; fatal	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	2	2	0	0	3	0	4	1	1

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Pituitary (cont'd)										
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Meningioma, malignant, malignant; secondary; incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Gland, Preputial										
Examined	9	14	15	10	12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	1	1	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Gland, Prostate										
Examined	60	60	59	58	60	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	4	4	5	3	3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Salivary, Mandibular										
Examined	60	60	60	59	60	60	59	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	3	5	4	4	3	18	5	11	13	7
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Salivary, Mandibular (cont'd)										
Myoepithelioma, malignant; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Gland, Seminal Vesicle										
Examined	60	60	60	60	60	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Adenocarcinoma; malignant without metastasis; fatal	1	0	0	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	3	4	5	3	3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Osteosarcoma; malignant; secondary; incidental	1	0	0	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Leiomyosarcoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Gland, Thyroid										
Examined	60	60	59	60	60	60	60	60	60	57
Follicular cell adenoma; benign; incidental	0	1	0	3	0	0	0	0	0	1

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Thyroid (cont'd)										
Follicular cell carcinoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	3	2	1	2	7	3	6	4	3
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Heart										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Heart (cont'd)										
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	2	5	5	0	3	13	7	9	8	6
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	4	1	0	1
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	1	1	3	0	1	0	0	1	0	0
Osteosarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Hemolymphoreticular Tissue										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Histiocytic sarcoma; malignant with metastasis; primary; incidental	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
Histiocytic sarcoma; malignant with metastasis; primary; fatal	0	0	0	2	0	1	5	2	2	2
Leukemia, granulocytic, malignant with metastasis; primary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Leukemia, granulocytic, malignant with metastasis; primary; fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, malignant; malignant with metastasis; primary; incidental	3	5	5	8	2	10	12	13	13	16
Lymphoma, malignant; malignant with metastasis; primary; fatal	2	5	2	1	3	16	6	7	8	4

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Kidney										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	1	0	0	5	2	2	1
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	4	8	5	5	3	22	10	14	19	11
Osteosarcoma; malignant; secondary; incidental	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tubular cell adenoma; benign; incidental	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Islet cell carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Large Intestine, Cecum										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Adenocarcinoma; malignant without metastasis; fatal	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	2	1	0	2	2	1	3	4	2

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Large Intestine, Colon										
Examined	60	60	59	60	60	60	60	60	60	60
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	1	2	1	3	1	1
Large Intestine, Rectum										
Examined	60	59	59	60	60	60	60	59	59	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	1	0	0	0	8	3	2	4	1
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Larynx										
Examined	60	59	59	60	60	59	60	60	60	59
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	2	5	3	0	2	6	4	6	4	3

2.6.7.10.3　がん原性試験－報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Liver										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Hepatocellular carcinoma; malignant without metastasis; incidental	13	3	4	6	9	0	0	0	0	0
Hepatocellular carcinoma; malignant without metastasis; fatal	0	2	2	0	1	1	0	0	0	0
Hepatocellular adenoma; benign; incidental	3	3	4	8	2	0	0	2	1	2
Hepatocellular adenoma; benign fatal	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	2	5	2	1	2	16	6	11	14	5
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	2	0	1	5	2	1	3
Islet cell carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Liver (cont'd)										
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	1	2	0	0	0	1	2	0	2	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; fatal	1	1	0	3	1	0	0	0	0	0
Osteosarcoma; malignant; secondary; incidental	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Osteosarcoma; malignant with metastasis; primary; fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Osteosarcoma; malignant without metastasis; secondary; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Ito cell tumor, benign; benign; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Lung										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	2	0	1	4	1	0	1
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant with metastasis; primary; incidental	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant with metastasis; primary; fatal	4	1	3	1	2	0	0	2	1	0
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant without metastasis; incidental	13	12	19	9	14	6	10	6	7	8
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant without metastasis; fatal	4	2	5	7	1	1	4	2	0	2
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

2.6.7.10.3　がん原性試験－報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Lung (cont'd)										
Bronchioloalveolar adenoma; benign; incidental	4	6	7	10	6	9	7	7	6	7
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	3	7	6	4	4	22	16	17	18	14
Osteosarcoma; malignant; secondary; incidental	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Osteosarcoma; malignant with metastasis; primary; fatal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma; endometrial; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Cortical carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Islet cell carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Lymph Node										
Examined	11	9	8	11	10	9	17	10	12	12
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	2	1	2	2	2	6	7	6	9	7
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	1	0	1	3	2	1	1
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymph Node, Mandibular										
Examined	58	58	60	58	56	59	57	59	60	59
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	4	6	4	3	2	17	8	10	12	9
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Lymph Node, Mesenteric										
Examined	60	57	60	60	59	58	60	60	58	59
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	4	6	3	4	3	18	5	7	9	8
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	4	1	1	0
Muscle, Skeletal										
Examined	60	60	60	59	60	60	60	59	60	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	2	2	2	1	1	9	2	4	0	2
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Osteosarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	0 (Water Control)	0 (Vehicle Control)	5	20	75	0 (Water Control)	0 (Vehicle Control)	5	30	160
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Nerve, Optic										
Examined	59	56	58	59	55	59	56	56	58	58
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0
Nerve, Sciatic										
Examined	60	60	60	60	60	59	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	2	1	1	1	5	0	5	1	2
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Ovary										
Examined	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	60	60	59	60	60
Adenocarcinoma; endometrial; malignant; secondary; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	0	1
Cystadenoma; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2	1	4	4	0
Granulosa cell tumor, benign; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	0	0
Thecoma, benign; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2	1	1	0	1

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	0 (Water Control)	0 (Vehicle Control)	5	20	75	0 (Water Control)	0 (Vehicle Control)	5	30	160
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Ovary (cont'd)										
Adenoma; rete ovarii; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	18	8	6	10	6
Luteoma; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2	2	3	4	2
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	5	2	2	2
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	2	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	0	0
Sertoli cell tumor, benign; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	0	0
Cortical carcinoma; malignant; secondary; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	0	0
Mixed sex cord stromal tumor, benign; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	1	0	1
Hemangioma; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	4	1	1	0

2.6.7.10.3　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Oviduct										
Examined	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	59	56	58	54	58
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	6	2	5	2	2
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	0	0	0
Pancreas										
Examined	60	60	60	60	60	59	60	58	60	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	3	2	3	1	4	14	8	11	8	6
Islet cell carcinoma; malignant with metastasis; primary; incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Islet cell carcinoma; malignant with metastasis; primary; fatal	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	1	2	2	1	0
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Osteosarcoma; malignant secondary; incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Pancreas (cont'd)										
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; fatal	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Pericardium										
Examined	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Site, Uncertain Primary										
Examined	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Osteosarcoma; malignant with metastasis; primary; fatal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Skin										
Examined	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Papilloma; benign; incidental	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
Papilloma; benign; fatal	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Basal cell tumor, malignant; malignant without metastasis; fatal	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	2	5	3	0	2	9	3	5	4	3
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Skin (cont'd)										
Keratoacanthoma; benign; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Mast cell tumor, benign; benign; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Sebaceous cell adenoma; benign; incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Small Intestine, Duodenum										
Examined	59	59	59	59	60	60	60	59	60	60
Adenoma; benign; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma; malignant without metastasis; incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	1	1	2	1	5	3	3	3	1
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	4	1	1	0

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Small Intestine, Ileum										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	58
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	4	2	0	0	6	1	3	4	1
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Small Intestine, Jejunum										
Examined	58	59	59	60	60	59	60	60	60	60
Adenoma; benign; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	3	0	1	0	5	3	3	2	2
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Small Intestine, Jejunum (cont'd)										
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Spinal Cord, Cervical										
Examined	60	60	59	60	60	60	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	2	1	0	0	4	3	2	0	1
Spinal Cord, Lumbar										
Examined	60	60	59	60	60	60	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	2	1	0	1	4	2	1	0	0
Spinal Cord, Thoracic										
Examined	60	60	59	60	60	60	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	2	1	0	0	4	2	1	1	1

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Spleen										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	1	2	1	2	0	2	1	1	2	2
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; fatal	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	3	8	3	5	3	17	11	13	13	12
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	1	0	1	3	2	1	0
Stomach										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Adenoma; benign; incidental	2	4	0	1	1	0	0	0	1	1
Adenocarcinoma; malignant without metastasis; fatal	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Stomach (cont'd)										
Neuroendocrine cell tumor, malignant; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	2	5	4	1	3	16	6	7	7	4
Islet cell carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Osteosarcoma; malignant without metastasis; incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Subcutis										
Examined	2	1	2	2	6	2	3	2	2	3
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; fatal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Fibrosarcoma; malignant with metastasis; primary; fatal	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
Fibrosarcoma; malignant without metastasis; fatal	0	0	0	1	2	0	1	1	0	0
Sarcoma; malignant with metastasis; primary; fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Rhabdomyosarcoma; malignant with metastasis; primary; fatal	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Rhabdomyosarcoma; malignant without metastasis; incidental	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Rhabdomyosarcoma; malignant without metastasis; fatal	0	0	0	0	3	0	1	0	0	0
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Schwannoma, malignant; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Schwannoma, malignant; malignant without metastasis; fatal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Testis										
Examined	60	60	60	60	60	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Interstitial (leydig) cell adenoma; benign; incidental	0	1	2	0	2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	3	1	0	2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Thymus										
Examined	57	57	58	60	57	60	59	60	60	59
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	3	9	6	7	2	24	15	19	17	18
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	1	0	1	2	1	1	1
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Thymus (cont'd)										
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0
Rhabdomyosarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Osteosarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Fibrosarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Hemangioma; benign; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Tongue										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	2	1	1	1	5	1	4	2	3
Papilloma; squamous cell; benign; incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Trachea										
Examined	59	60	60	60	60	60	59	59	58	60
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	1	4	2	0	1	10	2	8	1	3
Bronchioloalveolar carcinoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Ureter										
Examined	2	1	0	2	2	0	0	1	0	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
Urinary Bladder										
Examined	60	60	60	59	60	60	59	59	60	60
Transitional cell carcinoma; malignant without metastasis; incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	3	4	2	2	2	16	7	3	9	7

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Urinary Bladder (cont'd)										
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Transitional cell papilloma; benign; incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic, malignant; secondary; incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Uterus										
Examined	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	60	60	60	60	60
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	5	2	2	4
Leiomyoma; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2	2	1	2	1
Leiomyosarcoma; malignant without metastasis; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2	1	0	1	0
Leiomyosarcoma; malignant without metastasis; fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	1	0	0
Schwannoma, benign; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	0	0	0
Endometrial stromal sarcoma; malignant without metastasis; fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	1	0	0
Schwannoma, malignant; malignant without metastasis; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	1	0

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Uterus (cont'd)										
Adenoma; endometrial; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	1	0
Adenocarcinoma; endometrial; malignant with metastasis; primary; fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	0	1
Adenocarcinoma; endometrial; malignant without metastasis; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	18	6	4	7	5
Polyp; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3	2	4	0	2
Polyp; benign; fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	0	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2	1	0	0	4
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis; fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	1	2	1	1
Hemangioma; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	2	0	0
Hemangioma; benign; fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	0	1

2.6.7.10.3 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Vagina										
Examined	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	60	58	59	58	58
Papilloma; squamous cell; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant; secondary; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	12	3	5	4	2
Histiocytic sarcoma; malignant; secondary; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	1	0
Polyp; benign; incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	1	0
Noteworthy Findings										
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology[a] Non-Neoplastic Lesions	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Small Intestine, Duodenum[b]										
Examined	31	29	22	27	30	31	30	25	27	25
Vacuolation; epithelial										
Minimal	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3

2.6.7.10.3 がん原性試験ー報告書番号：Report CGP-TX-05（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**20**	**75**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**5**	**30**	**160**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[a] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Small Intestine, Jejunum[b]										
Examined	30	29	22	28	30	30	30	26	27	25
Vacuolation; epithelial										
Minimal	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Footnotes:

- = no noteworthy findings; N/A = not applicable; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration, estimated by the linear trapezoidal rule; C_{max} = maximum concentration; F = female; M = male.

a. Incidence is presented.

b. Observed in preterminal animals.

2.6.7.10.4 がん原性試験ー報告書の題名：AGN-241689: A 2-Year Carcinogenicity Study by Oral Gavage in the Wistar Han Rat (Report CGP-TX-06)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.4.1

Species/Strain: Rat / Wistar Hannover Crl:WI (Han)

Duration of Dosing: A minimum of 104 consecutive weeks

Initial Age:
6 weeks at initiation of dosing

Method of Administration: Oral Gavage

Test Facility Study No.
8001822

Date of First Dose: 31 May 2017 (males) and 01 Jun 2017 (females)

Vehicle/Formulation: 100% Polyethylene Glycol 400 (PEG 400)

GLP Compliance:
Yes

Special Features: N/A

Treatment of Controls: Group 1: Ultra Pure Water;
Group 2: 100% Polyethylene Glycol 400 (PEG 400)

Non-Carcinogenic Level: ≤ 100 mg/kg/day in males and ≤ 200 mg/kg/day in females

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Toxicokinetics										
Day 28										
C_{max} (µM)	N/A	N/A	1.56	4.09	20.1	N/A	N/A	5.03	16.4	41.6
AUC_{0-t} (µM•hr)	N/A	N/A	8.86	23.8	136	N/A	N/A	24.4	101	214

2.6.7.10.4　がん原性試験ー報告書番号：CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Died or Euthanized Moribund	17	15	18	18	17	23	22	17	22	17
Number of survivors at termination	43	45	42	42	43	37	38	43	38	43
Survival Rate (%)	72	75	70	70	72	62	63	72	63	72
Body Weight (%)[a]										
Week 3 (Day 21)	252.9 g	256.7g	0.3	-4.1	-5.3*	171.0 g	174.4 g	-1.3	-1.3	-1.7
Week 28 (Day 196)	460.4 g	459.2 g	1.2	-2.7	-6.0**	253.4 g	254.6 g	-2.1	-2.5	-4.6**
Week 44 (Day 308)	516.4 g	509.3 g	0.8	-3.9	-6.8**	275.0 g	273.2 g	-2.8	-5.4*	-7.7**
Week 104 (Day 728)	646.5 g	612.7 g	-0.7	-4.7	-10.2 **	367.7 g	343.4 g	6.1	-6.8	-9.2
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations[b]										
Fur, Wet	0 (0)	18 (62)	51 (235)	57 (482)	58 (906)	4 (8)	5 (7)	57 (226)	56 (428)	60 (697)
Salivation	0 (0)	3 (5)	11 (16)	16 (35)	49 (312)	2 (2)	2 (2)	56 (76)	56 (116)	46 (139)
Palpable Masses										
Number of rats with palpable masses	12	9	12	11	11	27	14	17	11	7
Percent of rats with masses (%)	20	15	20	18	18	45	23	28	18	12

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions										
Adipose tissue										
Examined	5	4	4	4	3	7	6	6	5	3
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	1	1	0	0	0	0	N/A	0	3	2
Schwannoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	1	N/A	0	0	0
Pheochromocytoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	N/A	1	0	0
Teratoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	N/A	1	0	0
Hemangioma; benign, incidental	0	0	0	0	1	0	N/A	0	0	0
Mesothelioma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	0	0	0	N/A	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	1	0	N/A	0	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	N/A	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Artery, Aorta										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Schwannoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Body cavity, abdominal										
Examined	0	3	0	1	2	0	0	0	0	0
Schwannoma, malignant; malignant without metastasis, fatal	N/A	1	N/A	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Leiomyosarcoma; malignant, secondary, incidental	N/A	1	N/A	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	N/A	1	N/A	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	N/A	0	N/A	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mesothelioma, malignant; malignant without metastasis, incidental	N/A	0	N/A	0	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Body Cavity, Nasal										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	3	0	0	3	0	1	0	0	0	0
Fibrosarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Sarcoma; not otherwise specified, malignant with metastasis, primary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Papilloma; squamous cell, benign, incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Body Cavity, Oral										
Examined	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant without metastasis, fatal	N/A	N/A	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Body Cavity, Pelvic										
Examined	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Body Cavity, Thoracic										
Examined	0	0	1	0	1	0	1	1	2	0
Thymoma, malignant; malignant, secondary, incidental	N/A	N/A	1	N/A	0	N/A	0	0	0	N/A
Bone										
Examined	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0
Osteosarcoma; malignant with metastasis, primary, fatal	0	N/A	0	0	N/A	0	N/A	0	1	N/A
Bone Marrow										
Examined	60	60	60	60	59	59	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	3	0	0	0	0	1	0
Pheochromocytoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Bone Femur										
Examined	60	60	59	60	60	59	60	60	59	60
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Brain										
Examined	60	60	59	60	60	60	60	60	60	60
Astrocytoma, malignant; malignant without metastasis, incidental	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0
Astrocytoma, malignant; malignant without metastasis, probably, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Astrocytoma, malignant; malignant without metastasis, probably fatal	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Granular cell tumor, benign; benign, incidental	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Granular cell tumor, malignant; malignant without metastasis, incidental	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
Granular cell tumor, malignant; malignant without metastasis, fatal	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Brain (cont'd)										
Meningioma, malignant; malignant without metastasis, fatal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oligodendroglioma, malignant; malignant without metastasis, fatal	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Carcinoma, pars distalis; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Cervix										
Examined	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	60	60	60	59	60
Schwannoma, malignant; malignant without metastasis, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	0	1
Schwannoma, malignant; malignant without metastasis, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	0	0
Schwannoma, malignant; malignant with metastasis, primary, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	1	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Cervix (cont'd)										
Schwannoma, malignant; malignant with metastasis, primary, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	0	0	0
Schwannoma, benign; benign, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant without metastasis, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant with metastasis, primary, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	0	1
Teratoma, malignant; malignant, secondary, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	1	0	0
Polyp; benign, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	0	2
Polyp; benign, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	0	1
Duct, Bile										
Examined	15	15	15	13	9	11	8	7	7	12
Carcinoma; malignant without metastasis, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Ear										
Examined	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sebaceous cell adenoma; benign, fatal	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Epididymis										
Examined	60	60	60	60	60	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mesothelioma, malignant; malignant with metastasis, primary, incidental	1	1	0	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	1	0	0	0	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	0	1	0	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	2	0	0	2	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Schwannoma, malignant; malignant without metastasis, fatal	1	1	0	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Leiomyosarcoma; malignant, secondary, incidental	0	1	0	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Esophagus										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Sarcoma; not otherwise specified, malignant without metastasis, fatal	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Eye										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	2	0	1	0	0	0	0
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
GALT										
Examined	60	60	60	60	59	59	59	60	58	58
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Adrenal										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Pheochromocytoma, benign; benign, incidental	0	0	1	1	3	0	0	0	1	0
Cortical adenoma; benign, incidental	2	4	3	4	3	3	2	2	1	1
Pheochromocytoma, complex, benign; benign, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Pheochromocytoma, malignant; malignant without metastasis, fatal	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Pheochromocytoma, malignant; malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1
Schwannoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Ganglioneuroma; benign, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験ー報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Harderian										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	2	0	1	0	0	0	0
Fibrosarcoma; malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Sarcoma; not otherwise specified, malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Gland, Lacrimal										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Mammary										
Examined	0	0	0	0	0	60	60	59	59	59
Fibroadenoma; benign, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	10	6	4	1	3
Fibroadenoma; benign, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	0	0	0
Fibroadenoma; multiple, benign, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	4	1	0	0	0
Fibroadenoma; multiple, benign, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	0	0
Adenoma; benign, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	1	0	0
Adenocarcinoma; malignant without metastasis, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	3	3	3	1
Adenocarcinoma; malignant without metastasis, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	1	0
Adenocarcinoma; multiple, malignant without metastasis, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	1	0	0
Adenocarcinoma; multiple, malignant without metastasis, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Parathyroid										
Examined	57	55	51	57	59	57	59	59	59	59
Adenoma; benign, incidental	2	5	1	3	3	2	0	0	1	1
Adenoma; multiple, benign, incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Gland, Pituitary										
Examined	59	60	58	59	60	60	60	60	59	60
Adenoma, pars distalis; benign, incidental	10	14	12	11	15	17	28	33	16	24
Adenoma, pars distalis; benign, probably incidental	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0
Adenoma, pars distalis; benign, probably fatal	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
Adenoma, pars distalis; benign, fatal	7	8	5	4	6	6	7	3	7	5
Carcinoma, pars distalis; malignant with metastasis, primary, incidental	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Carcinoma, pars distalis; malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Prostate										
Examined	60	60	60	60	60	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Adenocarcinoma; malignant with metastasis, primary, incidental	1	0	0	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	0	1	0	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Adenocarcinoma; malignant with metastasis, primary, fatal	0	1	0	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Gland, Salivary, Mandibular										
Examined	60	59	60	60	60	60	60	59	59	60
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Salivary, Mandibular (cont'd)										
Schwannoma, malignant; malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma; malignant without metastasis, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Sarcoma; not otherwise specified, malignant without metastasis, incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Gland, Seminal, Vesicle										
Examined	60	59	60	60	60	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	1	1	0	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Gland, Thyroid										
Examined	60	59	60	60	60	60	60	59	60	60
Follicular cell adenoma; benign, incidental	5	4	6	2	7	4	4	1	0	1
Follicular cell adenoma; multiple, benign, incidental	2	0	2	3	2	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Gland, Thyroid (cont'd)										
Follicular cell carcinoma; malignant without metastasis, incidental	1	0	2	0	1	1	1	0	0	0
Follicular cell carcinoma; multiple, malignant without metastasis, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C-cell carcinoma; malignant with metastasis, primary, incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
C-cell carcinoma; malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
C-cell adenoma; benign, incidental	7	7	6	4	4	4	4	3	4	2
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Head										
Examined	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant without metastasis, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	N/A	N/A

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Heart										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Schwannoma, malignant; malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Hemangioma; benign, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Hemolymphoreticular Tissue										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Leukemia; myeloid, malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant with metastasis, primary, incidental	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Hemolymphoreticular Tissue (cont'd)										
Histiocytic sarcoma; malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Lymphoma, malignant; malignant with metastasis, primary, incidental	1	1	0	1	1	0	0	0	1	2
Lymphoma, malignant; malignant with metastasis, primary, fatal	2	0	0	2	0	1	0	1	0	1
Kidney										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Nephroblastoma, malignant; malignant without metastasis, fatal	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	2	0	0	3	0	1	0	1	1	1
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Schwannoma, malignant; malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Kidney (cont'd)										
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liposarcoma; malignant without metastasis, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Large Intestine, Cecum										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lipoma; benign, incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Leiomyosarcoma; malignant without metastasis, incidental	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験ー報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Large Intestine, Colon										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Adenocarcinoma; malignant with metastasis, primary, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Large Intestine, Rectum										
Examined	59	60	60	59	60	60	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Polyp; benign, incidental	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Larynx										
Examined	60	59	60	60	60	60	60	59	60	60
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	2	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Liver										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Hepatocellular carcinoma; malignant without metastasis, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Hepatocellular carcinoma; malignant without metastasis, fatal	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Hepatocellular adenoma; benign, incidental	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	0 (Water Control)	0 (Vehicle Control)	10	20	100	0 (Water Control)	0 (Vehicle Control)	25	65	200
Number of Animals/Sex/Group:	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
Main:	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Liver (cont'd)										
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	2	0	0	3	0	1	0	1	1	1
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Hepatocholangiocellular adenoma; benign, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Cholangiocarcinoma; malignant without metastasis, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Cholangioma; benign, incidental	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	1	2	0	0	0	0	0	0	2	2
Squamous cell carcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Pheochromocytoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Teratoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Leiomyosarcoma; malignant, secondary, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Schwannoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Lung										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Bronchioloalveolar adenoma; benign, incidental	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0
Osteosarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	2	0	0	3	0	1	0	1	1	1
Schwannoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0
C-cell carcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Ceruminous gland carcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Pheochromocytoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Teratoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験ー報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Lung (cont'd)										
Fibroma; benign, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Sarcoma; not otherwise specified, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Thymoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Lymph Node										
Examined	8	13	11	11	10	16	10	16	14	11
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	2	0	1	0	1	1	0
Hemangiosarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
Squamous cell carcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Leiomyosarcoma; malignant, secondary, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Lymph Node (cont'd)										
C-cell carcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Lymph Node, Mandibular										
Examined	60	59	60	59	60	60	60	58	59	59
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	3	0	0	3	0	1	0	1	0	2
Schwannoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Sarcoma; not otherwise specified, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Hemangioma; benign, incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験ー報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Lymph Node, Mesenteric										
Examined	60	60	59	60	60	60	60	60	59	60
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	3	0	0	3	0	1	0	1	1	1
Hemangioma; benign, incidental	4	2	4	7	6	2	0	1	0	0
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Lymph Node, Mesenteric (cont'd)										
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis, incidental	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Muscle, Skeletal										
Examined	60	59	59	60	60	60	60	60	60	60
Fibroma; benign, incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Schwannoma, malignant; malignant without metastasis, fatal	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Teratoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Nerve, Sciatic										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Ovary										
Examined	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	60	60	60	59	60
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	0	1
Thecoma, malignant; malignant without metastasis, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	1	0
Cystadenocarcinoma; malignant without metastasis, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	1	0	0
Granulosa cell tumor, benign; benign, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	2	0
Teratoma, malignant; malignant with metastasis, primary, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	1	0	0
Thecoma, benign; benign, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2	0	0	0	0
Schwannoma, malignant; malignant, secondary, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant, secondary, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	0	1
Mixed sex cord stromal tumor, benign; benign, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	8	5	4	4

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Pancreas										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Schwannoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Teratoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Islet cell carcinoma; malignant without metastasis, incidental	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
Islet cell carcinoma; malignant without metastasis, fatal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Islet cell adenoma; benign, incidental	1	2	1	2	4	0	1	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Pancreas (cont'd)										
Leiomyosarcoma; malignant, secondary, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Pharynx										
Examined	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Squamous cell carcinoma; malignant without metastasis, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	N/A
Site, Uncertain, Primary										
Examined	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Adenocarcinoma; malignant with metastasis, primary, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	N/A
Skin										
Examined	59	60	60	60	60	60	60	59	60	60
Papilloma; squamous cell, benign, incidental	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Skin (cont'd)										
Hair follicle tumor, benign; benign, incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Hair follicle tumor, benign; pilomatrixoma type, benign, incidental	0	1	0	2	0	0	0	0	1	0
Basal cell tumor, benign; benign, incidental	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant without metastasis, incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Sebaceous cell adenoma; benign, incidental	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Small Intestine, Duodenum										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Teratoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Small Intestine, Ileum										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Small Intestine, Jejunum										
Examined	60	60	59	60	60	60	60	60	59	60
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Fibroma; benign, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Sarcoma; malignant without metastasis, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Sarcoma; not otherwise specified, malignant without metastasis, incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sarcoma; not otherwise specified, malignant without metastasis, fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, fatal	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Spinal Cord, Cervical										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Mixed glioma, malignant; malignant without metastasis, fatal	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Spleen										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma; malignant without metastasis, probably fatal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	2	0	0	3	0	1	0	1	1	1
Leukemia; myeloid, malignant, secondary, incidental	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Teratoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Leiomyosarcoma; malignant, secondary, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Stomach										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Leiomyosarcoma; malignant with metastasis, primary, fatal	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Schwannoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Fibrosarcoma; malignant without metastasis, incidental	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Sarcoma; not otherwise specified, malignant without metastasis, incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Teratoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Subcutis										
Examined	5	7	5	2	4	22	16	12	9	8
Osteosarcoma; malignant without metastasis, fatal	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Subcutis (cont'd)										
Fibrosarcoma; malignant without metastasis, fatal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma; malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Sarcoma; not otherwise specified, malignant without metastasis, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Sarcoma; not otherwise specified, malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Ceruminous gland carcinoma; malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Fibroma; benign, incidental	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0
Fibroma; benign, fatal	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Liposarcoma; multiple, malignant without metastasis, fatal	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Schwannoma, benign; benign, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemangioma; benign, incidental	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Subcutis (cont'd)										
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Lipoma; benign, incidental	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Hair follicle tumor, benign; pilomatrixoma type, benign, incidental	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Basal cell tumor, malignant; malignant without metastasis, fatal	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Tail										
Examined	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Papilloma; squamous cell, benign, incidental	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	N/A
Sebaceous cell adenoma; benign, incidental	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	N/A
Testis										
Examined	60	60	60	60	60	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Interstitial (leydig) cell adenoma; benign, incidental	0	3	0	0	2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mesothelioma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	1	0	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Seminoma, malignant; malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	0	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Testis (cont'd)										
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	1	0	0	1	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Thymus										
Examined	59	58	58	59	60	59	59	60	59	59
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	2	1	0	3	1	1	0	0	0	1
Thymoma, malignant; malignant with metastasis, primary, fatal	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Thymoma, benign; benign, incidental	1	0	2	1	0	2	4	0	2	1
Thymoma, benign; benign, fatal	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Tongue										
Examined	60	58	60	60	60	60	60	59	60	58
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Tongue (cont'd)										
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Granular cell tumor, benign; benign, incidental	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Seminoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Trachea										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Ureter										
Examined	1	2	0	2	2	1	2	0	0	1
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	0	1	N/A	0	0	0	0	N/A	N/A	0
Histiocytic sarcoma; malignant, secondary, incidental	0	0	N/A	0	1	0	0	N/A	N/A	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Urinary Bladder										
Examined	59	60	60	60	60	60	60	60	59	60
Teratoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Adenocarcinoma; malignant, secondary, incidental	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant; malignant, secondary, incidental	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Uterus										
Examined	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	60	60	60	59	60
Leiomyoma; benign, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	1	1
Leiomyosarcoma; malignant without metastasis, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	0	0	0
Endometrial stromal sarcoma; malignant without metastasis, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	1	0	0
Schwannoma, malignant; malignant without metastasis, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	2	0
Schwannoma, malignant; malignant, secondary, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	0	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	0 (Water Control)	0 (Vehicle Control)	10	20	100	0 (Water Control)	0 (Vehicle Control)	25	65	200
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Uterus (cont'd)										
Adenoma; benign, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	1	0
Adenocarcinoma; malignant without metastasis, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	3	3	0	4
Adenocarcinoma; malignant, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	1	0
Adenocarcinoma; malignant without metastasis, probably incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	0	0	0
Adenocarcinoma; malignant without metastasis, probably fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	0	0	0
Adenocarcinoma; malignant with metastasis, primary, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	1	1
Adenocarcinoma; malignant with metastasis, primary, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	1	1
Polyp; benign, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	7	6	8	9	3
Polyp; benign, probably fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	0	1
Polyp; benign, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma; malignant, secondary, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	0	1
Pheochromocytoma, malignant; malignant, secondary, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	1	0	0
Teratoma, malignant; malignant, secondary, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	1	0	0

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Uterus (cont'd)										
Sarcoma; not otherwise specified, malignant without metastasis, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0	0	0	0
Vagina										
Examined	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	60	60	60	60	59
Schwannoma, malignant; malignant, secondary, incidental	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	1	0	0
Sarcoma; not otherwise specified, malignant without metastasis, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1	0	0	0
Sarcoma; not otherwise specified, malignant with metastasis, primary, fatal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	0	1

2.6.7.10.4 がん原性試験－報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Neoplastic Lesions (cont'd)										
Noteworthy Findings										
Macroscopic Observations										
Jejunum										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
Discoloration; pale	0	0	0	3	12	0	0	1	9	15
Duodenum										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
Discoloration; pale	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2

2.6.7.10.4 がん原性試験ー報告書番号：Report CGP-TX-06（続き）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**10**	**20**	**100**	**0 (Water Control)**	**0 (Vehicle Control)**	**25**	**65**	**200**
Number of Animals/Sex/Group:	**M**	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	**F**
Main:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Histopathology[c] Non-Neoplastic Lesions										
Jejunum										
Examined	60	60	59	60	60	60	60	60	59	60
Vacuolation; epithelial										
Minimal	0	0	4	13	7	0	0	10	7	6
Mild	0	0	1	2	13	0	0	3	9	3
Moderate	0	0	1	8	17	0	0	1	11	15
Marked	0	0	0	0	2	0	0	0	3	17
Duodenum										
Examined	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
Vacuolation; epithelial										
Minimal	0	0	0	4	4	0	0	2	2	5
Mild	0	0	0	3	3	0	0	2	0	3
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2

- = no noteworthy findings; N/A = not applicable; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration, estimated by the linear trapezoidal rule; C_{max} = maximum concentration; F = female; M = male.

* = $p \leq 0.05$; ** = $p \leq 0.01$

a. For water and vehicle controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from vehicle controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences). In males at 100 mg/kg/day, lower mean body weight values were statistically significant from Week 3 to Week 104, and ranged between -5.2 to -11% when compared to vehicle controls. In females at ≥ 65 mg/kg/day, lower group mean body weights were dose-related and statistically significant commencing Week 28/Week 44, respectively and remained present up to Week 104. Values ranged between -4.4 to -16.2% when compared to vehicle controls.

b. Number of animals affected (Number of observations).

c. Incidence is presented

2.6.7.11 生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験

2.6.7.11.1 生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験－報告書の題名：Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats (Report TT #12-7061)

Test Article: Atogepant
Module 4.2.3.5.2

Species/ Strain	Method of Administration (Formulation)	Dosing Period	Doses mg/kg	No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Status
Rat/ Crl:WI(Han)	Oral gavage (100% Polyethylene Glycol 400)	GD 6 through 20 for females scheduled for cesarean section. GD 6 through 15 for females scheduled for toxicokinetic sampling	0, 5, 20, 250, 750	12/group (8/group for cesarean section; 4/group for toxicokinetics)	All animals survived to scheduled necropsy. No evidence of maternal toxicity or developmental toxicity (embryo/fetal viability, fetal weights, external, or visceral morphology) at ≤ 20 mg/kg/day. There was Atogepant-related maternal toxicity ≥ 250 mg/kg/day groups, as evidenced by decreases in mean maternal body weight gain between GD 6 and 18 (36% and 28% below the control group, respectively) and between GD 6 and 21 when adjusted for total fetal weight (31% and 29% below the control group, respectively), and decreases in mean maternal food consumption on GD 8 (24% and 14% below the control group, respectively). Atogepant-related developmental toxicity in the 250 and 750 mg/kg/day groups was limited to decreases in mean live fetal weights (11-14% below the control group).	Non-GLP

2.6.7.11.1 生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験－報告書番号：TT #12-7061（続き）

<table>
<tr><th>Species/
Strain</th><th>Method of Administration
(Formulation)</th><th>Dosing Period</th><th>Doses
mg/kg</th><th>No. per Group</th><th>Noteworthy Findings</th><th>GLP Status</th></tr>
<tr><td>Rat/
Crl:WI(Han)</td><td>Oral gavage
(100% Polyethylene Glycol 400)</td><td>GD 6 through 20 for females scheduled for cesarean section.
GD 6 through 15 for females scheduled for toxicokinetic sampling</td><td>0, 5, 20, 250, 750</td><td>12/group
(8/group for cesarean section; 4/group for toxicokinetics)</td><td>
<table>
<tr><th>Dose
(mg/kg/day)</th><th>$AUC_{0\text{-}24\ hr}$
(µM·hr)</th><th>C_{max}
(µM)</th></tr>
<tr><td>5</td><td>3.93</td><td>0.586</td></tr>
<tr><td>20</td><td>35.9</td><td>3.90</td></tr>
<tr><td>250</td><td>66.9</td><td>8.17</td></tr>
<tr><td>750</td><td>126</td><td>12.4</td></tr>
</table>
</td><td>Non-GLP</td></tr>
</table>

GD = gestation day

2.6.7.11.2 生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験－報告書の題名：Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits (Report TT #12-7071)

Test Article: Atogepant
Module 4.2.3.5.2

<table>
<tr><th>Species/ Strain</th><th>Method of Administration (Formulation)</th><th>Dosing Period</th><th>Doses mg/kg</th><th>No. per Group</th><th>Noteworthy Findings</th><th>GLP Status</th></tr>
<tr><td>Rabbit/New Zealand White</td><td>Oral gavage (100% Polyethylene Glycol 400)</td><td>GD 7 through 20 for females scheduled for cesarean section.
GD 7 through 15 for females scheduled for toxicokinetic sampling</td><td>0, 15, 45, 100, 325</td><td>12/dose (8/group for cesarean section; 3/group for toxicokinetics; 1/group as a replacement animal)</td><td>There were no Atogepant-related deaths, physical signs, or effects on mean maternal food consumption and any dose. At ≤ 100 mg/kg/day, there were no effects on maternal body weight gain or no evidence of developmental toxicity.
There was a slight, Atogepant-related decrease in mean maternal body weight gain from GD 6 to 21 in the 325 mg/kg/day group (6% below control). Developmental toxicity was evident in the 325 mg/kg/day group and presented as decreased mean live fetal weight (female/male: 14%/10% below control) without effects on other litter or fetal parameters.
<table>
<tr><th>Dose (mg/kg/day)</th><th>$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)[a]</th><th>C_{max} (μM)</th></tr>
<tr><td>15</td><td>2.06</td><td>0.561</td></tr>
<tr><td>45</td><td>7.42</td><td>1.63</td></tr>
<tr><td>100</td><td>28.8</td><td>5.22</td></tr>
<tr><td>325</td><td>7.76</td><td>1.31</td></tr>
</table></td><td>Non-GLP</td></tr>
</table>

GD = gestation day

a. Atogepant plasma concentrations were above the lower limit of quantification in samples from 2 control animals at 24 hours post-dose and in 1 control animal, 1 hour post-dose. These values were approximately 0.43% to 5.8% of the mean C_{max} of the 15 mg/kg/day dose group. Given the lack of consistent concentration vs. time profile in the 3 control animals, the contamination likely occurred ex-vivo. These findings had no impact on toxicokinetic interpretations or conclusions.

2.6.7.12 生殖発生毒性試験ー受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験ー報告書の題名：Oral Fertility Study in Female and Male Rats (Report TT #12-7380)

Test Article: Atogepant
Module 4.2.3.5.1

Study Type: Fertility and Early Embryonic Development	**Vehicle/Formulation:** 100% polyethylene glycol 400
Duration of Dosing: 15 days prior to mating, during cohabitation, and through GD 7 – females; approximately 6 weeks - males	**Special Features:** none
	GLP Compliance: Yes
Species/Strain: CRL:WI(HAN)	**Day of Mating:** 0
Initial Age: Males = 11 weeks; Females = 9 weeks	
Day of C-Section: GD 15, 16, or 17	
Date of First Dose: 13 August 2012	
Route of Administration: Oral gavage	
No Observed Adverse Effect Level: Male and Female Fertility: 125 mg/kg/day General Toxicity Parameters: 5 mg/kg/day (males); 20 mg/kg/day (females)	

2.6.7.12 生殖発生毒性試験－報告書番号：TT #12-7380（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Vehicle)	5	20	125[a]	125[b]
Males					
No. Evaluated	20	20	20	20	20
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0
Clinical Observation					
Male Body Weight Gain (%[c])					
Weeks 1 to 3 (prior to cohabitation)	39 g	0	-13	-31	NA
Weeks 3 to 7	43 g	+2.3	-2.3	-23	NA
Food Consumption (%[c]) (Week 2)	22.8 g	+2.2	-2.6	-12	NA
Necropsy Observations					
Organ Weights	-	-	-	-	NA
Sperm Evaluations	-	-	-	-	NA
Time to Mating (4-day periods)	1.00	1.05	1.00	1.25	1.15
No. of Males that Mated	20	20	20	20	20
No. of Fertile Males	19	19	17	19	18

2.6.7.12 生殖発生毒性試験－報告書番号：TT #12-7380（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Vehicle)	5	20	125[a]	125[b]
Females					
No. Evaluated	20	20	20	20	20
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-	-
Premating Body Weight Gain (g)					
PMD 1 to 4	+3 g	+4 g	+3 g	NA	-3 g
Gestation Body Weight Gain (%[c])					
GD 0 to 8	28 g	0	0	NA	-11
Food Consumption (%[d])					
PMD 4	16 g	0	0	NA	-19
PMD 11	17 g	0	0	NA	-12
No. of Pregnant Females	19	19	17	19	18
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0	0
Mean No. Corpora Lutea	13.1	12.9	13.3	12.8	13.2
Mean No. Implantations	225	183	196	215	196

2.6.7.12 生殖発生毒性試験－報告書番号：TT #12-7380（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Vehicle)	5	20	125[a]	125[b]
Females (cont'd)					
Mean % Preimplantation Loss	9.9	26.0	12.3	12.6	17.6
Mean No. Live Fetuses	213	170	181	200	184
Mean % Resorptions	5.0	9.4	8.0	6.3	7.0
No. Dead Conceptuses	0	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	5.0	9.4	8.0	6.3	7.0

- = No noteworthy findings. NA = Not applicable; PMD = Pre-Mating Day; GD = Gestation Day

a. Females treated with 125 mg/kg/day, mated with untreated males.

b. Males treated with 125 mg/kg/day, mated with untreated females.

c. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

d. For controls, group means are shown. For treated groups, PMD body weight gain group means shown, while for food consumption, percent differences from controls are shown.

2.6.7.13 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験－報告書の題名：Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats (Report TT #12-7060)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.5.2

Study Type: Effects on Embryofetal Development	**Initial Age: ~ 10 weeks**
	Vehicle/Formulation: 100% polyethylene glycol 400
Duration of Dosing: GD 6 through 20	**GLP Compliance: Yes**
Day of Mating: GD 0	
Species/Strain: Crl:WI(HAN)	
Day of C-Section: GD 21	
Method of Administration: Oral gavage	
Date of First Dose: 14 March 2018	
Special Features: Toxicokinetic assessments on GD15.	
No Observed Adverse Effect Level: F0 Females: 15 mg/kg/day F1 Litters:15 mg/kg/day	

2.6.7.13.1　生殖発生毒性試験－報告書番号：TT #12-7060（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0	5	15	125	750
Dams/Does:					
Toxicokinetics:					
C_{max} (µM)	-[a]	1.06	4.53	13.7	8.65
AUC (µM•hr)	-	8.85	25.8	96.2	62.5
No. Mated	20	20	20	21[b]	23[b]
No. Pregnant	20	19	18	20	23
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0	0
No. Pregnant at Cesarean	20	19	18	19	20
Clinical Observations	-	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-	-
Body Weight Gain, GD 6 to 21 (%)	103 g	-	-	-	-
Food Consumption, GD 6 to 8 (%[c])	20 g	0	-5	-25	-20
Mean No. Corpora Lutea	12.0	12.0	12.3	11.8	11.2
Total No. Implantations	219	203	179	201	199
Mean % Preimplantation Loss	8.2	11.0	20.2	10.5	13.5

Litters:					
No. Litters Evaluated	20	19	18	19	20
No. Live Fetuses/Pregnant Female	10.8	10.6	9.7	9.9	9.4
Total No. Resorptions	3	2	4	12	12
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	1.4	1.0	2.9	6.2	7.4
Mean Fetal Body Weight (g)					
Males	5.18	5.01	5.03	4.82	4.84
Females	4.91	4.76	4.86	4.57	4.65
Fetal Sex Ratio, Litter Mean (% Female)	56	55	51	51	54

2.6.7.13.1　生殖発生毒性試験－報告書番号：TT #12-7060（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0	5	15	125	750
Litters: (cont'd)					
Fetal Examinations:					
Gross External, No. Fetuses Evaluated (Litters)	216 (20) -	201 (19) -	175 (18) -	189 (19) -	187 (20) -
Visceral Anomalies, No. Fetuses Evaluated (Litters)	216 (20) -	201 (19) -	175 (18) -	189 (19) -	187 (20) -
Coronal Anomalies, No. Fetuses Evaluated (Litters)	101 (20) -	95 (19) -	83 (18) -	90 (19) -	88 (19) -
Skeletal Anomalies, No. Fetuses Evaluated (Litters)	216 (20) -	201 (19) -	175 (18) -	189 (19) -	187 (20) -
Number of Ossified Sacrocaudal Vertebrae (Mean)	10.4	-	-	9.8	9.6
Fetuses with Incomplete Ossification of Skull (%)	0	-	-	6.6	6.0

- No noteworthy findings; GD = gestation day; M = Malformation; V = Variation

a. Atogepant plasma concentration was above the lower limit of quantification in one sample from control animals which was less than 1% of the mean C_{max} value of the 5 mg/kg/day group.

b. Females #12-1651 (125 mg/kg/day group) and #12-1676, 12-1679, and 12-1682 (750 mg/kg/day group) received doses above the targeted doses on GD 6 (i.e., 12% to 22% above the targeted doses) and were terminated from the study on GD 6. Additional females were assigned to the study to replace these females terminated on GD 6.

c. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from control are shown.

d. Date expressed as the number of fetal alterations (% liter mean). None of the findings were considered related to treatment with Atogepant.

2.6.7.13.2 生殖発生毒性試験ー胚・胎児発生に関する試験ー報告書の題名：Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits (Report TT #12-7070)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.5.2

Study Type: Effects on Embryofetal Development	**Initial Age**: 22 to 27 weeks
	Vehicle/Formulation: 100% polyethylene glycol 400
Duration of Dosing: GD 7 through 20	**GLP Compliance**: Yes
Day of Mating: GD 0	
Species/Strain: Rabbit/New Zealand White	
Day of C-Section: 28	
Method of Administration: Oral gavage	
Date of First Dose: 23 July 2012	
Special Features: Toxicokinetic assessments on GD 15	
No Observed Adverse Effect Level: F0 Females: 90 mg/kg/day F1 Litters: 130 mg/kg/day	

2.6.7.13.2 生殖発生毒性試験－報告書番号：#12-7070（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	30	90	130
Dams/Does:				
Toxicokinetics:				
C_{max} (µM)	-[b]	2.18	3.03	7.97
AUC (µM•hr)	-[b]	10.7	16.6	44.1
No. Mated	19	19	19	19
No. Pregnant	19	19	18	18
No. Died or Sacrificed Moribund	1	0	2	1
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
No. Pregnant at Cesarean	19	19	18	18
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Body Weight Gain, GD 7 to 28 (g, %[c])	50.1	+5	+4	-18
Food Consumption, GD 13 (%)	121	+2	-5	-19
Mean No. Corpora Lutea	10.1	10.0	8.8	9.4
Mean No. Implantations	8.9	8.9	7.9	8.6
Mean % Preimplantation Loss	12.9	10.4	8.7	7.7

2.6.7.13.2　生殖発生毒性試験－報告書番号：#12-7070（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	30	90	130
Dams/Does (Continued):				
Litters:				
No. Litters Evaluated	18	19	16	17
No. Live Fetuses/Pregnant Female	8.4	8.6	7.8	8.4
Mean No. Resorptions (%)	4.9	4.2	1.8	3.2
No. of Litters with Dead Fetuses (%)	0.5	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	5.4	4.2	1.8	3.2
Mean Fetal Body Weight (g)				
Males	37.4	36.6	36.4	35.4
Females	36.1	35.5	34.5	34.3
Fetal Sex Ratios, Litter Mean	0.58	0.51	0.53	0.46
Fetal Examinations:				
Gross External, No. Fetuses Evaluated (Litters)	152 (18) -	164 (19) -	124 (16) -	143 (17) -
Visceral Anomalies, No. Fetuses Evaluated (Litters)	152 (18) -	164 (19) -	124 (16) -	143 (17) -
Skeletal Anomalies, No. Fetuses Evaluated (Litters)	152 (18) -	164 (19) -	124 (16) -	143 (17) -

- No noteworthy findings; GD = gestation day;

a. Based on the dose form assay results, the actual dose administered was about 71% of the nominal dose.

b. Atogepant concentrations in plasma from all 4 control animals were above the LLQ (LLQ = 0.002 µM) at 1, 2, or 3 time points on GD 15. These values were less than 1.5% of the mean C_{max} value of the low-dose group (30 mg/kg/day) on GD 15.

c. GD 7 to 28. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from control are shown.

2.6.7.14 生殖発生毒性試験－出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験－報告書の題名：AGN-241689: Pre and Postnatal Developmental Study in Wistar Hannover Rats by Oral Gavage (Report CGP-TX-15)

Test Article: Atogepant
Module 4.2.3.5.3

<table>
<tr><td rowspan="2">Design similar to ICH 4.1.2: Yes</td><td>Duration of Dosing: Days 6 pc to LD 20</td><td>Test Facility Study No. 9001389</td></tr>
<tr><td>Day of Mating: Day 0</td><td>GLP Compliance: Yes</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Species/Strain:Rat/Wistar Hannover Crl:WI (Han)</td><td colspan="2">Method of Administration: Oral gavage</td></tr>
<tr><td rowspan="2" colspan="2">Vehicle/Formulation: 100% Polyethylene Glycol 400</td></tr>
<tr><td>Initial Age: 77 to 84 days old</td></tr>
<tr><td>Date of First Dose: 28 Jan 2019</td><td colspan="2">Litters Culled: yes, to 8 pups per litter (4 males and 4 females each, where possible) on Day 4 pp</td></tr>
<tr><td colspan="3">Special Features: Atogepant concentrations in milk and maternal plasma</td></tr>
<tr><td colspan="3">No Observed Effect Level:</td></tr>
<tr><td colspan="3">F_0 Females: 125 mg/kg/day</td></tr>
<tr><td colspan="3">No Observed Adverse Effect Level:</td></tr>
<tr><td colspan="3">F_1 Males and Females: 125 mg/kg/day</td></tr>
</table>

2.6.7.14 生殖発生毒性試験－報告書番号：CGP-TX-15（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	15	45	125
F_0 Females: Bioanalysis:				
No. Evaluated	5	5	5	5
Plasma Concentration (µM[f])				
LD 14, 2 hours post dose	BLQ	1.77	4.54	18.12
Milk Concentration (µM[f])				
LD 14, 2 hours post dose	BLQ	4.36	11.11[a]	38.18[b,c]
Milk to Plasma concentration ratio				
LD 14, 2 hours post dose	N/A	2.46	2.45	2.11
No. Pregnant	22	21	22	22
No. Died or Sacrificed Moribund	0	1[d]	0	0
No. with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Gestation Body Weight Change (%[e]) Day 6 to 21 pc	98.5 g	1.7	0.5	-3.5
Lactation Body Weight Change (%[e]) LD 0 to 21	39.0 g	-2.6	9.0	33.1 D
Gestation Food Consumption (%[e]) Day 6 to 20 pc	19.78 g	1.3	-4.1	-8.3
Lactation Food Consumption (%[e]) LD 0 to 14	41.10 g	0.8	-8.0	-11.4

2.6.7.14 生殖発生毒性試験－報告書番号：CGP-TX-15（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	15	45	125
Mean Duration of Gestation (days)	21.0	21.4	21.5 C	21.8 D
Live Birth Index (%)	95.0	94.4	89.3	92.8
Abnormal Parturition	0	0	0	0

2.6.7.14 生殖発生毒性試験－報告書番号：CGP-TX-15（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	15	45	125
F_1 Litters: No. of Litters Evaluated	22	21	22	22
(Preweaning) Mean No. of Implantations Scars	10.8	10.1	9.9	10.5
Mean No. of Pups/Litter at Birth	10.3	9.5	8.9	9.7
Live Birth Index	95.0	94.4	89.3	92.8
Postnatal Survival to Day 4 pp (%)	99.7	99.6	100	99.2
Postnatal Survival from Culling to Weaning (%)	97.7	100	100	98.9
Pup Body Weights Total (%[e])				
Day 0 pp	5.70 g	5.3	6.8 A	6.7 A
Day 21 pp	46.19 g	-0.7	-0.9	-8.3 B
Pup Sex Ratios at Birth (% males)	47.23	49.29	46.16	48.0
Pup Clinical Signs	-	-	-	-
Auricular startle response	-	-	-	-
Pup Necropsy Observations	-	-	-	-

2.6.7.14 生殖発生毒性試験－報告書番号：CGP-TX-15（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	15	45	125
F_1 Males: No. of Evaluated Postweaning	22	21	22	22
(Postweaning) No. of Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Body Weight (%[e])				
Day 21 pp	47.0 g	-0.9	-0.9	-8.1 B
Day 56 pp	273.0 g	-0.5	2.4	-7.3 B
Day 77 pp	354.4 g	0.9	3.4	-5.5
Body Weight Gain (%[e])				
Day 21 to 24 pp	11.6 g	-5.2	2.6	-7.8
Day 49 to 56 pp	46.3g	2.2	-0.9	-13.6 B
Day 70 to 77 pp	21.5 g	9.3	9.3	-1.4
Food Consumption	-	-	-	-
Visual Function	-	-	-	-
Mean Age of Preputial Separation	41.6	42.2	40.8	41.8
Motor Activity	-	-	-	-
Learning and Memory (Water Maze)	-	-	-	-

2.6.7.14 生殖発生毒性試験－報告書番号：CGP-TX-15（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	15	45	125
No of Males placed for Mating	22	21	22	22
Mean No. Days to Mating	2.2	2.0	3.6	3.3
No. of Males that Mated	22	20	20	21
No. of Fertile Males	22	19	19	21
Necropsy Observations	-	-	-	-

2.6.7.14 生殖発生毒性試験－報告書番号：CGP-TX-15（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	15	45	125
F_1 Females: No. of Evaluated Postweaning	22	21	22	22
(Postweaning) No. of Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Premating Body Weight	-	-	-	-
Gestation Body Weight	-	-	-	-
Premating Body Weight Gain (%[e])	-	-	-	-
Day 21 to 24 pp	9.5 g	18.9 B	22.1 B	14.7 A
Day 49 to 56 pp	19.0 g	-10.5	-8.9	-23.2 B
Gestation Body Weight Gain	-	-	-	-
Premating Food Consumption	-	-	-	-
Gestation Food Consumption	-	-	-	-
Visual Function	-	-	-	-
Mean Age of Vaginal Opening (days)	32.4	32.4	31.9	32.1
Motor Activity	-	-	-	-
Learning and Memory (Water Maze)	-	-	-	-
No of Females placed for Mating	22	21	22	22
Mean No. of Days Prior to Mating	2.2	2.0	3.6	3.3

2.6.7.14 生殖発生毒性試験－報告書番号：CGP-TX-15（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	15	45	125
No. of Females Sperm-Positive	22	20	20	21
No. of Pregnant Females	22	19	19	21
Mean No. of Corpora Lutea	14.0	14.2	14.6	14.2
Mean No. of Implantations	12.0	12.7	12.8	12.2
Mean % of Preimplantation Loss	15.72	10.22	11.70	15.36
Necropsy Observations	-	-	-	-

2.6.7.14 生殖発生毒性試験－報告書番号：CGP-TX-15（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	15	45	125
F2 Litters:				
Mean No. of Live Conceptuses/Litter	11.2	11.6	12.1	11.4
Mean No. of Resorptions	0.7	1.1	0.8	0.9
No. of Dead Conceptuses	0	0	0	0
Mean % of Postimplantation Loss	6.42	9.96	6.04	6.83

Significantly different from control group (Group 1) value:

A - $P \leq 0.05$; B - $P \leq 0.01$ (Dunnett);

C - $P \leq 0.05$; D - $P \leq 0.01$ (Dunn)

- = No noteworthy findings; BLQ = Below the Lower limit of Quantitation (theoretical concentration 0.00804 µM) for plasma and milk; LD = Lactation Day; N/A = Not Applicable; pc = postcoitum; pp = postpartum.

a. Extrapolated value of Animal No. 358 was used for the mean calculation.

b. Extrapolated value of Animal Nos. 455 and 465 were used for the mean calculation.

c. Animal No. 457 (125 mg/kg/day) was excluded from the mean values as only plasma was collected, and no milk was collected for this animal.

d. Dam No. 262 (15 mg/kg/day) was euthanized on Day 25 pc as it failed to litter.

e. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

f. Conversion from ng/mL to µM: concentration value in ng/mL divided by the molecular weight of Atogepant anhydrate (i.e., 603.529)

2.6.7.15 新生児を用いた試験

2.6.7.15.1 新生児を用いた試験－報告書の題名：AGN-241689: An Oral (Gavage) Two-Week Dose-Range Finding Toxicity Study in Juvenile Rats (Report 3101-T02-052)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.5.4

Species/Strain: Rat/Wistar Hannover (Crl:WI[Han])			**Duration of Dosing:** PND 28 through PND 41				**Study No. 20271966**	
Initial Age: PND 28 at initiation of dosing			**Duration of Post Dose:** N/A				**GLP Compliance:** No	
Date of First Dose: 11 Nov 2020			**Method of Administration:** Gavage					
Special Features: Toxicokinetics								
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Vehicle)**		**10**		**30**		**150**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**
Toxicokinetics (PND 28):								
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	380	470	3280	1960	7690	6620
AUC (hr•ng/mL)	NA	NA	2150	2020	26300	19100	61200	57000
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight – PND 42 (%)[a]	166.4 g	131.0 g	-1.7	-0.3	-3.5	-0.9	-1.0	+4.0
Food Consumption PND 28 to 42 (%)[a]	19.1 g/day	13.5 g/day	-11.4	-0.5	-19.9	-2.6	-19.4	-10.9
Macroscopic Necropsy Observations	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.15.1　新生児を用いた試験ー報告書番号：3101-T02-052（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Vehicle)		10		30		150	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals:	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**
Organ Weights[a]								
Heart								
Absolute Weight	0.6972	-	-4.30	-	-5.85	-	-4.25	-
% of Body Weight	0.41979	-	-2.70	-	-2.49	-	-3.46	-
% of Brain Weight	40.56537	-	-5.26	-	-3.97	-	-6.64	-
Lung								
Absolute Weight	1.6604	-	-19.92	-	-20.04	-	-19.01	-
% of Body Weight	0.99508	-	-18.01	-	-17.99	-	-17.53	-
% of Brain Weight	96.62448	-	-20.64	-	-18.94	-	-20.91	-
Thymus								
Absolute Weight	0.6420	-	+3.37	-	-5.26	-	-12.12	-
% of Body Weight	0.37808	-	+4.92	-	-2.85	-	-12.14	-
% of Brain Weight	36.29073	-	+2.90	-	-4.60	-	-14.24	-

2.6.7.15.1　新生児を用いた試験ー報告書番号：3101-T02-052（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Vehicle)		10		30		150	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals:	5	5	5	5	5	5	5	5
Thyroid								
Absolute Weight	-	0.01124	-	-13.52	-	-28.29	-	-3.91
% of Body Weight	-	0.00850	-	-11.49	-	-27.58	-	-6.31
% of Brain Weight	-	0.68058	-	-10.65	-	-28.83	-	-2.66
Ovary								
Absolute Weight	NA	0.0838	NA	-5.01	NA	-13.13	NA	-12.41
% of Body Weight	NA	0.06394	NA	-3.51	NA	-12.93	NA	-15.56
% of Brain Weight	NA	5.09412	NA	-2.05	NA	-13.64	NA	-11.47
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

- No noteworthy findings. NA – Not Applicable

PND – Postnatal Day

a. At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

2.6.7.15.2 新生児を用いた試験ー報告書の題名：AGN-241689: A GLP Oral (Gavage) 6-Week Study of Juvenile Rat Toxicity with a 4-week Recovery Period (Report 3101-T01-052)

Test Article: Atogepant
Module 4.2.3.5.4

Species/Strain: Rat/Wistar Hannover (Crl:WI[Han]) **Initial Age:** 22 - 24, 26, or 27 days	**Duration of Dosing:** PND 28 through 70 **Duration of Post Dose:** 4 weeks
Date of First Dose: 01 Feb 2021 **Special Features:** Bone (Femur) Length and Density, and Neurohistopathology	**Method of Administration:** Oral gavage **Vehicle/Formulation:** 100% Polyethylene glycol 400 (PEG 400)
No Observed Adverse Effect Level: **Males:** 200 mg/kg/day **Females:** 200 mg/kg/day	**Testing Facility Study No. 20262921** **GLP Compliance:** Yes

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**200**	
Toxicokinetics[a]	M	F	M	F	M	F	M	F
AGN-241689 – PND 70								
AUC_{tlast} (hr•ng/mL)	BQL	BQL	2240	3910	24,400	11,200	77,700	120,000
C_{max} (ng/mL)	BQL	BQL	504	545	2380	2590	11,600	15,000

2.6.7.15.2　新生児を用いた試験ー報告書番号：3101-T01-052（続き）

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		200	
Main Study: No. Evaluated	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
Died or Euthanized Moribund[b]	0	1	0	0	2	0	0	0
Clinical Observations[c]	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight PND 70 (%)[c,d]	303.9 g/animal	197.8 g/animal	-0.7	+0.2	-2.3	-1.8	-4.4	+0.3
Food Consumption PND 28 to 70 (%)[c,d]	19.6 g/animal/day	14.7 g/animal/day	-1.5	+0.8	+0.7	+9.3	-5.6	-1.0
Age at Sexual Maturation (days)	43.8	30.3	42.6	29.9	42.9	30.4	45.4	30.8
Bodyweight at Sexual Maturation (g)	176.6	79.8	169.8	80.1	168.4	76.1	176.1	79.1
Behavioral Evaluations								
Motor Activity	-	-	-	-	-	-	-	-
Acoustic Startle Habituation	-	-	-	-	-	-	-	-
Morris Water Maze	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Pathology[e]								
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.15.2　新生児を用いた試験ー報告書番号：3101-T01-052（続き）

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**200**	
Main Study (Continued)	M	F	M	F	M	F	M	F
Clinical Pathology[e] (Continued)								
Clinical Chemistry								
Alanine aminotransferase (U/L)[f]	29.5	23.3	-	1.27x	1.22x	1.20x	1.53x**	1.65x**
Gamma-glutamyl transferase (U/L)[f]	-	0.3	-	-	-	-	-	3.60x
Total bilirubin (mg/dL)[f]	-	0.047	-	-	-	-	-	1.63x
Urinalysis								
Bilirubin[g]	-	-	-	-	-	-	-	1+ (4/10)
Bone Measurements[e]								
Femur Length	-	-	-	-	-	-	-	-
Bone Density (pQCT)								
Femur Distal Metaphysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Mid-Femur Diaphysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights[e]	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology[e]	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology[e]	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurohistopathology[e]	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.15.2　新生児を用いた試験ー報告書番号：3101-T01-052（続き）

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**200**	
Recovery Study: No. Evaluated	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
Died or Euthanized Moribund[b]	1	0	2	0	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight PND 98 (%)[d]	377.0 g/animal	229.5 g/ animal	+1.3	-0.2	-1.5	-2.3	-3.7	-1.6
Food Consumption PND 70 to 98 (%)[d]	22.5 g/ animal/day	15.9 g/ animal/day	+2.3	+5.0	+1.1	-3.1	+0.9	+4.5
Behavioral Evaluations								
Motor Activity	-	-	-	-	-	-	-	-
Acoustic Startle Habituation	-	-	-	-	-	-	-	-
Morris Water Maze	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Pathology[e]								
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.15.2　新生児を用いた試験ー報告書番号：3101-T01-052（続き）

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**200**	
Recovery Study (Continued)	M	F	M	F	M	F	M	F
Bone Measurements[e]								
Femur Length	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights[e]	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology[e]	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology[e]	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurohistopathology[e]	-	-	-	-	-	-	-	-

- = No noteworthy findings;　AUC_{tlast} = The area under the plasma concentration versus time curve from the start of dose administration to the last observed quantifiable concentration calculated using the linear trapezoidal method;　BQL = Below the quantitation limit (5.00 ng/mL);　C_{max} = The maximum observed plasma concentration measured after dosing;　F = Female;　GLP = Good Laboratory Practices;　M = Male;　PND = Postnatal Day;　pQCT = peripheral quantitative computed tomography (ex vivo bone density evaluation).

Statistical Tests:　Anova & Dunnett's: ** = $p<0.01$

a. For toxicokinetic analyses, blood was collected from 3 rats/sex/group from animals assigned to the post dose recovery phase.

b. All early deaths or unscheduled euthanasia occurred during the dose period between PND 29 to 64 and were considered unrelated to AGN-241689.

c. Evaluations for clinical observations, body weights, and food consumption during the dose period were based on 40 rats/sex/group (Main study: 20 rats/sex/group; Recovery study: 20 rats/sex/group)

d. At end of the dose or recovery (post dose) period.　For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

e. A total of 10 rats/sex/group were evaluated.

f. For controls, group means are shown.　For treated groups, the fold changes from controls are shown.　Statistical significance is based on actual data (not on the fold change).

g. Numerical values indicate the grading of positive reaction for bilirubin.　Values in brackets represent the incidence of a change in the group.

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当する試験無し。

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 その他の毒性試験－メカニズム試験－報告書の題名：Predicting the Hepatotoxic Potential of Atogepant (and Telcagepant and MK-3207) with the DILIsym® Software Platform (Report CGP-TX-01)

Test Article: Atogepant
Module 4.2.3.7.3

In Vitro Assays Conducted	Noteworthy Findings
Mitochondrial Dysfunction – Seahorse XF Analyzer stress test exposure-response assessment of altered mitochondrial function in HepG2 cells **Oxidative Stress** – High content imaging exposure-response assessment of oxidative stress, ATP, GSH, and mitochondrial membrane permeability in HepG2 cells and HepaRG spheroids **Bile Acid Transporter inhibition studies** – BSEP, NTCP, MRP3, MRP4	Telcagepant & MK-3207: combination of mitochondrial ETC inhibition and bile acid transporter inhibition likely involved in appearance of clinical hepatotoxicity. DILIsym modeling capable of recapitulating clinically observed hepatotoxicity for telcagepant and some of the hepatotoxicity for MK-3207 (difference may be due to additional mechanism of adaptive immune response unable to be modeled by DILIsym) Atogepant: No ALT elevations were predicted for the dosing protocols ≤ 90 mg BID for 12 weeks (3 times higher than proposed highest clinical dose of 60 mg QD). Mild ALT elevations were predicted at 120 mg BID and more significant ALT elevations were predicted at 180 mg BID. In vitro hepatic mechanisms of mitochondrial electron transport chain inhibition and bile acid accumulation appeared to need simultaneous activation to synergistically produce a predicted hepatotoxic effect; neither mechanism alone was sufficient to cause hepatotoxicity in the simulation.

ALT = Alanine Amino Transferase; BID = Twice Daily Dosing; QD = Once Daily Dosing

2.6.7.17.2 その他の毒性試験ー依存性試験ー報告書の題名：DETERMINATION OF THE POTENTIAL OF AGN-241689 (ATOGEPANT OR MK-8031) TO INDUCE PHARMACOLOGICAL TOLERANCE AND PHYSICAL DEPENDENCE ON WITHDRAWAL IN MALE SPRAGUE DAWLEY RATS (Report CGP-PH-07)

Test Article: Atogepant
Module 4.2.3.7.4

Organ Systems Evaluated	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP**
Behavioral/ Withdrawal Symptoms	Rat/Sprague Dawley	Oral Gavage	Atogepant: 10 and 30 mg/kg, BID Morphine: 30 mg/kg, BID	M: 10/dose group	Few physical signs (e.g. sporadic decrease in body weight, subdued behavior) observed during 28 days of treatment phase with Atogepant. During 7 days of withdrawal period, no specific symptoms were observed that were different from the vehicle group. The positive control, morphine, produced significant decrease in body weight and food/water intake during drug-on phase; tolerance developed to some of these effects by Week 2 During withdrawal phase, decrease in water/food intake was significant.	Yes

M = Male; BID = Twice Daily Dosing

2.6.7.17.3 その他の毒性試験ー依存性試験ー報告書の題名： EVALUATION OF THE REINFORCING EFFECTS OF AGN-241689 (ATOGEPANT OR MK-8031) USING A SELF-ADMINISTRATION PROCEDURE IN HEROIN-MAINTAINED RATS (Report CGP-PH-08)

Test Article: Atogepant

Module 4.2.3.7.4

Organ Systems Evaluated	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses (mg/kg/injection)**	**Gender and No. Per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP**
Potential to self-administer	Rat/Sprague Dawley	Intravenous	Atogepant: 0.003, 0.01, 0.03 and 0.1 Heroin: 0.015	M: 7-19/dose group	Mean number of injections/session with saline: 4.7 Mean number of injections/session with Atogepant doses: 5.0 – 6.8 Mean number of injections/session with heroin: 18.2	Yes

M = Male

2.6.7.17.4 その他の毒性試験－光毒性試験－報告書の題名：Three Day Oral (Gavage) Phototoxicity and Bioanalysis Evaluation of MK-8031 in Female Pigmented Rats (Report TT #11-9008)

Test Article: Atogepant
Module 4.2.3.7.7

<table>
<tr><th>Species/ Strain</th><th>Method of Administration (Formulation)</th><th>Duration of Dosing</th><th>Doses (mg/kg)</th><th>Gender and No. per Group</th><th>Noteworthy Findings</th><th>GLP Status</th></tr>
<tr><td>Rat: Crl:LE (Long-Evans) pigmented</td><td>Oral
100% Polyethylene Glycol 400</td><td>3 days</td><td>0, 10, 40</td><td>5 F/group for phototoxicity testing;
3 F/group for toxicokinetics</td><td>No skin or ocular observations noted on study that were indicative of phototoxicity.
No effects on body weight or clinical observations.
The no observed adverse effect level was 40 mg/kg/day.
Mean Toxicokinetic Data:
<table>
<tr><th colspan="4">Atogepant Exposure Day 3</th></tr>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg/kg)</th><th colspan="3">Concentration (ng/mL)</th></tr>
<tr><th>1 hr</th><th>1.5 hr</th><th>2 hr</th></tr>
<tr><td>0</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td><td>BLQ</td></tr>
<tr><td>10</td><td>923</td><td>1061</td><td>987</td></tr>
<tr><td>40</td><td>6330</td><td>5653</td><td>6137</td></tr>
</table></td><td>GLP</td></tr>
</table>

BLQ = Below the limit of quantitation; F = Female

Note: UVA irradiation for 30 ± 5 minutes using an equivalent of 0.5 minimal erythema dose.