2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 7
2.7.1.1.1 製剤開発 7
2.7.1.1.1.1 経口液剤（OSS 製剤） 9
2.7.1.1.1.2 経口固形製剤 9
2.7.1.1.1.2.1 [redacted] 錠（[redacted] 製剤） 9
2.7.1.1.1.2.2 [redacted] 錠（[redacted] 製剤） 10
2.7.1.1.2 分析法 11
2.7.1.1.3 溶出試験 12
2.7.1.1.3.1 溶出試験法条件（試験法 A） 17
2.7.1.1.3.2 種々の pH における [redacted] 錠の溶出プロファイル 17
2.7.1.1.3.3 臨床試験製剤と市販予定製剤のロットの溶出プロファイルの比較（[redacted] 錠） 18
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.1.2.1 MK-8031 P001 試験 20
2.7.1.2.2 MK-8031 P002 試験 23
2.7.1.2.3 MK-8031 P008 試験 30
2.7.1.2.4 3101-105-002 試験 33
2.7.1.2.5 臨床試験に用いた分析法 35
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 40
2.7.1.4 付録 44

表一覧

表 2.7.1-1. 臨床段階で使用されたアトゲパント製剤 8
表 2.7.1-2. 治験実施医療機関で調製したアトゲパント経口液剤の組成 9
表 2.7.1-3. [redacted] 錠の組成 10
表 2.7.1-4. [redacted] 錠の組成 11
表 2.7.1-5. 臨床試験で用いた分析機関 12
表 2.7.1-6. 溶出プロファイルのまとめ 13
表 2.7.1-7. 溶出を比較した製剤のロット情報 19
表 2.7.1-8. 健康若年男性被験者にアトゲパントを空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（OSS 製剤，MK-8031 P001 試験［パート I 及び II］） 21
表 2.7.1-9. 健康男性被験者にアトゲパントを単回及び反復経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（[redacted] 製剤，MK-8031 P002 試験［パート I 及び II］） 24
表 2.7.1-10. 健康被験者にアトゲパント 60 mg（第 I 相試験用 [redacted] 製剤，PMF [redacted] 製剤及び PMF [redacted] 製剤）を単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P008 試験） 31
表 2.7.1-11. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（3101-105-002 試験） 33
表 2.7.1-12. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータの統計比較（3101-105-002 試験） 35
表 2.7.1-13. 個々の臨床試験で使用した分析法の要約 36
表 2.7.1-14. 様々なアトゲパント製剤を単回及び反復経口投与したときの主なアトゲパントの PK パラメータの要約 41
表 2.7.1-15. 臨床試験で使用した製剤 45
表 2.7.1-16. 生物薬剤学試験の概要 51
表 2.7.1-17. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－DM-1007 52
表 2.7.1-18. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－DM-1007A 53
表 2.7.1-19. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－BP-0029 54
表 2.7.1-20. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－V161101 55

表 2.7.1-21. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－ARG-W4-431 56
表 2.7.1-22. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－ARG-W2-648 57
表 2.7.1-23. ヒト血漿中におけるトピラマート共存下でのアトゲパント測定法のバリデーションの要約－ARG-W6-168 59
表 2.7.1-24. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－ARG-W2-179 60
表 2.7.1-25. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－SH-A15-R2821 61
表 2.7.1-26. DBS 用カードにより採取した血液検体を用いたアトゲパント測定法のバリデーションの要約－BP-0001 62
表 2.7.1-27. Mitra® VAMS デバイスにより採取した血液検体を用いたアトゲパント測定法のバリデーションの要約－ARG-W7-849 63
表 2.7.1-28. ヒト尿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－V170104 64
表 2.7.1-29. ヒト母乳中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－ABV-W6-232 65
表 2.7.1-30. タンパク結合評価のためのヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－V170114 66
表 2.7.1-31. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のクロスバリデーションの要約－ABV-W4-697 67

図一覧

図 2.7.1-1. アトゲパント水和物の化学構造式 7
図 2.7.1-2. 種々の pH におけるアトゲパント錠の溶出プロファイル（60 mg. Lot [redacted]） 18
図 2.7.1-3. アトゲパント錠の溶出プロファイル比較（臨床試験製剤 vs 市販製剤） 19
図 2.7.1-4. 健康若年男性被験者にアトゲパントを空腹時に単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均，OSS 製剤，MK-8031 P001 試験［パート I］） 22
図 2.7.1-5. 健康男性被験者にアトゲパントを空腹時に単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均，MK-8031 P002 試験［パート I］） 26
図 2.7.1-6. 健康若年男性被験者にアトゲパント（[redacted] 製剤，50–170 mg ）を空腹時に反復経口投与したときの Day 10 でのアトゲパントの $AUC_{0\text{-}24h}$ における用量比例性（MK-8031 P002 試験［パート II］） 27
図 2.7.1-7. 健康若年男性被験者にアトゲパント（[redacted] 製剤，50–170 mg ）を空腹時に反復経口投与したときの Day 10 でのアトゲパントの C_{max} における用量比例性（MK-8031 P002 試験［パート II］） 28
図 2.7.1-8. 健康若年男性被験者にアトゲパントを空腹時に反復経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均，MK-8031 P002 試験［パート II］） 29
図 2.7.1-9. 健康被験者にアトゲパント 60 mg（PMF [redacted] 及び [redacted] 製剤並びに [redacted] 製剤）を単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均，MK-8031 P008 試験） 32
図 2.7.1-10. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均［標準偏差］，3101-105-002 試験） 34

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
AUC	Area under the plasma concentration time curve	血漿中濃度　時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12h}$	AUC from time zero to 12 hours	投与後 12 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}24h}$	AUC from time zero to 24 hours	投与後 24 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC from time zero to infinity	投与後無限大時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	AUC from time zero to time t	投与後 t 時間までの AUC
BCS	Biopharmaceutical Classification System	
BID	Twice daily	1 日 2 回
C_{12h}	Concentration at 12 hours	投与後 12 時間の血漿中濃度
C_{24h}	Concentration at 24 hours	投与後 24 時間の血漿中濃度
CGRP	Calcitonin gene related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CI	Confidence interval	信頼区間
CIDV	Capsaicin induced dermal vasodilatation	カプサイシン誘発皮膚血管拡張
CL/F	Apparent total body clearance of the drug from plasma	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CV	Coefficient of variation	変動係数
DBS	Dried blood spot	乾燥血液スポット
DE	Direct extraction	
DQC	Diluted quality control	
DSE	Desorption solvent extraction	
EDTA	Ethylene diamine tetra acetic acid	
GLSM	Geometric least squares mean	幾何最小二乗平均値
GMR	Geometric mean ratio	
[redacted]	[redacted]	
HQC	High quality control	
IR	immediate release	即放
ISR	Incurred sample reproducibility	
LC MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLE	Liquid liquid extraction	

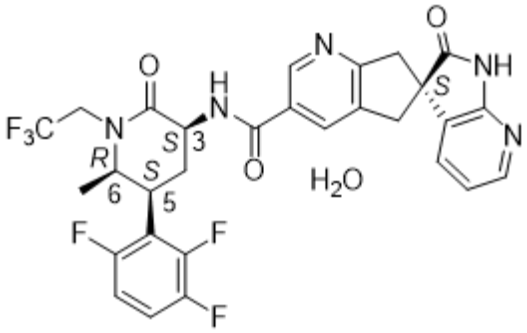
略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MQC	Median quality control	
NF	National formulary	
OSS	on site solution	治験実施医療機関で調製した経口液剤
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PBS	Phosphate buffered saline	
[redacted]	[redacted]	
PMF	Premarket formulation	市販前製剤
PPT	Protein precipitation	
RH	Relative humidity	
[redacted]	[redacted]	
SDS	Sodium dodecyl sulfate	
SPE	Solid phase extraction	
$t_{1/2}$	Half life	消失半減期
T_{lag}	Absorption lag time	吸収ラグタイム
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	C_{max} 到達時間
TPGS	Vitamin E polyethylene glycol succinate	
ULOQ	Upper limit of quantification	
V_z/F	Apparent volume of distribution at the terminal phase	見かけの終末相分布容積

2.7.1.1 背景及び概観

アトゲパントは強力かつ選択的な経口カルシトニン遺伝子関連ペプチド（以下「CGRP」）受容体拮抗薬である。アトゲパント水和物の構造式を図 2.7.1-1 に示す。

原薬はアトゲパント水和物であり，割り当てられた炭素に 4 個のキラル中心を有する。本薬は白～淡灰白色の粉末であり，非吸湿性で，分子量（INN）は 621.544（一水和物遊離塩基として）又は 603.529（無水物遊離塩基として）である。分配係数（Log P/Log D［7.0］）は 2.4，pKa 値は 2.2（ピリジニウム基）及び 10.2（ラクタム基）である。透過係数は 18.8×10^{-6} cm/s と中等度であり，Biopharmaceutical Classification System（以下「BCS」）に基づくと中等度の透過性及び低溶解性からクラス II に分類される。

図 2.7.1-1. アトゲパント水和物の化学構造式



初期の第 I 相試験は Merck 社が実施し，後期の第 I 相試験はアラガン社（現アッヴィ社）及びアッヴィ社が実施した。Merck 社が実施した臨床試験では濃度及び関連する薬物動態（以下「PK」）パラメータは nM 単位で，アラガン社及びアッヴィ社が実施した臨床試験では ng/mL 単位でそれぞれ示している。本モジュールでは，すべての血漿中アトゲパント濃度（最高血漿中濃度［以下「C_{max}」］など）は ng/mL 単位で，投与後無限大時間までの血漿中濃度　時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「$AUC_{0\text{-}inf}$」）や投与後 t 時間までの AUC（以下「$AUC_{0\text{-}t}$」）などの PK パラメータは ng × h/mL 単位で記載した。アトゲパント遊離塩基の nM から ng/mL への換算係数は 0.6035（1 nM = 0.6035 ng/mL）であった。

なお，本モジュール又は報告書では，アトゲパントの名称を AGN-241689，MK-8031 及び L-004880174 のように記載する場合がある。

2.7.1.1.1 製剤開発

アトゲパント原薬は BCS クラス II に分類される。アトゲパント原薬は水溶性が低いため，望ましい即放性を有する一般的な経口固形錠剤の開発が容易ではなかった。異なる臨床段階で使用されたアトゲパント製剤を表 2.7.1-1 に示す。

第 I 相 First-in-human 単回投与試験である MK-8031 P001 試験のため，アトゲパント原薬を [redacted] に溶解した経口液剤が開発された（表 2.7.1-1）。

その後，以下の経口固形製剤が開発され，第 I 相試験に使用された（表 2.7.1-1）。

- [redacted] 錠（[redacted] 製剤）：[redacted] を [redacted] とした，[redacted] による非晶質中間体を用いた錠剤
- [redacted] 錠（[redacted] 製剤）：[redacted] を [redacted] とした，[redacted] による非晶質中間体を用いた錠剤

[redacted] 製剤は，すべての第 II/III 相及び第 III 相臨床試験で使用された錠剤であり，市販予定製剤である。

表 2.7.1-1. 臨床段階で使用されたアトゲパント製剤

Stage of Development	**Clinical Formulations Description**	**Components**
Phase 1	On site solution	• Atogepant crystalline free base monohydrate dissolved in [redacted] ([redacted]) for 20 mg/mL concentration and [redacted] ([redacted]) for 1 mg/mL concentration
	[redacted] ([redacted]	• Tablet formulation with atogepant amorphous [redacted] intermediate comprising [redacted]% drug load/[redacted]% polyvinylpyrrolidone vinyl acetate copolymer ([redacted])/[redacted]% TPGS • Other excipients in tablet formulations were microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, [redacted] and colloidal silicon dioxide • Final tablets had [redacted]% drug loading
	[redacted] [redacted] ([redacted]	• Tablet formulation (2 mg dose strength) with atogepant amorphous [redacted] comprising [redacted]% drug load/[redacted]% [redacted]/[redacted]% TPGS • Tablet formulation (10 mg and 60 mg dose strengths) with atogepant amorphous [redacted] comprising [redacted]% drug load/[redacted]% [redacted]/[redacted]% TPGS • Other excipients in tablet formulations were mannitol, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, sodium chloride, sodium stearyl fumarate and colloidal silicon dioxide • Final tablets had [redacted]% drug loading
Phase 2/3	[redacted] [redacted] ([redacted]	• Phase 2/3 tablet formulations (10 mg, 30 mg, and 60 mg dose strengths) had the same composition as that employed in the Phase

		1 study MK-8031 P008 • For CGP-MD-01 study, the tablets were over encapsulated in hydroxypropyl methyl cellulose capsules (DB size AAA) for blinding purpose. Microcrystalline cellulose was used as the filler.

2.7.1.1.1.1 経口液剤（OSS 製剤）

初期の第 I 相試験では，アトゲパント原薬を [redacted] に溶解した経口液剤（治験実施医療機関で調整した経口液剤［以下「OSS」］）（1 mg/mL 及び 20 mg/mL）を用いた（表 2.7.1-2）。[redacted] 中でのアトゲパント原薬の溶解度が良好（[redacted] mg/mL）であったため，[redacted] を使用した。[redacted] として [redacted] を使用し，また，[redacted] を用いて高薬物濃度溶液の粘度を調整し，注入又は投与を容易にした。

表 2.7.1-2. 治験実施医療機関で調製したアトゲパント経口液剤の組成

			Solution Concentration	
Components	**Grade**	**Function**	**1 mg/mL**	**20 mg/mL**
Atogepant[a]	In house	Drug substance	100 mg[b]	2000 mg[b]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] mL	[redacted] mL
[redacted][c]	[redacted]	[redacted]	[redacted] mL	
[redacted][c]	[redacted]	[redacted]		[redacted] mL
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted] mL

a. Atogepant monohydrate.

b. The values are provided on a free base anhydrous basis.

c. [redacted] is the [redacted] version of [redacted] which is a [redacted] containing [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted]. All other ingredients are present at less than [redacted]% and considered as generally recognized as safe for oral consumption.

2.7.1.1.1.2 経口固形製剤

アトゲパント原薬は溶解性が低いことから，即放性を有する一般的な経口固形錠剤の開発が容易ではなかった。非晶質アトゲパントでは見かけの溶解度がより高く，目標製品品質プロファイルを満たす成功確率が高まることから，[redacted] 及び [redacted] による非晶質中間体を用いた錠剤処方を開発した。

2.7.1.1.1.2.1 [redacted] 錠（[redacted] 製剤）

第 I 相試験に用いた [redacted] 錠は，[redacted]%薬物含有/[redacted]% [redacted]/[redacted]% TPGS [redacted] 中間体から成る錠剤である。[redacted] した中間体に [redacted]（結晶セルロー

ス），[redacted]（クロスカルメロースナトリウム），[redacted]（軽質無水ケイ酸）及び[redacted]（ステアリン酸マグネシウム）を含む添加剤を加えて混合し，[redacted]造粒を行った（表 2.7.1-3）。得られた顆粒を，クロスカルメロースナトリウム，結晶セルロース及び[redacted]などの[redacted]と混合した後，打錠して錠剤とし，MK-8031 P002 試験及び MK-8031 P008 試験で使用した。

表 2.7.1-3. [redacted] 錠の組成

Material Description	Function	Composition (mg/unit) 10 mg/tablet	50 mg/tablet
[redacted]			
Atogepant[a]	Drug substance	10.0[b]	50.0[b]
Polyvinylpyrrolidone/Vinyl acetate copolymer	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Vitamin E polyethylene glycol succinate	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Excipients			
Microcrystalline cellulose	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Croscarmellose sodium	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Colloidal silicon dioxide	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total		[redacted]	[redacted]

a. Atogepant monohydrate
b. The values are provided on a free base anhydrous basis.

2.7.1.1.1.2.2 [redacted] 錠（[redacted] 製剤）

[redacted] ベースの[redacted]錠剤をスケールアップ及び後期開発段階での使用を目的として開発した。付着性の改善及び圧縮性の向上のため，[redacted]の量を[redacted]錠と比べてわずかに変更した。[redacted] 錠の組成を表 2.7.1-4 に示す。[redacted] 錠（[redacted] 製剤）と [redacted] 錠（[redacted] 製剤）を投与したときのアトゲパントのバイオアベイラビリティは第 I 相 MK-8031 P008 試験で比較した（2.7.1.2.3 項）。

第 II/III 相及び第 III 相試験では，10 mg，30 mg 及び 60 mg のアトゲパント含量の[redacted]製剤が使用された。

表 2.7.1-4. [redacted] 錠の組成

Component	Quality Standard	Function	%w/w	mg/tablet 2 mg	%w/w	mg/tablet 10 mg	30 mg	60 mg
[redacted]								
Atogepant	In house[a]	Drug substance	[redacted]	2.0[b]	[redacted]	10.0[b]	30.0[b]	60.0[b]
Polyvinylpyrrolidone/ Vinyl acetate copolymer	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Vitamin E polyethylene glycol succinate	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
Mannitol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Microcrystalline cellulose	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sodium chloride	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Croscarmellose sodium	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Colloidal silicon dioxide	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sodium stearyl fumarate	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total			**100**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a. Atogepant monohydrate

b. Equivalent to 2.06 mg, 10.3 mg, 30.9 mg and 61.8 mg of atogepant free base monohydrate, respectively. The actual dispensed quantity is adjusted based on purity factor of the drug substance. The water of crystallization from atogepant free base monohydrate is removed during processing.

2.7.1.1.2 分析法

臨床試験のアトゲパント濃度の評価には，開発過程を通じて複数のマトリックスが用いられた。第 I 相試験ではヒト血漿，母乳，尿及び脳脊髄液（以下「CSF」）がマトリックスとして用いられた。また，血漿検体と乾燥血液スポット（以下「DBS」）検体でのアトゲパント濃度の相関性を確認した（MK-8031 P005 試験 CSR 11.2.1 項）。第 II/III 相 CGP-MD-01 試験では，Mitra® カートリッジ（容量吸収マイクロサンプリング法）を用いて乾燥血液検体が採取された。血漿検体と Mitra®カートリッジを用いて採取した乾燥血液検体でのアトゲパント濃度の相関性を確認した（CGP-PK-02 試験 CSR 11.3 項）。第 III 相試験ではヒト血漿がマトリックスとして用いられた。

本申請に含まれる様々な臨床試験で採取したすべての PK 検体は，安定同位体で標識した内標準物質を用いて，バリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（以下「LC-MS/MS」）法により測定した。臨床試験で用いた分析機関を表 2.7.1-5 に示す。すべての検体分析は，生体試料分析法に関する規制当局によるガイダンス及び分析機関での標準作業手順書に

従って実施した。各臨床試験で用いたアトゲパント濃度分析法について 2.7.1.2.5 項に記載した。また，アトゲパント濃度分析に関する選択性，定量下限（以下「LLOQ」），精度，真度，抽出回収率，希釈倍率，マトリックス効果，工程内安定性及び凍結安定性などを含む分析性能の詳細は表 2.7.1-17–表 2.7.1-29 に示した。ヒト血漿を用いたタンパク結合測定法のバリデーションの結果は表 2.7.1-30 に示した。

第 III 相 3101-303-002 試験での血漿アトゲパント PK 検体は [redacted] 社及び [redacted] 社で測定し，2 つの分析法はクロスバリデートした（ABV-W4-697，表 2.7.1-31）。

表 2.7.1-5. 臨床試験で用いた分析機関

Matrix	Bioanalytical Laboratory
Plasma	[redacted], PA [redacted], The Netherlands [redacted], Quebec Canada [redacted], PA [redacted] China
DBS (dried blood spot)	[redacted], PA
Mitra® VAMS (volumetric absorptive microsampling) Dried Blood Sample	[redacted], Quebec Canada
Urine	[redacted], PA
Milk	[redacted], Quebec Canada
CSF[1)]	[redacted], Quebec Canada

1) Qualified assay (ARG M9 642)

2.7.1.1.3 溶出試験

臨床開発で用いた種々の製剤における溶出プロファイルのまとめを表 2.7.1-6 に示す。試験法 A の溶出試験条件を 2.7.1.1.3.1 に示す。

表 2.7.1-6. 溶出プロファイルのまとめ

Clinical Phase	Study Protocol	Dose Strength/ Concentration	Formulation	Drug Product Batch No. (Manufacturer)	Dissolution Method[1]	No. of Vessels	Sampling Time (min)	Mean % Dissolved (%RSD)
Phase 1	MK 8031 P008	60 mg	[redacted] Tablets [redacted]	[redacted]	A	6	[redacted]	[redacted]
		60 mg	[redacted] Tablets [redacted]	[redacted]	A	6	[redacted]	[redacted]
Phase 2/3	CGP MD 01	10 mg	Over encapsulated [redacted] Tablets	[redacted] Core tablets: [redacted] Overencapsulation: [redacted]	A	6	[redacted]	[redacted]
		30 mg	Over encapsulated [redacted] Tablets	[redacted] Core tablets: [redacted] Overencapsulation: [redacted]	A	6	[redacted]	[redacted]

Clinical Phase	Study Protocol	Dose Strength/ Concentration	Formulation	Drug Product Batch No. (Manufacturer)	Dissolution Method[1]	No. of Vessels	Sampling Time (min)	Mean % Dissolved (%RSD)
							[redacted]	[redacted]
		60 mg	Over encapsulated [redacted] Tablets	[redacted] Core tablets: [redacted] Overencapsulation: [redacted]	A	6	[redacted]	[redacted]
	3101 301 002	10 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted] (Allergan)	A	12	[redacted]	[redacted]
		30 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted] (Allergan)	A	12	[redacted]	[redacted]
				[redacted] (Allergan)	A	12	[redacted]	[redacted]
				[redacted] (Allergan)	A	12	[redacted]	[redacted]

Clinical Phase	Study Protocol	Dose Strength/ Concentration	Formulation	Drug Product Batch No. (Manufacturer)	Dissolution Method[1]	No. of Vessels	Sampling Time (min)	Mean % Dissolved (%RSD)
							[redacted]	[redacted]
		60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted] (Allergan)	A	12	[redacted]	[redacted]
				[redacted] (Allergan)	A	12	[redacted]	[redacted]
	3101 302 002	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted] (Allergan)	A	12	[redacted]	[redacted]
				[redacted] (Allergan)	A	12	[redacted]	[redacted]
				[redacted] (Allergan)	A	12	[redacted]	[redacted]

Clinical Phase	Study Protocol	Dose Strength/ Concentration	Formulation	Drug Product Batch No. (Manufacturer)	Dissolution Method[1]	No. of Vessels	Sampling Time (min)	Mean % Dissolved (%RSD)
							[redacted]	[redacted]

1 Method is described in Section 2.7.1.1.3.1.

2 NC: %RSD not calculated because the base value is “0”

2.7.1.1.3.1 溶出試験法条件（試験法 A）

表 2.7.1-6 を取得した溶出試験条件は以下のとおりである。

- 装置: [redacted] ([redacted])
- [redacted]回転数: [redacted] rpm
- 試験液: [redacted]N [redacted]
- 温度: [redacted]℃

2.7.1.1.3.2 種々の pH における [redacted] 錠の溶出プロファイル

種々の pH におけるアトゲパント錠の溶出プロファイルを比較した（図 2.7.1-2）。[redacted] 錠の 60 mg 製剤（ロット [redacted]）を用いた。比較した試験液は以下であり，他の試験条件は 2.7.1.1.3.1 項のとおりである。

- [redacted] N [redacted] (pH [redacted])
- [redacted] mM [redacted] (pH [redacted])
- [redacted]mM [redacted] (pH [redacted])
- [redacted]% [redacted] in [redacted] mM [redacted] (pH [redacted])
- [redacted]% [redacted] in [redacted] mM [redacted] (pH [redacted])

図 2.7.1-2. 種々の pH におけるアトゲパント錠の溶出プロファイル（60 mg. Lot [redacted]）



60 mg のアトゲパント[redacted]錠は，[redacted]N[redacted]のような[redacted]の試験液で迅速に溶出した。より[redacted] pH の[redacted]（pH[redacted]）や[redacted]（pH[redacted]）では，溶出は遅く[redacted]分でも不完全の溶出であった。これは，アトゲパントが[redacted]の化合物であり，より[redacted] pH では溶解度が低いためである。界面活性剤（[redacted]）を使用することで，pH[redacted] および[redacted]での溶解及び溶出が改善したが，[redacted]N[redacted]を使用した場合に比べて溶出は遅かった。

2.7.1.1.3.3 臨床試験製剤と市販予定製剤のロットの溶出プロファイルの比較（[redacted]錠）

臨床開発中に用いた製剤（[redacted]，[redacted]，[redacted]）と市販予定の製剤（申請用安定性試験バッチ）の溶出プロファイルを比較した。使用した製剤のロット情報を表 2.7.1-7 に示す。なお，市販予定の製剤（申請用安定性試験バッチ）のうち 5 つのロットは臨床試験にも用いている。

溶出プロファイルの比較結果を図 2.7.1-3 に示す。臨床試験製剤と市販予定製剤の溶出プロファイは，同等であった。

表 2.7.1-7. 溶出を比較した製剤のロット情報

Batch/Lot Number (Dose Strength)	Batch Use
[redacted] (10 mg)	Primary stability
[redacted] (10 mg)	Primary stability
[redacted] (10 mg)	Primary stability
[redacted] (30 mg)	Primary stability, clinical study
[redacted] (30 mg)	Primary stability
[redacted] (30 mg)	Primary stability, clinical study
[redacted] (60 mg)	Primary stability, clinical study
[redacted] (60 mg)	Primary stability, clinical study
[redacted] (60 mg)	Primary stability, clinical study
[redacted] (10 mg)	Clinical study
[redacted] (30 mg)	Clinical study
[redacted] (60 mg)	Clinical study

図 2.7.1-3. アトゲパント錠の溶出プロファイル比較（臨床試験製剤 vs 市販製剤）



2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本申請にあたり，MK-8031 P001 試験，MK-8031 P002 試験，MK-8031 P008 試験及び 3101-105-002 試験の生物薬剤学試験を実施した。

2.7.1.2.1 MK-8031 P001 試験

MK-8031 P001 試験は 2 パートからなる。パート I は，健康若年男性被験者を対象として，アトゲパントの安全性，忍容性及び PK を評価する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，交互パネル，単回経口投与，用量漸増試験であった。パート II は，健康若年男性被験者を対象として，カプサイシン投与により誘発される皮膚血管拡張に対するアトゲパント経口投与の影響を評価する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4 期，クロスオーバー試験であった。本モジュールでは本試験から得られた first-in-human 試験で用いた OSS 製剤の PK データを要約した。

パート I では，被験者 8 例（各用量実薬 6 例，プラセボ 2 例，無作為）ずつからなる 2 つの交互パネル（パネル A 又は B）のいずれかに被験者を割り付け，アトゲパント 1，2.5，5，10，20，40 及び 50 mg（OSS 製剤），若しくは，対応するプラセボを単回投与した。パネル A から投与を開始し，各パネルを交互に投与した。被験者は，最大 5 つの投与期（投与期 1–5）でアトゲパント又はプラセボを用量漸増単回投与された。各被験者の投与期の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。すべての投与は一晩絶食下で行った。パネル A では，5 mg の用量を 2 つの投与期（投与期 2 及び 5）で評価した。これは，アカゲザルのカプサイシン誘発皮膚血管拡張（以下「CIDV」）バイオマーカーに基づく推定臨床用量におけるアトゲパントの PK の被験者内変動を評価するために，5 mg が再投与された。また，小容量の経口液剤の使用に関する情報を得るため，パネル B の投与期 2，4 及び 5 において [redacted] [redacted] 洗浄あり又はなしで様々な濃度及び容量でのアトゲパント 10 mg 液剤を投与した。投与期 2 では 10 mL での [redacted] [redacted] 洗浄後にアトゲパント 10 mg を 1 mg/mL 液剤 10 mL で，投与期 4 では [redacted] [redacted] 洗浄せずにアトゲパント 10 mg を 1 mg/mL 液剤 10 mL で，投与期 5 では [redacted] [redacted] 洗浄せずにアトゲパント 10 mg を 20 mg/mL 液剤 0.5 mL で，それぞれ投与した。血漿中アトゲパント濃度測定のための血液検体は，投与前，投与後 20 分，40 分，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36，48 及び 72 時間に採取した。健康若年男性被験者にアトゲパント 1–50 mg を空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータを表 2.7.1-8 に示す。

パート II では，無作為化，4 期クロスオーバーで，被験者 16 例にアトゲパント 0.4，2.5 及び 30 mg，若しくは，対応するプラセボを単回投与した。血漿中アトゲパント濃度測定のための血液検体は，投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，3.5，4，6，8 及び 24 時間に採取した。パート II で得られたアトゲパントの PK パラメータは，パート I で認められたものとおおむね矛盾はなかった（表 2.7.1-8）。

アトゲパントの平均血漿中濃度　時間プロファイルを図 2.7.1-4 に示す。

表 2.7.1-8. 健康若年男性被験者にアトゲパントを空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（OSS 製剤，MK-8031 P001 試験［パート I 及び II］）

Dose (mg)	**$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{24h} (ng/mL)**	**T_{max} (h) [a]**	**Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)**
MK 8031 P001: Single Oral Dose (On Site Solution), Part I					
1	27.2 (12.5)	5.5 (1.9)	0.106 (0.098)	1.00 (0.67 1.50)	4.37 (0.761)
2.5	56.2 (22.0)	9.7 (3.5)	0.264 (0.181)	1.00 (0.67 1.50)	6.50 (2.67)
5 (Period 2)[b]	116.5 (37.4)	21.1 (4.9)	0.438 (0.165)	1.50 (0.67 2.00)	10.8 (8.25)
5 (Period 5)[b]	120.1 (34.4)	24.8 (7.5)	0.454 (0.142)	1.25 (0.67 2.00)	10.8 (3.55)
10 (Period 2)[b]	190.1 (61.0)	34.5 (11.0)	0.712 (0.232)	1.50 (1.00 2.00)	11.1 (7.70)
10 (Period 4)[b]	217.9 (70.6)	39.4 (10.4)	1.06 (0.517)	1.00 (1.00 2.00)	10.4 (6.59)
10 (Period 5)[b]	304.2 (101.4)	67.6 (23.6)	0.797 (0.240)	2.00 (1.00 2.00)	8.28 (3.16)
20	465.9 (76.6)	92.3 (13.9)	1.611 (0.451)	1.50 (0.67 2.00)	11.0 (5.44)
40	838.9 (314.4)	149.1 (46.3)	3.77 (2.40)	1.75 (1.00 2.00)	17.3 (10.6)
50	1418.2 (251.1)	237.2 (79.7)	5.49 (1.25)	1.53 (1.00 3.00)	17.1 (8.28)
MK 8031 P001: Single Oral Dose (On Site Solution), Part II					
0.4	7.97 (3.34)[c]	1.59 (0.57)	0.0 (0.0)	1.50 (0.50 2.00)	
2.5	62.76 (40.19)[c]	10.92 (4.60)	0.32 (0.40)	1.05 (0.48 3.00)	
30	772.48 (340.37)[c]	138.20 (41.64)	3.24 (2.57)	1.50 (1.03 2.00)	

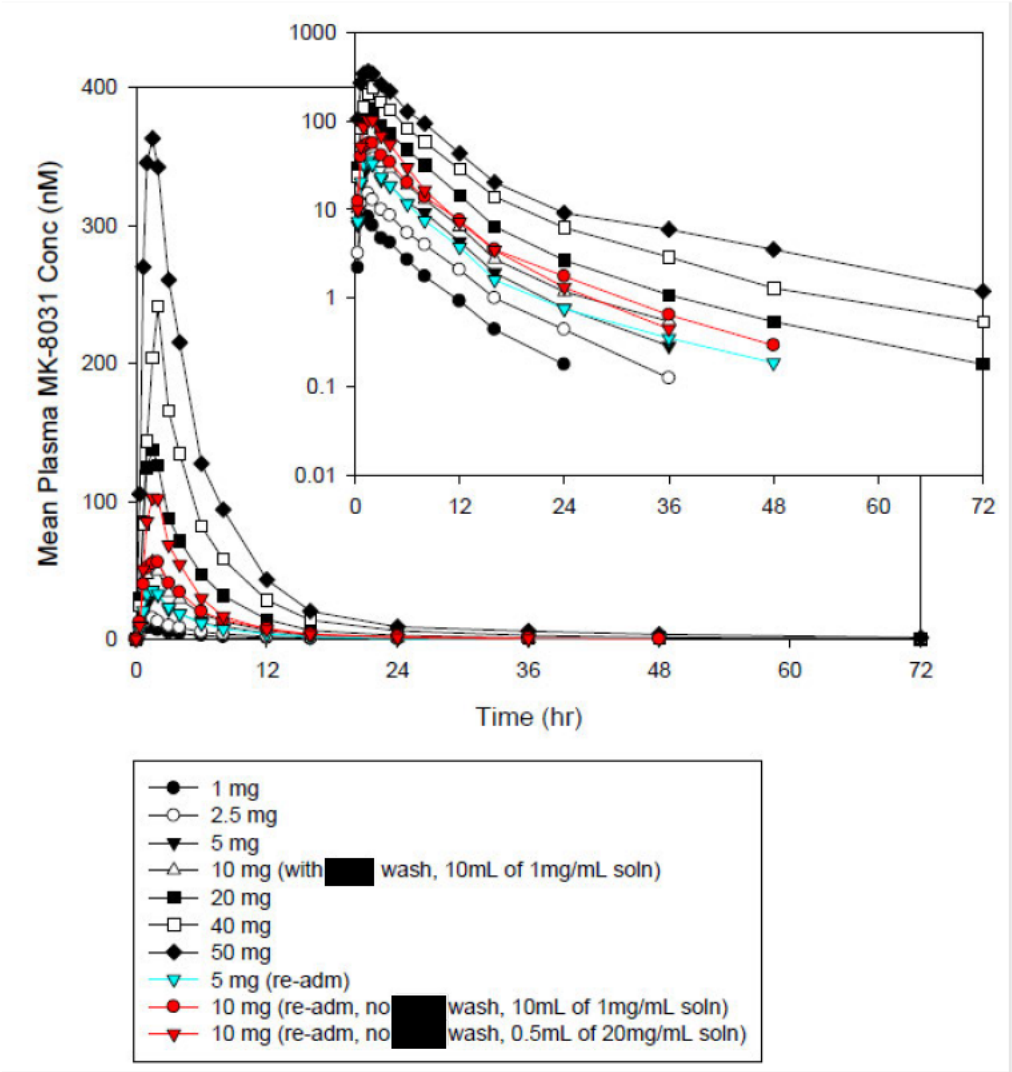
a. Median (minimum maximum)

b. Atogepant 5 mg was administered to the same subjects in Period 2 and Period 5. The intra subject %CV was about 12% and 14% for $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max}, respectively.

N 6 for each dosing period except Panel A Period 2 (5 mg) for which N 7.

Source: MK 8031 P001 CSR, Tables 14.2 1 to 14.2 10

図 2.7.1-4. 健康若年男性被験者にアトゲパントを空腹時に単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均，OSS 製剤，MK-8031 P001 試験［パート I］）



Insert: Semi logarithmic scale
Source: Study MK 8031 P001 CSR, Figure 11 1

アトゲパント（OSS 製剤，1–50 mg）を単回経口投与したとき，アトゲパントは速やかに吸収され，C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」）の中央値は投与後 1–2 時間であった。血漿中濃度プロファイルは，C_{max} 後はおおむね二相性の消失を示し，見かけの消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）の平均値は 1–50 mg の用量範囲で 4.37–17.3 時間であった。低用量での見かけの $t_{1/2}$ は消失相に達する前に血漿中濃度が LLOQ を下回ったため，終末相を表していない可能性がある。AUC の約 90%は最初の 24 時間に含まれていたことから，連日投与による蓄積はごくわずかと予測された。少な

い例数及び交互パネルのデザインでの結果ではあるが，健康被験者にアトゲパント 1–50 mg の用量で単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は，いずれも用量にほぼ比例して増加した。

2.7.1.2.2 MK-8031 P002 試験

MK-8031 P002 試験は，健康若年被験者を対象としたアトゲパントの [redacted] 製剤の単回投与拡大試験（パート I）及び反復漸増投与試験（パート II）の 2 パートからなる。

パート I では，アトゲパント 40（食後及び空腹時），100（空腹時），170（空腹時）及び 200 mg（空腹時）又はプラセボを，1 パネル 8 例（各用量実薬 6 例，プラセボ 2 例）に 5 期間で単回投与した。血漿中アトゲパント濃度測定のための血液検体は，投与前，投与後 20 分，40 分，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，48 及び 72 時間に採取した。

パート II では，アトゲパント 50，100 及び 170 mg 又はプラセボを，8 例（各用量実薬 6 例，プラセボ 2 例）の連続パネルで 10 日間反復投与した。1 つの追加パネルではアトゲパント 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 10 日間投与した。血漿中アトゲパント濃度測定のための血液検体は，Day 1 及び Day 10 の投与前，投与後 20 分，40 分，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16 及び 24 時間に採取し，更に Day 10 では，投与後 48 及び 72 時間にも採取した。

MK-8031 P001 試験の結果と同様に，健康被験者に [redacted] 製剤でアトゲパント 40–200 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの吸収は速やかであった（表 2.7.1-9）。

表 2.7.1-9. 健康男性被験者にアトゲパントを単回及び反復経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（[redacted] 製剤，MK-8031 P002 試験［パート I 及び II］）

Dose (mg)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{24h} (ng/mL)	T_{max} (h) [a]	Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)
MK-8031 P002: Single Oral Doses ([redacted]), Part I					
40 (fasted)	1750.2 (379.0)	494.9 (117.7)	4.4 (1.9)	1.00 (0.67 1.50)	11.3 (3.17)
40 (fed)	1750.2 (651.8)	425.5 (237.8)	5.4 (3.1)	1.25 (0.67 3.00)	9.06 (0.943)
100	5365.1 (1032.0)	1249.2 (362.1)	15.7 (6.3)	1.50 (1.00 2.00)	9.68 (3.63)
170	11526.9 (3397.7)	2691.6 (850.9)	36.3 (15.5)	1.50 (1.50 2.00)	9.27 (2.5)
200	11707.9 (4315.0)	2504.5 (820.8)	27.5 (11.7)	1.25 (1.00 2.00)	11.7 (3.46)
MK-8031 P002: Multiple Oral Doses ([redacted]), Part II					
50 qd for 10 days, Day 1	2474.4 (887.1) [c]	651.8 (210.6)	6.9 (2.5)	1.00 (0.67 1.50)	NC
50 qd for 10 days, Day 10	2275.2 (694.0)[c]	576.3 (163.5)	9.2 (3.4)	1.49 (1.00 1.50)	10.7 (6.44)
Geometric Mean Ratio (Day 10/Day 1)	0.94 (26)[b,c]	0.91 (33)	NC	NC	NC
100 qd for 10 days, Day 1	3729.6 (1454.4) [c]	1013.9 (448.4)	9.2 (3.6)	1.75 (1.00 2.00)	NC
100 qd for 10 days, Day 10	3965.0 (1545.0)[c]	989.7 (557.0)	14.8 (7.2)	1.25 (1.00 2.00)	14.6 (6.41)
Geometric Mean Ratio (Day 10/Day 1)	1.07 (19)[b,c]	0.96 (24)	NC	NC	NC
170 qd for 10 days, Day 1	10863.0 (3741.7)[c]	2124.3 (675.9)	30.7 (12.5)	2.50 (2.00 3.00)	NC
170 qd for 10 days, Day 10	9475.0 (3482.2)[c]	1707.9 (766.4)	50.5 (15.2)	1.75 (1.00 3.00)	15.1 (9.11)
Geometric Mean Ratio (Day 10/Day 1)	0.86 (18)[b,c]	0.77 (32)	NC	NC	NC
30 bid for 10 days, Day 1	1376.0 (402.5)[d]	392.9 (173.2)	35.4 (16.4)	1.50 (1.00 2.00)	NC
30 bid for 10 days, Day 10	1442.4 (488.8)[d]	444.8 (152.7)	33.8 (16.3)	1.00 (1.00 1.50)	NC
Geometric Mean Ratio (Day 10/Day 1)	1.03 (23)[b,d]	1.16 (23)	NC	NC	NC

a. Median (minimum maximum)

b. Geometric Mean (Geometric % CV)

c. $AUC_{0\text{-}24h}$

d. $AUC_{0\text{-}12h}$

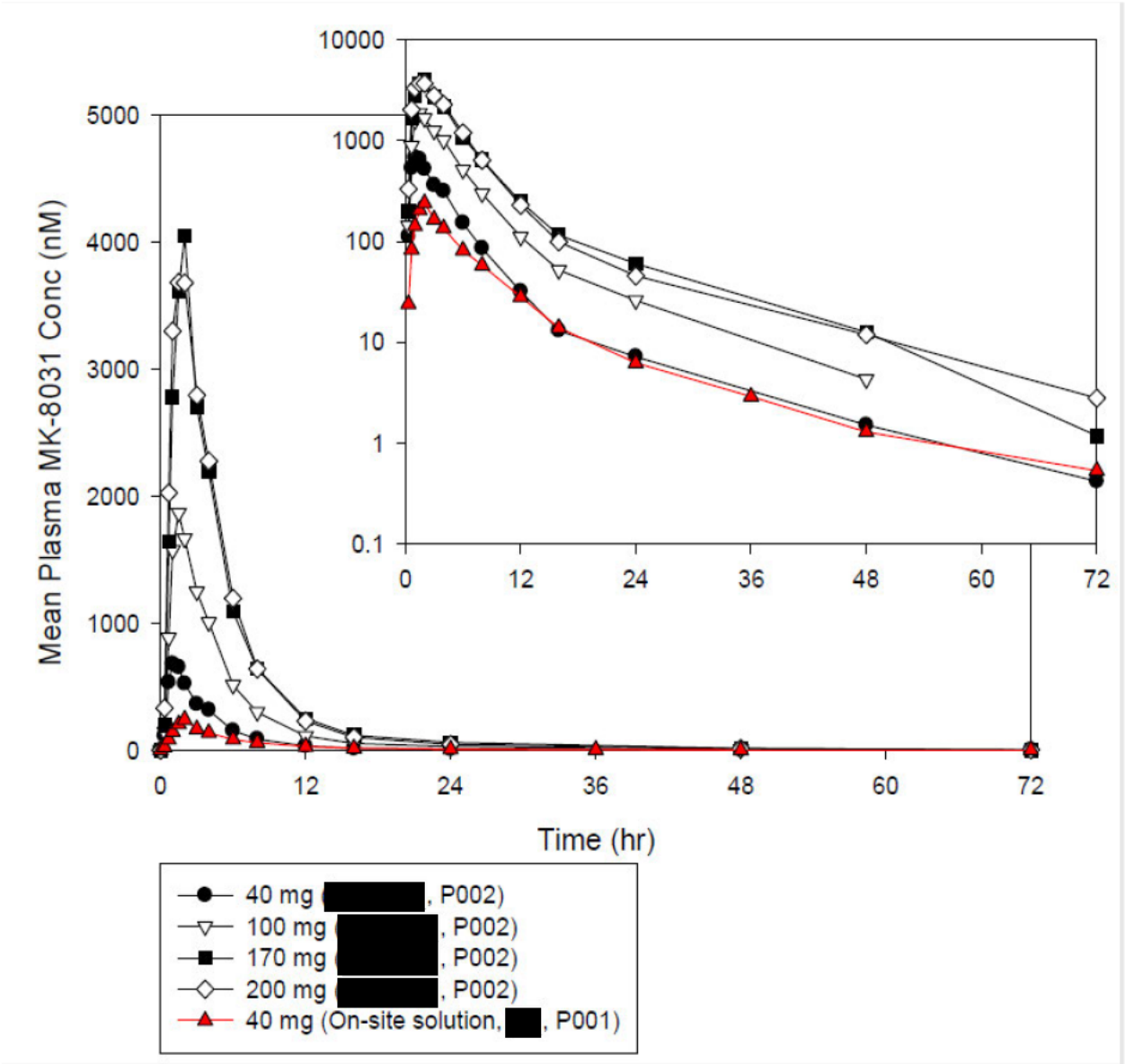
NC not calculable; BID twice daily; QD once daily

Source: Study MK 8031 P002 CSR, Tables 11 1, 11 2, 14.2 5 to 14.2 8

パート I において，アトゲパントの T_{max} の中央値は投与後 1.0–1.5 時間であった。血漿中濃度プロファイルは，C_{max} 後はおおむね二相性の消失を示し，見かけの終末相 $t_{1/2}$ は約 11 時間であった。[redacted] 製剤（錠剤）でアトゲパント 40 mg を単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は，MK-8031 P001 試験において OSS 製剤（液剤）でアトゲパントを 40 mg 経口投与したときと比べ，それぞれ約 2 倍及び 3 倍高かった。この結果から，[redacted] 製剤は OSS 製剤よりバイオアベイラビリティが高く，吸収速度が速い可能性が示唆された。アトゲパント 40 mg（[redacted] 製剤）を標準的な高脂肪朝食後に投与したとき，アトゲパントの吸収速度はわずかに遅延したが，吸収量にはほとんど影響が認められなかった。食後及び空腹時での $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比（食後/空腹時）はそれぞれ 0.96 及び 0.78 であり（MK-8031 P002 試験 CSR Table 14.2-1），C_{max} でみられたわずかな差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

健康男性被験者にアトゲパント（40，100，170 及び 200 mg [redacted] 製剤）を空腹時に単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度　時間プロファイルを図 2.7.1-5 に示す。

図 2.7.1-5. 健康男性被験者にアトゲパントを空腹時に単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均，MK-8031 P002 試験［パート I］）



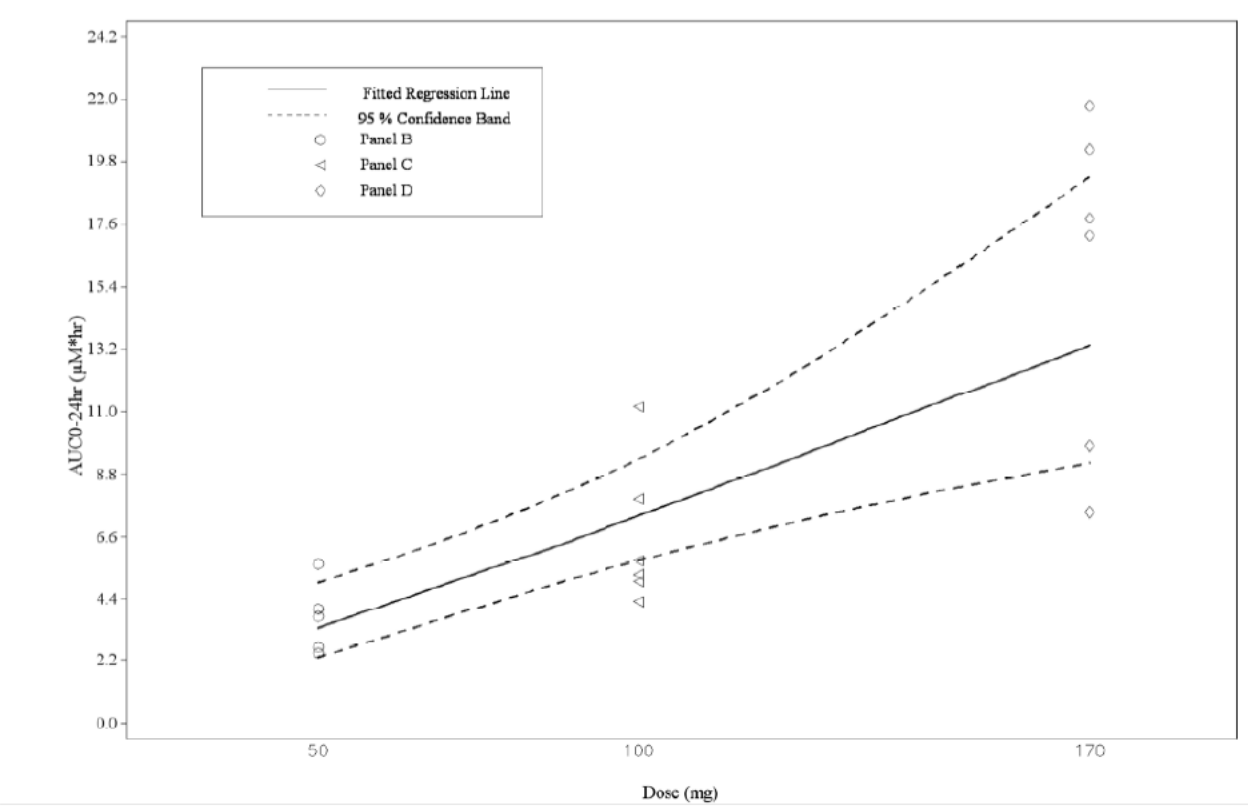
Insert: Semi Log Scale
Source: Derived from Module 5.3.3.1, MK8031 P002 CSR, Figure 11 1

パート II では，1 パネル 8 例（実薬 6 例，プラセボ 2 例）からなる計 4 パネルでアトゲパント（ 製剤）を 10 日間反復投与した。異なる用量での個別のアトゲパント濃度　時間プロファイルから，大部分の被験者は Day 3 までに定常状態に達した。アトゲパントを 1 日 1 回投与したとき，投与後 24 時間までの AUC（以下「$AUC_{0\text{-}24h}$」）及び C_{max} の幾何平均値の蓄積比

（Day 10/Day 1）は 0.77–1.07 であったことから，蓄積はほとんどないことが示唆された（表 2.7.1-9）。この結果は単回投与後のアトゲパントの PK プロファイルと矛盾しない（二相性の消失を示し，終末相 $t_{1/2}$ が約 11 時間）。

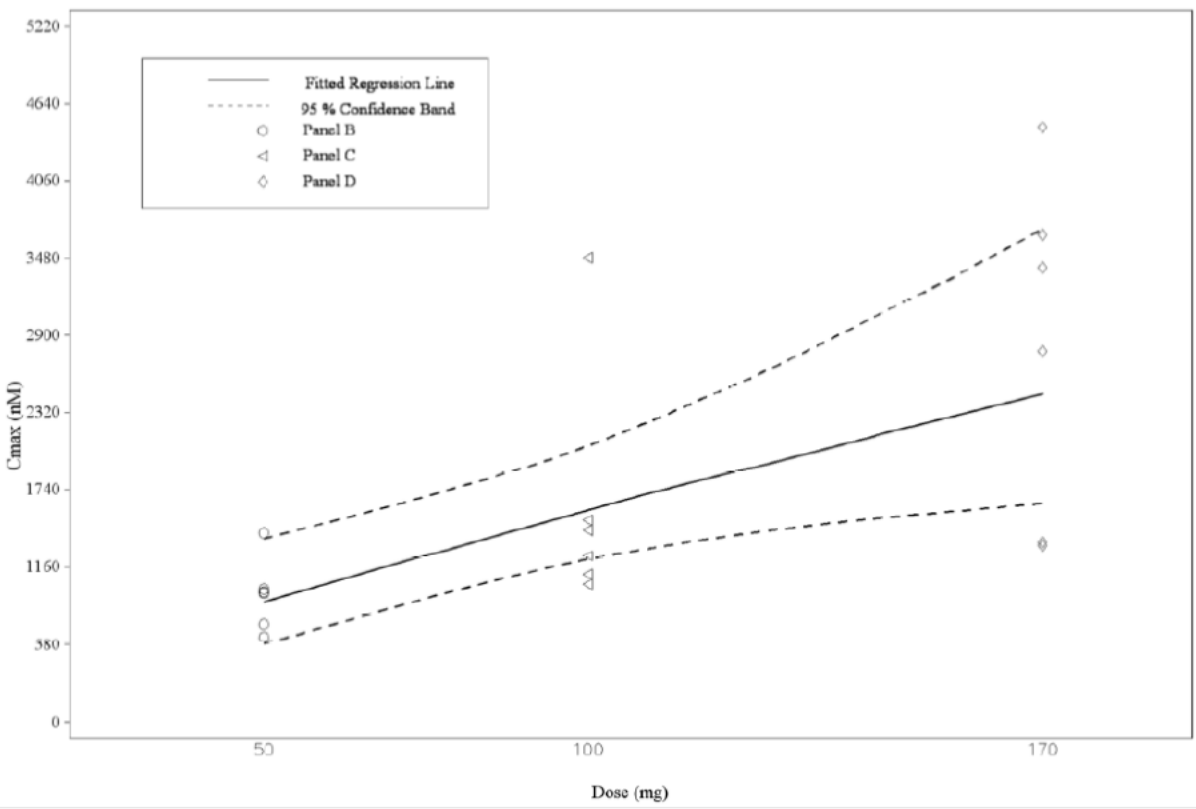
単回投与及び反復投与したときの PK データから，アトゲパントの AUC 及び C_{max} は 40–170 mg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加し，170–200 mg の範囲ではプラトーに達する傾向が示唆された（図 2.7.1-6 及び図 2.7.1-7）。アトゲパント 30 mg を 1 日 2 回投与したとき，MK-8031 P008 試験でアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回投与したときと比べ，C_{max} は約 1/2，最低血漿中濃度（以下「C_{min}」）は約 2 倍であった。

図 2.7.1-6. 健康若年男性被験者にアトゲパント（[redacted] 製剤，50–170 mg）を空腹時に反復経口投与したときの Day 10 でのアトゲパントの $AUC_{0\text{-}24h}$ における用量比例性（MK-8031 P002 試験［パート II］）



N 6
Source: MK 8031 P002 CSR, Figure 11 6

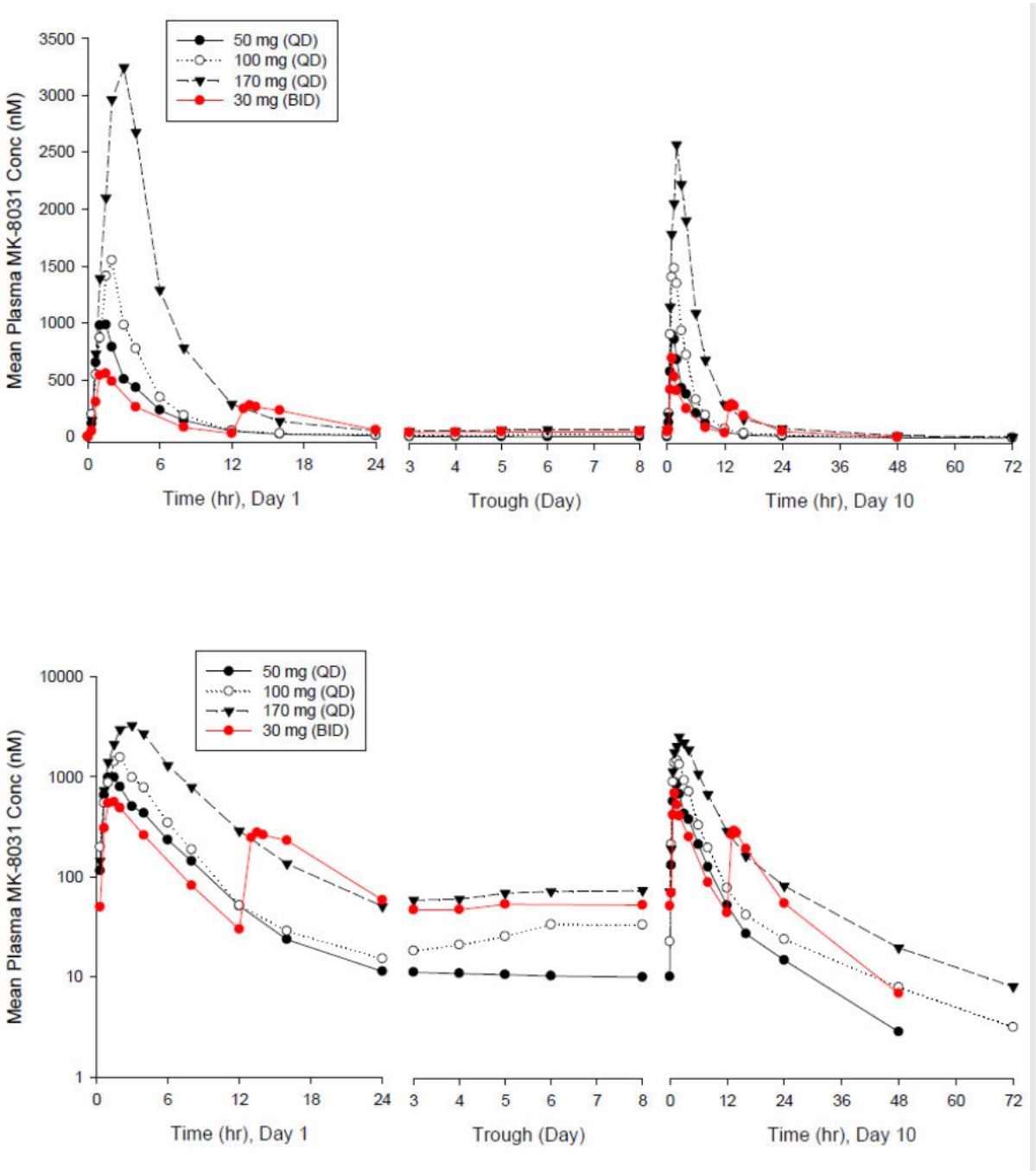
図 2.7.1-7. 健康若年男性被験者にアトゲパント（[redacted]製剤，50–170 mg）を空腹時に反復経口投与したときの Day 10 でのアトゲパントの C_{max} における用量比例性（MK-8031 P002 試験［パート II］）



N 6
Source: MK 8031 P002 CSR, Figure 11 7

また，午後に投与したときの C_{max} は午前に投与したときよりわずかに低かった。午後に投与したときの投与後 12 時間の血漿中濃度（以下「C_{12h}」）は午前に投与したときよりやや高かったが，これは反復投与による蓄積に起因する可能性がある（図 2.7.1-8）。これらの結果から，夜間のアトゲパントの吸収速度，分布，又はクリアランスは日中と比べ差がある可能性があるが，その差はわずかであり，臨床的に意味がある差と予測されない。

図 2.7.1-8. 健康若年男性被験者にアトゲパントを空腹時に反復経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均，MK-8031 P002 試験［パート II］）



Top panel linear; bottom panel log linear
Source: Derived from MK 8031 P002 CSR, Figures 11 3 and 11 4

2.7.1.2.3 MK-8031 P008 試験

MK-8031 P008 試験は，健康成人男女被験者（15 例）を対象とした，アトゲパントの単一施設，非盲検，単回投与，無作為化，5 期クロスオーバー試験であった。本試験では，異なるアトゲパントの市販前製剤（以下「PMF」）（[redacted] 及び [redacted] 製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。また，アトゲパントの PK に対するファモチジンの影響を評価した（2.7.2.2.5.4 項）。

各被験者は投与期 1–5 で無作為化クロスオーバーによりファモチジン投与も含む Treatment A–E を受けた。

- Treatment A：アトゲパント 60 mg（10 mg [redacted] 製剤及び 50 mg [redacted] 製剤，それぞれ 1 錠ずつ）を空腹時に単回経口投与
- Treatment B：アトゲパント 60 mg（[redacted] 製剤［[redacted]］，1 錠）を空腹時に単回経口投与
- Treatment C：アトゲパント 60 mg（[redacted] 製剤［[redacted]］，1 錠）を空腹時に単回経口投与
- Treatment D：ファモチジン前投与後，アトゲパント 60 mg（[redacted] 製剤［[redacted]］，1 錠）を空腹時に単回経口投与（Day -1 の夜及び Day 1 の朝にファモチジン 20 mg を投与し，Day 1 の朝にファモチジンを投与した 2 時間後にアトゲパントを投与）
- Treatment E：アトゲパント 10 mg（[redacted] 製剤，1 錠）を空腹時に単回経口投与

血漿中アトゲパント濃度測定のための血液検体は，投与前，投与後 20 分，40 分，1，1.5，2，3，4，6，12，24，48 及び 72 時間に採取した。

[redacted] 製剤でのアトゲパントの PK パラメータは，[redacted] 及び [redacted] のいずれにおいても [redacted] 製剤での結果とおおむね類似していた（表 2.7.1-10）。$AUC_{0\text{-}24h}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，及び投与後 24 時間の血漿中濃度（以下「C_{24h}」）において，[redacted] [redacted] 製剤/[redacted] 製剤の幾何平均値の比は 1 に近似していた。[redacted] 製剤，並びに，[redacted] 及び [redacted] の [redacted] 製剤を投与したときの T_{max} の中央値は 1.5 時間であった。

表 2.7.1-10. 健康被験者にアトゲパント 60 mg（第 I 相試験用 製剤，PMF 製剤及び PMF 製剤）を単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P008 試験）

Dose (mg)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng*h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{24h} (ng/mL)	T_{max} (h) [a]	Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)
60 ((A)	4616.8 (4713.3)	4906.5 (5153.9)	1038.0 (917.3)	20.9 (39.0)	1.50 (1.00 2.00)	10.2 (9.22)
60 ((B)	4327.1 (3796.0)	4568.5 (4140.0)	1019.9 (736.3)	16.4 (24.9)	1.50 (0.67 2.00)	8.02 (3.72)
60 ((C)	4266.7 (3258.9)	4502.1 (3542.5)	959.6 (580.0)	16.1 (20.5)	1.50 (0.67 2.00)	8.98 (8.02)
GMR (90% CI) /	1.00 (0.86, 1.17)	0.99 (0.85, 1.16)	1.07 (0.85, 1.34)	0.92 (0.78, 1.09)	NA	NA
GMR (90% CI)	1.03 (0.88, 1.21)	1.03 (0.88, 1.20)	1.05 (0.83, 1.33)	1.01 (0.85, 1.21)	NA	NA

a. Median (minimum maximum)

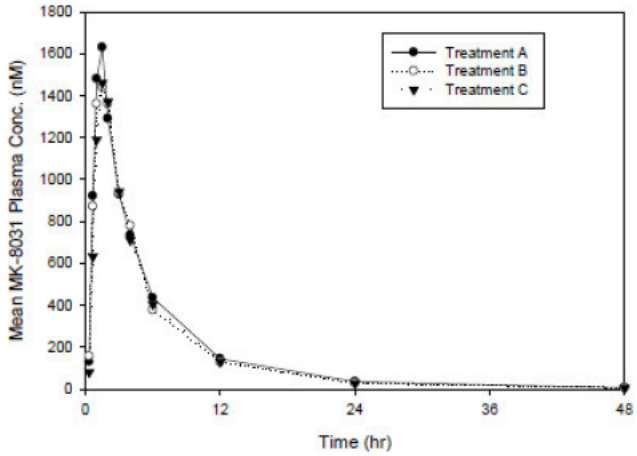
NA Not applicable

Source: MK 8031 P008 CSR, Table 11 1

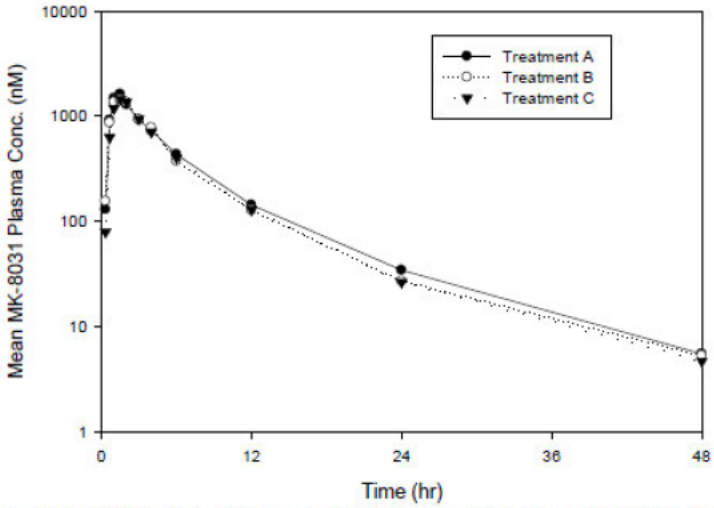
製剤，並びに，及び の 製剤を単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中濃度 時間プロファイルを図 2.7.1-9 に示す。

図 2.7.1-9. 健康被験者にアトゲパント 60 mg（PMF [redacted] 及び [redacted] [redacted] 製剤並びに [redacted] 製剤）を単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均，MK-8031 P008 試験）

Linear Scale



Semilog Scale



Treatment A: Single oral dose of 60 mg MK-8031 as one 10 mg and one 50 mg Phase 1 tablet in the fasting state
Treatment B: Single oral dose of 60 mg MK-8031 as one PMF tablet ([redacted]) in the fasting state
Treatment C: Single oral dose of 60 mg MK-8031 as one PMF tablet ([redacted]) in the fasting state

Source: MK 8031 P008 CSR, Figure 11 2

2.7.1.2.4 3101-105-002 試験

3101-105-002 試験は，健康成人男女被験者 20 例を対象とした，単一施設，無作為化，非盲検，単回投与，2 期クロスオーバー試験であり，アトゲパントの即放（以下「IR」）錠（[redacted]製剤）を投与したときの経口バイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を評価した。

被験者は 2 つのシークエンスのいずれかに無作為に割り付けられ，intervention A（アトゲパント 60 mg を食後に単回経口投与）及び B（アトゲパント 60 mg を空腹時に単回経口投与）を受けた。各 intervention の間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

血漿中アトゲパント濃度測定のための血液検体は，投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36 及び 48 時間に採取した。

20 例の被験者が登録され，19 例が試験を完了した。

Intervention A 及び B でのアトゲパントの PK パラメータの要約及び血漿中濃度　時間プロファイルを表 2.7.1-11 及び図 2.7.1-10 に示す。アトゲパントを食後に投与したときの C_{max} 及び AUC の平均値は空腹時に投与したときよりやや低かったものの，T_{max} 及び吸収ラグタイム（以下「T_{lag}」）の中央値に差はなく，$t_{1/2}$，見かけの全身クリアランス（以下「CL/F」），見かけの終末相分布容積（以下「V_z/F」）も同程度であった。

表 2.7.1-11. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（3101-105-002 試験）

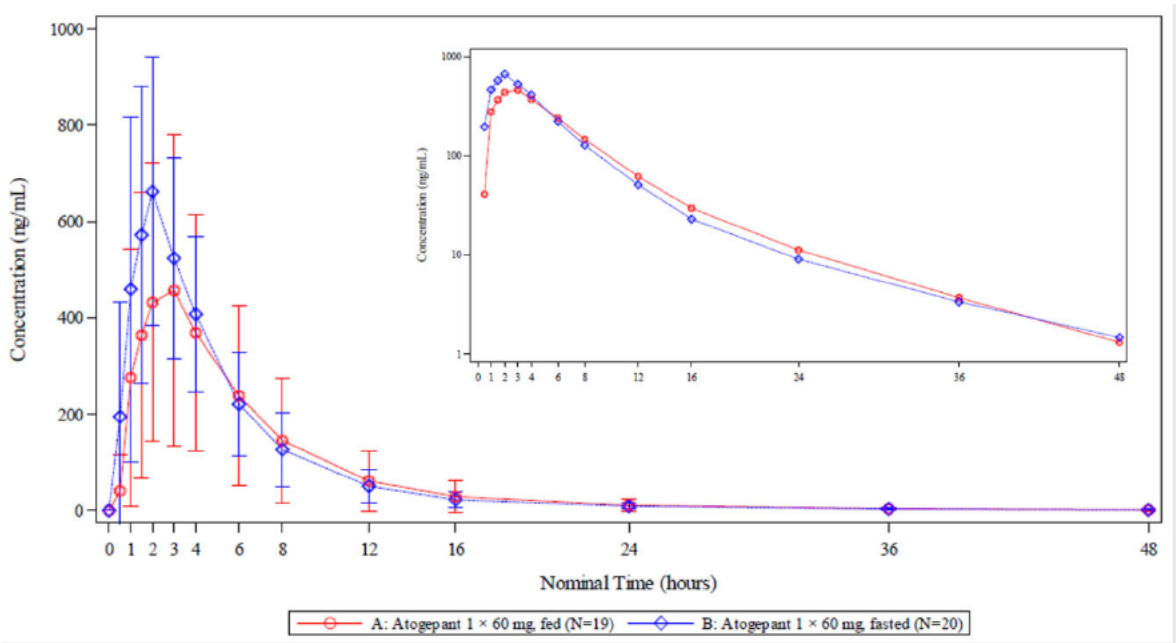
Parameter	Study Intervention A: Atogepant 1 × 60 mg, Fed (N = 19)	Study Intervention B: Atogepant 1 × 60 mg, Fasted (N = 20)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)	3088.54 (2207.78)	3460.48 (1564.37)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)	3204.51 (2246.31)[a]	3486.77 (1568.33)
C_{max} (ng/mL)	593.75 (309.74)	731.64 (288.61)
T_{max} (h)[b]	2.01 (1.01　6.01)	2.01 (1.01　4.01)
T_{lag} (h)[b]	0.00 (0.00　1.01)	0.00 (0.00　0.00)
λ_z (1/h)	0.0840 (0.02862)[a]	0.0799 (0.02962)
$t_{1/2}$ (h)	9.41 (4.13)[a]	9.71 (3.30)
CL/F (L/h)	26.10 (15.20)[a]	21.03 (9.87)
V_z/F (L)	368.01 (299.19)[a]	298.95 (192.93)

a. N　18

b. Median (range)

Source: 3101 105 002 CSR, Table 14.2.2

図 2.7.1-10. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均［標準偏差］，3101-105-002 試験）



Inset: Mean profile, semilogarithmic scale
Source: 3101 105 002 CSR, Figure 11 1

食事の影響の解析結果を表 2.7.1-12 に要約した。$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} に対するシークエンスの影響は認められなかった（$P \geq 0.6831$）。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する期間の影響に関する p 値は 0.0170 及び 0.0375 であったが，投与間の差を考慮するとこの影響は除外される。C_{max} に対する期間の影響は統計学的に有意でなかった（$P = 0.0696$）。

表 2.7.1-12. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータの統計比較（3101-105-002 試験）

	Fed (Test)		Fasted (Ref)		Ratios of GLSMs (%)			Intra-CV%		
								A	B	Inter-
Parameter (units)	**N**	**GLSM**	**N**	**GLSM**	**Test/Ref**	**90% CIs**		**(Test)**	**(Ref)**	**CV%**
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)[a]	19	2558.05	20	3130.99	81.70	71.57	93.26	23.80[a]		50.29
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL)	18	2606.55	20	3158.38	82.53	71.77	94.89	34.50	3.62	49.89
C_{max} (ng/mL)	19	527.40	20	677.01	77.90	64.14	94.62	40.75	29.73	30.32

a. Results for $AUC_{0\text{-}t}$ were provided from a model without the repeated statement (which allowed the variance of the response to vary across different treatments), because the model did not converge.

Mixed effects model with natural logarithm transformed values of $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, and C_{max}, as the dependent variable, terms for study intervention, sequence, and period as fixed independent variables and subject nested in sequence as a random effect.

Study intervention was a single dose of 60 mg atogepant immediate release formulation (1 × 60 mg tablet), under fed and fasted conditions.

Source: 3101 105 002 CSR, Table 14.2.3 and Table 14.2.2

$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値（以下「GLSM」）の比の 90%信頼区間（以下「CI」）は，80.00%–125.00%の範囲内でなかった。食後投与により曝露量は低下したものの，AUC は約 18%，C_{max} は約 22%の低下であり，T_{max} の中央値には変化がなかった。このことから，臨床的に意義のある食事の影響があることは予測されない。

2.7.1.2.5 臨床試験に用いた分析法

本申請に含まれる様々な臨床試験で採取したすべての PK 検体は，安定同位体標識を内標準物質として用いた，バリデートされた LC-MS/MS 法により測定した。個々の臨床試験で使用した分析法の要約を表 2.7.1-13 に示す。

本申請に含まれるすべての臨床 PK 検体分析は適切に実施された。Incurred sample reproducibility（以下「ISR」）は，臨床試験で得られた PK 検体分析を用いて評価した。すべての臨床 PK 検体は，確立された安定性の範囲内で採取，処理及び分析が実施された。バリデーションの結果を表 2.7.1-17–表 2.7.1-31 に示す。

表 2.7.1-13. 個々の臨床試験で使用した分析法の要約

Study Identifier	Sample Preparation; Detection	Bioanalytical Validation Report	Matrix	Linear Range (LLOQ to ULOQ); ng/mL[a]	Analyte	BA Laboratory
MK 8031 P001	LLE; LC MS/MS	DM 1007	Plasma	0.1 to 100	MK 8031	[redacted] PA
MK 8031 P002	LLE; LC MS/MS	DM 1007	Plasma	0.1 to 100	MK 8031	[redacted] PA
	LLE; LC MS/MS	DM 1007A	Plasma	1 to 1000	MK 8031	[redacted] PA
MK 8031 P003	LLE; LC MS/MS	DM 1007A	Plasma	1 to 1000	MK 8031	[redacted] PA
MK 8031 P004	LLE; LC MS/MS	BP 0029	Plasma	1 to 1000	MK 8031	[redacted] The Netherlands
MK 8031 P005	LLE; LC MS/MS	DM 1007A	Plasma	1 to 1000	MK 8031	[redacted] PA
	DE; LC MS/MS	BP 0001	DBS (blood)	1 to 1000	MK 8031	[redacted] PA
	LLE; LC MS/MS	75066AEKE	Plasma	1 to 200 pg/mL	Ethinyl Estradiol	[redacted] Canada
	LLE; LC MS/MS	75056PLC	Plasma	25 to 5000 pg/mL	Levonorgestrel	[redacted] Canada
MK 8031 P008	LLE; LC MS/MS	BP 0029	Plasma	1 to 1000	MK 8031	[redacted] The Netherlands
3101 101 002	LLE; LC MS/MS	V161101	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
	LLE; LC MS/MS	V170104	Urine	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
3101 102 002	PPT; LC MS/MS	ARG W4 431 (R2)	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
	PPT; LC MS/MS	OEL V9 561 (R15)	Plasma	2 to 1500	S Omeprazole	[redacted]
3101 103 002	PPT; LC MS/MS	ARG W2 648 (R2)	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]

Study Identifier	Sample Preparation; Detection	Bioanalytical Validation Report	Matrix	Linear Range (LLOQ to ULOQ); ng/mL[a]	Analyte	BA Laboratory
	PPT; LC MS/MS	QIN V7 711	Plasma	10 to 2000	Quinidine	[redacted]
3101 104 002	PPT; LC MS/MS	SH A15 R2821	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
3101 105 002	PPT; LC MS/MS	ARG W2 648 (R3)	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
3101 106 002	PPT; LC MS/MS	ARG W2 648 (R4)	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
	PPT; LC MS/MS	ARG W6 176 (R1)	Plasma	1 to 1000	Ubrogepant	[redacted]
CGP PK 01	LLE; LC MS/MS	V161101	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
CGP PK 02	PPT; LC MS/MS	ARG W4 431	Plasma	1 to 1000	AGN 241689	[redacted]
	DSE; LC MS/MS	ARG W7 849	Mitra (blood)	2.5 to 2500	AGN 241689	[redacted]
	PPT; LC MS/MS	IRL V4 527 (R1)	Plasma	10 to 4000	Itraconazole	[redacted]
CGP PK 03	LLE; LC MS/MS	V161101	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
	LLE; LC MS/MS	V170104	Urine	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
CGP PK 04	PPT; LC MS/MS	ARG W2 179	Plasma	10 to 10,000	Atogepant	[redacted]
	SPE; LC MS/MS	MXI V8 617 (R6)	Plasma	10 to 4000	Moxifloxacin	[redacted]
CGP PK 06	PPT; LC MS/MS	ARG W2 648 (R2)	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
	LLE; LC MS/MS	AEE V7 180 (R17)	Plasma	0.1 to 30 µg/mL	Acetaminophen	[redacted]
	PPT; LC MS/MS	NPE V9 629 (R7)	Plasma	0.5 to 100 µg/mL	Naproxen	[redacted]
CGP PK 12	PPT; LC MS/MS	ARG W4 431 (R1)	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
	PPT; LC MS/MS	ARG W6 659 (R1)	Plasma	1 to 1000	Rifampin	[redacted]

Study Identifier	Sample Preparation; Detection	Bioanalytical Validation Report	Matrix	Linear Range (LLOQ to ULOQ); ng/mL[a]	Analyte	BA Laboratory
CGP PK 13	PPT; LC MS/MS	ARG W2 648 (R1)	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
	PPT; LC MS/MS	SMA V7 755 (R1)	Plasma	1 to 150	Sumatriptan	[redacted]
CGP PK 14	PPT; LC MS/MS	ARG W2 648 (R3)	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
	PPT; LC MS/MS	ARG W6 168	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
	PPT; LC MS/MS	ARG M9 642[b]	CSF	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
	PPT; LC MS/MS	TPT V0 545	Plasma	100 to 6000	Topiramate	[redacted] ([redacted])
	PPT; LC MS/MS	ARG W0 073	Plasma	100 to 6000	Topiramate	[redacted]
M22 394	PPT; LC MS/MS	ARG W2 648 (R5)	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
	PPT; LC MS/MS	ARG W6 176 (R2)	Plasma	1 to 1000	Ubrogepant	[redacted]
	PPT; LC MS/MS	ABV W6 232 (R1)	Milk	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
	PPT; LC MS/MS	ABV W9 579 (R1)	Milk	1 to 1000	Ubrogepant	[redacted]
CGP MD 01	DSE; LC MS/MS	ARG W7 849 (R1)	Mitra (blood)	2.5 to 2500	Atogepant	[redacted]
M22 056	PPT; LC MS/MS	ARG W2 648 (R5)	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
3101 301 002	PPT; LC MS/MS	ARG W2 648 (R3)	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
3101 303 002	PPT; LC MS/MS	ARG W2 648 (R4)	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
	PPT: LC MS/MS	SH A15 R2821	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]
3101 304 002	PPT; LC MS/MS	ARG W2 648 (R4)	Plasma	1 to 1000	Atogepant	[redacted]

[a] Unless otherwise specified

[b] Qualified Assay

MK 8031　AGN 241689　atogepant; DBS　Dried blood spot; Mitra volumetric microsampling (VMS); CSF　Cerebral spinal fluid

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

アトゲパント原薬は水溶性が低いため，望ましい即放性を有する一般的な経口固形錠剤の開発が容易ではなかった。そのため，第 I 相 First-in-human 単回投与試験である MK-8031 P001 試験のためにアトゲパントを[redacted]，[redacted]及び/又は[redacted]に溶解した経口液剤（OSS 製剤）が開発された。非晶質アトゲパントでは見かけの溶解度がより高いことから，ターゲットプロファイルを満たす確率を高めるためにバイオアベイラビリティを向上させる製剤の開発を検討し，[redacted]及び[redacted]製剤の 2 種類の錠剤を開発した。MK-8031 P002 試験では，[redacted]製剤の単回及び反復漸増投与を検討した。MK-8031 P008 試験では，[redacted]製剤に対する[redacted]製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した。また，[redacted]製剤でのバイオアベイラビリティにおける打錠圧の影響も評価した。Thorough QT 試験である CGP-PK-04 試験では，[redacted]製剤が治療用量を上回る 300 mg の用量で単回投与された（2.7.2.2.6.2 項）。OSS 製剤，[redacted]及び[redacted]製剤を投与したときの主な PK パラメータの要約を表 2.7.1-14 に示す。

表 2.7.1-14. 様々なアトゲパント製剤を単回及び反復経口投与したときの主なアトゲパントの PK パラメータの要約

Formulation	Study (N)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{24h} (ng/mL)	T_{max} (h)[a]	Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)
Atogepant 0.4 mg						
OSS	MK 8031 P001, Part II (N 15)	7.97 (3.34)[b]	1.59 (0.57)	0.0 (0.0)	1.50 (0.50 2.00)	NC
Atogepant 1 mg						
OSS	MK 8031 P001, Part I (N 6)	27.2 (12.5)	5.5 (1.9)	0.106 (0.098)	1.00 (0.67 1.50)	4.37 (0.761)
Atogepant 2.5 mg						
OSS	MK 8031 P001, Part I (N 6)	56.2 (22.0)	9.7 (3.5)	0.264 (0.181)	1.00 (0.67 1.50)	6.5 (2.67)
OSS	MK 8031 P001, Part II (N 16)	62.76 (40.19)[b]	10.92 (4.60)	0.32 (0.40)	1.05 (0.48 3.00)	NC
Atogepant 5 mg						
OSS (Period 2)	MK 8031 P001, Part I (N 7)	116.5 (37.4)	21.1 (4.9)	0.438 (0.165)	1.50 (0.67 2.00)	10.8 (8.25)
OSS (Period 5)	MK 8031 P001, Part I (N 6)	120.1 (34.4)	24.8 (7.5)	0.454 (0.142)	1.25 (0.67 2.00)	10.8 (3.55)
Atogepant 10 mg						
OSS (Period 2)	MK 8031 P001, Part I (N 6)	190.1 (61.0)	34.5 (11.0)	0.712 (0.232)	1.50 (1.00 2.00)	11.1 (7.7)
OSS (Period 4)	MK 8031 P001, Part I (N 6)	217.9 (70.6)	39.4 (10.4)	1.06 (0.517)	1.00 (1.00 2.00)	10.4 (6.59)
OSS (Period 5)	MK 8031 P001, Part I (N 6)	304.2 (101.4)	67.6 (23.6)	0.797 (0.240)	2.00 (1.00 2.00)	8.28 (3.16)
Atogepant 20 mg						
OSS	MK 8031 P001, Part I	465.9 (76.6)	92.3 (13.9)	1.611 (0.451)	1.50 (0.67 2.00)	11.0 (5.44)

Formulation	Study (N)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{24h} (ng/mL)	T_{max} (h)[a]	Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)
	(N 6)					
Atogepant 30 mg						
OSS	MK 8031 P001, Part II (N 15)	772.48 (340.37)[b]	138.20 (41.64)	3.24 (2.57)	1.50 (1.03 2.00)	NC
Atogepant 40 mg						
OSS	MK 8031 P001, Part I (N 6)	838.9 (314.4)	149.1 (46.3)	3.77 (2.40)	1.75 (1.00 2.00)	17.3 (10.6)
[redacted] (fasted)	MK 8031 P002, Part I (N 6)	1750.2 (379.0)	494.9 (117.7)	4.4 (1.9)	1.00 (0.67 1.50)	11.3 (3.17)
[redacted] (fed)	MK 8031 P002, Part I (N 6)	1750.2 (651.8)	425.5 (237.8)	5.4 (3.1)	1.25 (0.67 3.00)	9.06 (0.943)
Atogepant 50 mg						
OSS	MK 8031 P001, Part I (N 6)	1418.2 (251.1)	237.2 (79.7)	5.49 (1.25)	1.53 (1.00 3.00)	17.1 (8.28)
[redacted] Day 1	MK 8031 P002, Part II (N 6)	2474.4 (887.1)[b]	651.8 (210.6)	6.9 (2.5)	1.00 (0.67 1.50)	NC
[redacted] Day 10	MK 8031 P002, Part II (N 6)	2275.2 (694.0)[b]	576.3 (163.5)	9.2 (3.4)	1.49 (1.00 1.50)	10.7 (6.44)
Atogepant 60 mg						
[redacted]	MK 8031 P008 (N 15)	4906.5 (5153.9)	1038.0 (917.3)	20.9 (39.0)	1.50 (1.00 2.00)	10.2 (9.22)
[redacted] ([redacted])	MK 8031 P008 (N 15)	4568.5 (4140.0)	1019.9 (736.3)	16.4 (24.9)	1.50 (0.67 2.00)	8.02 (3.72)
[redacted] ([redacted])	MK 8031 P008 (N 15)	4502.1 (3542.5)	959.6 (580.0)	16.1 (20.5)	1.50 (0.67 2.00)	8.98 (8.02)
[redacted] (Fed)	3101 105 002 (N 19)	3204.51 (2246.31) (N 18)	593.75 (309.74)	NC	2.01 (1.01 6.01)	9.41 (4.13) (N 18)
[redacted] (Fasted)	3101 105 002 (N 20)	3486.77 (1568.33)	731.64 (288.61)	NC	2.01 (1.01 4.01)	9.71 (3.30)

Formulation	Study (N)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{24h} (ng/mL)	T_{max} (h)[a]	Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)
Atogepant 30 mg BID						
[redacted] Day 1	MK 8031 P002, Part II (N 6)	1376.0 (402.5)[c]	392.9 (173.2)	35.4 (16.4)	1.50 (1.00 2.00)	NC
[redacted] Day 10	MK 8031 P002, Part II (N 6)	1442.4 (488.8)[c]	444.8 (152.7)	33.8 (16.3)	1.00 (1.00 1.50)	NC
Atogepant 100 mg						
[redacted]	MK 8031 P002, Part I (N 6)	5365.1 (1032.0)	1249.2 (362.1)	15.7 (6.3)	1.50 (1.00 2.00)	9.68 (3.63)
[redacted] Day 1	MK 8031 P002, Part II (N 6)	3729.6 (1454.4)[b]	1013.9 (448.4)	9.2 (3.6)	1.75 (1.00 2.00)	NC
[redacted] Day 10	MK 8031 P002, Part II (N 6)	3965.0 (1545.0)[b]	989.7 (557.0)	14.8 (7.2)	1.25 (1.00 2.00)	14.6 (6.41)
Atogepant 170 mg						
[redacted]	MK 8031 P002, Part I (N 6)	11526.9 (3397.7)	2691.6 (850.9)	36.3 (15.5)	1.50 (1.50 2.00)	9.27 (2.5)
[redacted] Day 1	MK 8031 P002, Part II (N 6)	10863.0 (3741.7)[b]	2124.3 (675.9)	30.7 (12.5)	2.50 (2.00 3.00)	NC
[redacted] Day 10	MK 8031 P002, Part II (N 6)	9475.0 (3482.2)[b]	1707.9 (766.4)	50.5 (15.2)	1.75 (1.00 3.00)	15.1 (9.11)
Atogepant 200 mg						
[redacted]	MK 8031 P002, Part I, (N 6)	11707.9 (4315.0)	2504.5 (820.8)	27.5 (11.7)	1.25 (1.00 2.00)	11.7 (3.46)
Atogepant 300 mg						
[redacted]	CGP PK 04, Part A	17284.4 (9689.7)	2893.7 (2181.7)	NC	3.50 (1.50 4.00)[a]	13.31 (7.49)
	CGP PK 04, Part B	NC	3197.2 (1530.9)	NC	2.08 (1.08 6.08)[a]	NC

a. Median (minimum maximum)

b. $AUC_{0\text{-}24h}$

c. $AUC_{0\text{-}12h}$
NC not calculable
Source: MK 8031 P001 CSR, Study MK 8031 P002 CSR, Study MK 8031 P008 CSR, Study CGP PK 04 CSR

アトゲパント（1–50 mg）を OSS 製剤で単回経口投与したとき，アトゲパントは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は投与後 1–2 時間であった（MK-8031 P001 試験）。血漿中濃度プロファイルは，C_{max} 後はおおむね二相性の消失を示し，見かけの $t_{1/2}$ の平均値は 1–50 mg の用量範囲で 4.37–17.3 時間であった。少ない例数及び交互パネルのデザインでの結果ではあるが，健康被験者にアトゲパント 1–50 mg を OSS 製剤で単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は，いずれも用量にほぼ比例して増加した。

アトゲパント OSS 製剤及び [redacted] 製剤を投与したときのアトゲパントのバイオアベイラビリティを試験間比較したところ，[redacted] 製剤（40 mg）を単回投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は，OSS 製剤（40 mg）を単回投与したときと比べそれぞれ約 2 倍及び 3 倍高かった。この結果から，[redacted] 製剤は OSS 製剤よりバイオアベイラビリティが高く，吸収速度が速い可能性が示唆された。食事の影響はほとんどなく，アトゲパント [redacted] 製剤（40 mg）を標準的な高脂肪朝食後に投与したとき，アトゲパントの吸収速度はわずかに遅延したが，吸収量にはほとんど影響が認められなかった。食後及び空腹時での $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比（食後/空腹時）はそれぞれ 0.96 及び 0.78 であり，C_{max} でみられたわずかな差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。また，アトゲパント [redacted] 製剤を用いたときの高脂肪食の影響を評価したところ，食後投与によりアトゲパントの曝露量は低下したものの，AUC は約 18%，C_{max} は約 22%の低下であり，T_{max} の中央値には変化がなかったことから，臨床的に意義のある食事の影響があることは予測されない。

アトゲパントを 1 日 1 回反復投与したとき，大部分の被験者は 3 日目までに定常状態に達した。$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の幾何平均値の蓄積比（Day 10/Day 1）は 0.77–1.07 であったことから，蓄積はほとんどないことが示唆され，これは終末相 $t_{1/2}$ が約 11 時間であったことと矛盾しない。単回投与及び反復投与の PK データから，[redacted] 製剤を用いたときのアトゲパントの AUC 及び C_{max} は，40–170 mg の用量範囲ではほぼ用量に比例して増加し，170–200 mg の用量範囲ではプラトーに達する傾向が示唆された。一方，CGP-PK-04 試験において [redacted] 製剤で 300 mg の用量を単回投与したときのアトゲパントの曝露量は，用量にほぼ比例して増加した（2.7.2.2.6.2 項）。アトゲパントを 1 日 2 回 30 mg 投与したとき，1 日 1 回 60 mg 投与したときと比べ C_{max} は約 1/2，C_{min} は約 2 倍であった。

[redacted] 製剤でのアトゲパントの PK パラメータは，[redacted] 及び [redacted] のいずれにおいても [redacted] 製剤での結果とおおむね類似していた。良好な PK プロファイルを示したことから，[redacted] 製剤をその後の第 I 相試験，第 II/III 相試験及び第 III 相試験で使用した（表 2.7.1-15）。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-15. 臨床試験で使用した製剤

Clinical Phase	Study Protocol	Dose Strength/ Concentration	Formulation	Drug Product Batch/Lot No.	Objective
Phase 1	MK 8031 P001	1 mg/mL	Oral solution	[redacted]	A single dose study to evaluate the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK 8031
		20 mg/mL	Oral solution	[redacted]	
	MK 8031 P002	10 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	A single and multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of MK 8031
		50 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	
	MK 8031 P003	10 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	A single dose study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of MK 8031 in elderly subjects
	MK 8031 P004	10 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	A 28 day multiple dose study to evaluate the safety and tolerability of MK 8031
		50 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	
	MK 8031 P005	10 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	An open label, two period, fixed sequence study to evaluate the effect of multiple doses of MK 8031 on the pharmacokinetics of an oral contraceptive in healthy adult female subjects
	MK 8031 P008	60 mg	[redacted] Tablets [redacted] [redacted] ([redacted]	[redacted]	Compare the [redacted] formulation with the [redacted] formulation compressed at low and [redacted]
		60 mg	[redacted] Tablets [redacted] ([redacted]	[redacted]	

Clinical Phase	Study Protocol	Dose Strength/ Concentration	Formulation	Drug Product Batch/Lot No.	Objective
		10 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	
		50 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	
	CGP-PK-01	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	An open label, single dose, pharmacokinetic study of atogepant in patients with impaired hepatic function and subjects with normal hepatic function
	CGP-PK-02	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	A single center, non randomized, open label, single sequence, drug drug interaction study between atogepant and itraconazole in healthy subjects
	CGP-PK-03	50 mg	^{14}C Atogepant oral solution	[redacted]	A study of the mass balance and metabolism of ^{14}C atogepant in healthy male subjects
	CGP-PK-04	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	Evaluation of the effects of a single supra therapeutic dose of atogepant on cardiac repolarization in healthy participants
	CGP-PK-06	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	A single center, open label, randomized, 5 way crossover, pharmacokinetic interaction study of atogepant with acetaminophen or naproxen in healthy participants
	CGP-PK-12	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	A study to evaluate the effects of single and multiple dose rifampin on single dose pharmacokinetics of atogepant in healthy adult participants
	CGP-PK-13	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	A single center, open label, randomized, 3 Way crossover, pharmacokinetic interaction study between atogepant and

Clinical Phase	Study Protocol	Dose Strength/ Concentration	Formulation	Drug Product Batch/Lot No.	Objective
					sumatriptan in healthy participants
	CGP-PK-14	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	An open label, multiple dose, 2 cohort, drug drug interaction study between atogepant and topiramate in healthy participants
	3101-101-002	10 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	A randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of atogepant in healthy Japanese and Caucasian participants
		30 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	
		60 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	
	3101-102-002	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	A study to evaluate the effect of multiple dose esomeprazole magnesium (Nexium 24HR Capsules) on single dose pharmacokinetics of atogepant in healthy adult participants
	3101-103-002	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	A single center, nonrandomized, open label, single sequence, drug drug interaction study between atogepant and quinidine in healthy participants
	3101-104-002	10 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	A Single center, open label, pharmacokinetic study of atogepant in adult healthy Chinese participants
		30 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	
		60 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	

Clinical Phase	Study Protocol	Dose Strength/ Concentration	Formulation	Drug Product Batch/Lot No.	Objective
	3101-105-002	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	A single center, randomized, open label, single dose, two period crossover study to evaluate the effect of a high fat meal on the pharmacokinetics of an immediate release tablet formulation of atogepant
	3101-106-002 (M21-212)	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	A Phase 1b, open label, fixed sequence, safety, tolerability and drug drug interaction study between atogepant and ubrogepant in participants with a history of migraine
	M22-394	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	A Phase 1 lactation study in healthy adult lactating female subjects one to six months post partum to evaluate the pharmacokinetics and safety of ubrogepant and atogepant
Phase 2/3	CGP MD 01	10 mg	Over encapsulated [redacted] Tablets	[redacted]	A Phase 2/3, multicenter randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of multiple dosing regimens of oral AGN 241689 in episodic migraine
		30 mg	Over encapsulated [redacted] Tablets	[redacted]	
		60 mg	Over encapsulated [redacted] Tablets	[redacted]	
Phase 2/3	M22-056	10 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	A Phase 2/3, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study with an active treatment extension to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of oral atogepant for the prevention of migraine in Japanese subjects with episodic migraine
		30 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	
		60 mg	[redacted] Tablets ([redacted]	[redacted]	

Clinical Phase	Study Protocol	Dose Strength/ Concentration	Formulation	Drug Product Batch/Lot No.	Objective
Phase 3	3101 301 002	10 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	A Phase 3, multicenter randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of oral atogepant for the prevention of migraine in participants with episodic migraine (advance)
		30 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	
		60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	
	3101 302 002	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	A Phase 3, multicenter, randomized, open label study to evaluate the long term safety and tolerability of oral atogepant for the prevention of migraine in participants with episodic migraine
Phase 3	3101 303 002	30 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	A Phase 3, multicenter randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of oral atogepant for the prevention of migraine in participants with chronic migraine
		60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	
Phase 3	3101 304 002	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	A Phase 3, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of oral atogepant for the prophylaxis of migraine in participants with episodic migraine who have previously failed 2 to 4 classes of oral prophylactic treatments (ELEVATE)
Phase 3	3101 306 002	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	A Phase 3, multicenter, open label 52 week extension study to evaluate the long term safety and tolerability of oral atogepant for the prevention of migraine in Japanese participants with chronic or episodic migraine

Clinical Phase	Study Protocol	Dose Strength/ Concentration	Formulation	Drug Product Batch/Lot No.	Objective
Phase 3	3101 309 002	60 mg	[redacted] Tablets ([redacted])	[redacted]	A Phase 3, multicenter, open label 40 week extension study to evaluate the long term safety and tolerability of oral atogepant for the prevention of migraine in participants with episodic migraine

表 2.7.1-16. 生物薬剤学試験の概要

Protocol (Part)	Enrollment Planned (Actual, Completed)	Country	Subject Sex / Age (Years)	Atogepant Dose (s)	Formulation(s)	Study Design	Endpoints
MK 8031 P001 (I)	16 (17, 16)	Belgium	Males / 18 50	1, 2.5, 5, 10, 20, 30, 50 mg or placebo, single dose	OSS	First in Human, Single Ascending Dose	Safety and tolerability, PK
MK 8031 P001 (II)	16 (16, 16)	Belgium	Males / 18 50	0.4, 2.5, 30 mg or placebo, single dose	OSS	Single Ascending Dose, 4 Period crossover	Safety and tolerability, PK, PD
MK 8031 P002 (I)	8 (8, 8)	Belgium	Males / 18 50	40, 100, 170, 200 mg or placebo, single dose	[redacted]	Single Ascending Dose	Safety and tolerability, PK
MK 8031 P002 (II)	32 (32, 32)	Belgium	Males / 18 50	50, 100, 170 mg once daily, and 30 mg BID, × 10 days	[redacted]	Multiple Ascending Dose	Safety and tolerability, PK
MK 8031 P008	15 (15, 15)	USA	Males and Females / 18 45	Treatment A: 60 mg single dose (1 × 10 mg + 1× 50 mg) Treatments B, C, and D: 60 mg single dose Treatment E: 10 mg single dose	[redacted]	Single Dose, 5 way Crossover	Safety and tolerability, PK
3101 105 002	20 (20, 19)	USA	Males and Females / 18 45	Study Intervention A: 60 mg atogepant, Single dose, fed condition Study Intervention B: 60 mg atogepant, Single dose, fasted condition	[redacted]	Food Effect Evaluation, 2 way Crossover	Safety and tolerability, PK

表 2.7.1-17. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－DM-1007

	Results	**Reference**
Bioanalytical Laboratory	[redacted] PA, [redacted] USA	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (anticoagulant)	Human plasma (EDTA)	Report DM 1007
Calibration Range	0.1 ng/mL (LLOQ) to 100 ng/mL (ULOQ)	Report DM 1007
Analyte	MK 8031	N/A
Internal Standard	[D_3] MK 8031	N/A
Inter-run Accuracy (%Theoretical)	LLOQ (0.1 ng/mL): 103.00% LQC (0.3 ng/mL): 102.00% MQC (5 ng/mL): 102.74% HQC (75 ng/mL): 102.13%	Report DM 1007/Table 6
Inter-run Precision (%CV)	LLOQ (0.1 ng/mL): 0.97% LQC (0.3 ng/mL): 0.65% MQC (5 ng/mL): 0.70% HQC (75 ng/mL): 1.17%	Report DM 1007/Table 6
Dilution Integrity	DQC: 5000 ng/mL (dilution factor: 100) Accuracy: 98.09%; Precision: 0.54%	Report DM 1007/Table 8
Selectivity	No interference	Report DM 1007/Table 4
Short-term Stability	Demonstrated for 5 hours at room temperature	Report DM 1007/Table 8
Long-term Stability	Demonstrated for 97 days at 20°C and 70°C	Report DM 1007/Table 14
Freeze-thaw Stability	Demonstrated for 3 cycles at 20°C	Report DM 1007/Table 8
Stock Solution Stability	Demonstrated for 89 days at 20°C	Report DM 1007/Table 13a
Processed Sample Stability	Demonstrated for 3 days at room temperature	Report DM 1007/Table 10
Recovery	Met Acceptance Criteria	Report DM 1007/Table 12
Matrix Effects	Met Acceptance Criteria	Report DM 1007/Table 11
ISR	> 67% of samples within ± 20%	Report MK 8031 P001/Bioanalytical Report Table 9

表 2.7.1-18. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－DM-1007A

	Results	**Reference**
Bioanalytical Laboratory	[redacted] PA, [redacted] USA	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (anticoagulant)	Human plasma (EDTA)	Report DM 1007A
Calibration Range	1 ng/mL (LLOQ) to 1000 ng/mL (ULOQ)	Report DM 1007A
Analyte	MK 8031	N/A
Internal Standard	[D_3] MK 8031	N/A
Inter-run Accuracy (%Theoretical)	LLOQ (1 ng/mL): 104.00% LQC (3 ng/mL): 104.00% MQC (50 ng/mL): 101.94% HQC (750 ng/mL): 97.89%	Report DM 1007A/Table 6
Inter-run Precision (%CV)	LLOQ (1 ng/mL): 6.73% LQC (3 ng/mL): 3.85% MQC (50 ng/mL): 1.08% HQC (750 ng/mL): 0.69%	Report DM 1007A/Table 6
Dilution Integrity	DQC: 750 ng/mL (dilution factor: 20) Accuracy: 100.89% Precision: 2.33%	Report DM 1007A/Table 10
Selectivity	No interference	Report DM 1007A/Table 4
Short-term Stability	Demonstrated for 5 hours at room temperature	Report DM 1007A/Table 9
Long-term Stability	Demonstrated for 112 days at 20°C and 70°C	Report DM 1007A/Table 17
Freeze-thaw Stability	Demonstrated for 3 cycles at 20°C	Report DM 1007A/Table 9
Stock Solution Stability	Demonstrated for 201 days at 20°C	Report DM 1007A/Table 15
Processed Sample Stability	Demonstrated for 4 days at room temperature	Report DM 1007A/Table 12
Recovery	Met Acceptance Criteria	Report DM 1007A/Table 14
Matrix Effects	Met Acceptance Criteria	Report DM 1007A/Table 13
ISR	> 67% of samples within ± 20%	Report MK 8031 P001/Bioanalytical Report Table 9

表 2.7.1-19. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－BP-0029

	Results	**Reference**
Bioanalytical Laboratory	[redacted] The Netherlands	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (anticoagulant)	Human plasma (EDTA)	Report BP 0029
Calibration Range	1 ng/mL (LLOQ) to 1000 ng/mL (ULOQ)	Report BP 0029
Analyte	MK 8031	N/A
Internal Standard	[D_4] MK 8031	N/A
Inter-run Accuracy (%Theoretical)	LLOQ (1 ng/mL): 102.00% LQC (3 ng/mL): 105.00% MQC (50 ng/mL): 102.4% HQC (750 ng/mL): 101.9%	Report BP 0029/Table 7
Inter-run Precision (%CV)	LLOQ (1 ng/mL): 2.5% LQC (3 ng/mL): 1.1% MQC (50 ng/mL): 1.6% HQC (750 ng/mL): 1.6%	Report BP 0029/Table 7
Dilution Integrity	DQC: 15000 ng/mL (dilution factor: 25) Accuracy: 104%; Precision: 3.7%	Report BP 0029/Table 11
Selectivity	No interference	Report BP 0029/Table 3
Short-term Stability	Demonstrated for 19 hours at room temperature	Report BP 0029/Table 10
Long-term Stability	Demonstrated for 262 days at 20°C	Report BP 0029/Table 18
Freeze-thaw Stability	Demonstrated for 4 cycles at 20°C	Report BP 0029/Table 10
Stock Solution Stability	Demonstrated for 379 days at 20°C	Report BP 0029/Table 16a
Processed Sample Stability	Demonstrated for 214 hours at 20°C	Report BP 0029/Table 13
Recovery	Met Acceptance Criteria	Report BP 0029/Table 15
Matrix Effects	Met Acceptance Criteria	Report BP 0029/Table 14
ISR	> 67% of samples within ± 20%	Report MK 8031 P004/Bioanalytical Report Table 9

表 2.7.1-20. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－V161101

	Results	**Reference**
Bioanalytical Laboratory	[redacted] PA, USA	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (anticoagulant)	Human plasma (EDTA)	Report V161101
Calibration Range	1 ng/mL (LLOQ) to 1000 ng/mL (ULOQ)	Report V161101/Table 5
Analyte	AGN 241689	N/A
Internal Standard	[D_3] MK 8031	N/A
Inter-run Accuracy (%RE)	LLOQ (1 ng/mL): 0.51% LQC (3 ng/mL): 5.69% MQC (100 ng/mL): 2.49% HQC (750 ng/mL): 1.03%	Report V161101/Table 6
Inter-run Precision (%CV)	LLOQ (1 ng/mL): 4.65% LQC (3 ng/mL): 2.21% MQC (100 ng/mL): 2.35% HQC (750 ng/mL): 2.89%	Report V161101/Table 6
Dilution Integrity	DQC: 1500 ng/mL (dilution factor: 2) Accuracy: 4.75% Precision: 0.96%	Report V161101/Table 14
Selectivity	No interference	Report V161101/Section 5
Short-term Stability	Demonstrated for 6.5 hours at room temperature	Report V161101/Table 10
Long-term Stability	Demonstrated for 227 days at 20°C and 70°C	Report V161101/Table 12
Freeze-thaw Stability	Demonstrated for 4 cycles at 20°C	Report V161101/Table 11
Stock Solution Stability	Demonstrated for 229 days at 20°C	Report V161101/Table 19
Processed Sample Stability	Demonstrated for 74 hours at 2 8°C	Report V161101/Table 9
Recovery	AGN 241689: Met Acceptance Criteria IS: Met Acceptance Criteria	Report V161101/Table 2 Report V161101/Table 3
Matrix Factor	Met Acceptance Criteria	Report V161101/Table 17
ISR	> 67% of samples within ± 20%	Report CGP PK 01/Bioanalytical Report 161108.00, Table 6 Report 3101 101 002/Bioanalytical Report 170512.00, Table 6

表 2.7.1-21. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－ARG-W4-431

	Results	**Reference**
Bioanalytical Laboratory	[redacted], Quebec, Canada	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (anticoagulant)	Human plasma (EDTA)	Report ARG W4 431(R2)
Calibration Range	1 ng/mL (LLOQ) to 1000 ng/mL (ULOQ)	Report ARG W4 431(R2)/Table 9
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	[D_3] MK 8031	N/A
Inter-run Accuracy	LLOQ (1 ng/mL): 99.6% LQC (3 ng/mL): 95.7% MQC (20 ng/mL): 95.9% MQC (500 ng/mL): 97.3% HQC (750 ng/mL): 95.9%	Report ARG W4 431(R2)/Table 11
Inter-run Precision (%CV)	LLOQ (1 ng/mL): 8.4% LQC (3 ng/mL): 4.5% MQC (20 ng/mL): 2.9% MQC (100 ng/mL): 2.9% HQC (750 ng/mL): 2.6%	Report ARG W4 431(R2)/Table 11
Dilution Integrity	DQC: 8000 ng/mL (dilution factor: 40) Accuracy: 95.9% Precision: 4.3%	Report ARG W4 431(R2)/Table 16
Specificity	No interference	Report ARG W4 431(R2)/Table 2
Short-term Stability	Demonstrated for 26 hours at 22°C	Report ARG W4 431(R2)/Table 35
Long-term Stability	Demonstrated for 180 days at 20°C and 804 days at 80°C	Report ARG W4 431(R2)/Table 45 and Table 47
Freeze-thaw Stability	Demonstrated for 4 cycles at 20°C	Report ARG W4 431(R2)/Table 41
Stock Solution Stability	Demonstrated for 258 days at 4°C	Report ARG W4 431(R2)/Table 27
Processed Sample Stability	Demonstrated for 171.2 hours at 4°C	Report ARG W4 431(R2)/Table 42
Recovery	Atogepant: Met Acceptance Criteria MK 8031 D3: Met Acceptance Criteria	Report ARG W4 431(R2)/Table 18 Report ARG W4 431(R2)/Table 19
Matrix Factor	Met Acceptance Criteria	Report ARG W4 431(R2)/Table 15
ISR	> 67% of samples within ± 20%	Report 3101 102 002/Bioanalytical Report ARG P9-894(AON), Table 5 Report CGP PK 02/Bioanalytical Report ARG P1 098(CGP), Table 6 Report CGP PK 12/Bioanalytical Report ARG P2 289 (AON), Table 5

表 2.7.1-22. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－ARG-W2-648

	Results	**Reference**
Bioanalytical Laboratory	[redacted], Quebec, Canada	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (anticoagulant)	Human Plasma (EDTA)	Report ARG W2 648(R4)
Calibration Range	1 ng/mL (LLOQ) to 1000 ng/mL (ULOQ)	Report ARG W2 648(R4)/Table 11
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	[D_3] MK 8031	N/A
Inter-run Accuracy	LLOQ (1 ng/mL): 101.9% LQC (3 ng/mL): 97.2% MQC (500 ng/mL): 93.4% HQC (750 ng/mL): 97.4%	Report ARG W2 648(R4)/Table 15
Inter-run Precision (%CV)	LLOQ (1 ng/mL): 5.6% LQC (3 ng/mL): 4.0% MQC (500 ng/mL): 3.4% HQC (750 ng/mL): 3.0%	Report ARG W2 648(R4)/Table 15
Dilution Integrity	DQC: 8000 ng/mL (dilution factor: 40) Accuracy: 95.9% Precision: 4.3%	Report ARG W2 648(R4)/Table 20
Specificity	No interference	Report ARG W2 648(R4)/Table 2
Short-term Stability	Demonstrated for 26 hours at 22°C	Report ARG W2 648(R4)/Table 32
Long-term Stability	Demonstrated for 1280 days at 20°C and 1274 days at 80°C	Report ARG W2 648(R4)/Table 39 and Table 41
Freeze-thaw Stability	Demonstrated for 4 cycles at both 20ºC and 80°C	Report ARG W2 648(R4)/Table 34 and Table 35
Stock Solution Stability	Demonstrated for 258 days at 4°C	Report ARG W2 648(R4)/Table 28
Processed Sample Stability	Demonstrated for 171.2 hours at 4°C	Report ARG W2 648(R4)/Table 36
Recovery	Met Acceptance Criteria	Report ARG W2 648(R4)/Table 22
Matrix Factor	Met Acceptance Criteria	Report ARG W2 648(R4)/Table 19
ISR	> 67% of samples within ± 20%	Report 3101 103 002/Bioanalytical Report ARG P8 035 (AON), Table 6 Report 3101 105 002/Bioanalytical Report ARG P4 913, Table 6 Report 3101 106 002/Bioanalytical Report ARG P9 519 (AON) Table 6 Report CGP PK 06/Bioanalytical Report ARG P2 079 bioanalyt rep aon, Table 6 Report CGP PK 13/Bioanalytical Report ARG P5 675 (AON), Table 7 Report CGP PK 14/Bioanalytical Report

	Results	Reference
		ARG P1 148 (AON) Table 6 Report 3101 301 002/Bioanalytical Report ARG P9 988, Table 6 Report 3101 303 002/Bioanalytical Report ARG P8 881, Table 6

表 2.7.1-23. ヒト血漿中におけるトピラマート共存下でのアトゲパント測定法のバリデーションの要約－ARG-W6-168

	Results	**Reference**
Bioanalytical Laboratory	[redacted], Quebec, Canada	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (anticoagulant)	Human plasma (EDTA)	Report ARG W6 168
Calibration Range	1 ng/mL (LLOQ) to 1,000 ng/mL (ULOQ)	Report ARG W6 168 /Table 3
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	[D_3] MK 8031	N/A
Specificity	No interference	Report ARG W6 168/Table 5
Short-term Stability	Demonstrated for 25.5 hours at 22°C in presence of Topiramate	Report ARG W6 168/Table 6
Long-term Stability	Demonstrated for 173 days at 20°C and 80°C in presence of Topiramate	Report ARG W6 168/Table 10 and Table 11
Freeze-thaw Stability	Demonstrated for 4 cycles at 20°C in presence of Topiramate	Report ARG W6 168/Table 9
Whole-blood Stability	Demonstrated for 2 hours in an Ice/Water Bath	Report ARG W6 168/Table 7
Whole-blood Stability	Demonstrated for 2 hours in the presence of Topiramate in an Ice/Water Bath	Report ARG W6 168/Table 8
ISR	> 67% of samples within ± 20%	Report CGP PK 14/Bioanalytical Report ARG P1 148 (AON) Table 6

表 2.7.1-24. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－ARG-W2-179

	Results	**Reference**
Bioanalytical Laboratory	[redacted], Quebec, Canada	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (anticoagulant)	Human plasma (EDTA)	Report ARG W2 179
Calibration Range	10 ng/mL (LLOQ) to 10,000 ng/mL (ULOQ)	Report ARG W2 179/Table 7
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	[D_3] MK 8031	N/A
Inter-run Accuracy	LLOQ (10 ng/mL): 97.1% LQC (30 ng/mL): 102.1% MQC (5000 ng/mL): 99.8% HQC (7500 ng/mL): 101.8%	Report ARG W2 179/Table 9
Inter-run Precision (%CV)	LLOQ (10 ng/mL): 9.6% LQC (30 ng/mL): 7.7% MQC (5000 ng/mL): 3.6% HQC (7500 ng/mL): 3.0%	Report ARG W2 179/Table 9
Dilution Integrity	DQC: 20,000 ng/mL (dilution factor: 10) Accuracy: 97.9% Precision: 2.0%	Report ARG W2 179/Table 15
Specificity	No interference	Report ARG W2 179/Table 2
Short-term Stability	Demonstrated for 13.2 hours at 22°C	Report ARG W2 179/Table 27
Long-term Stability	Demonstrated for 145 days at 20°C and 80°C	Report ARG W2 179/Table 30 and Table 32
Freeze-thaw Stability	Demonstrated for 4 cycles at 20°C	Report ARG W2 179/Table 27
Stock Solution Stability	Demonstrated for 234 days at 4°C	Report ARG W2 179/Table 22
Processed Sample Stability	Demonstrated for 193.7 hours at 4°C	Report ARG W2 179/Table 28
Recovery	Atogepant: Met Acceptance Criteria MK 8031 D3: Met Acceptance Criteria	Report ARG W2 179/Table 16 Report ARG W2 179/Table 17
Matrix Factor	Met Acceptance Criteria	Report ARG W2 179/Table 13
ISR	> 67% of samples within ± 20%	Report CGP PK 04/Bioanalytical Report Table 5

表 2.7.1-25. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－SH-A15-R2821

	Results	Reference
Bioanalytical Laboratory	[redacted]	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (anticoagulant)	Human plasma (EDTA)	Report SH A15 R2821
Calibration Range	1 ng/mL (LLOQ) to 1000 ng/mL (ULOQ)	Report SH A15 R2821/Table 7
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	Atogepant D_3	N/A
Inter-run Accuracy	LLOQ (1 ng/mL): 101.2% LQC (3 ng/mL): 98.2% MQC 1 (30 ng/mL): 99.1% MQC 2 (300 ng/mL): 98.2% HQC (750 ng/mL): 98.1%	Report SH A15 R2821/Table 8
Inter-run Precision (%CV)	LLOQ (1 ng/mL): 8.6% LQC (3 ng/mL): 4.6% MQC 1 (30 ng/mL): 3.5% MQC 2 (300 ng/mL): 1.9% HQC (750 ng/mL): 2.5%	Report SH A15 R2821/Table 8
Dilution Integrity	DQC: 7,500 ng/mL (dilution factor: 10) Accuracy: 96.3% Precision: 1.5%	Report SH A15 R2821/Table 12
Specificity	No interference	Report SH A15 R2821/Table 4A
Short-term Stability	Demonstrated for 21 hours at Room Temperature	Report SH A15 R2821/Table 19
Long-term Stability	Demonstrated for 50 days at 20°C and 260 days at 70°C	Report SH A15 R2821/Table 21
Freeze-thaw Stability	Demonstrated for 5 cycles at both 20°C and 70ºC	Report SH A15 R2821/Table 18
Stock Solution Stability	Demonstrated for 45 days at 20°C	Report SH A15 R2821/Table 16
Processed Sample Stability	Demonstrated for 144 hours at 5°C	Report SH A15 R2821/Table 20
Recovery	Atogepant: Met Acceptance Criteria Atogepant D3: Met Acceptance Criteria	Report SH A15 R2821/Table 9 Report SH A15 R2821/Table 10
Matrix Factor	Met Acceptance Criteria	Report SH A15 R2821/Table 5A
ISR	> 67% of samples within ± 20%	Report 3101 104 002/Bioanalytical Report SH A15 R2973 Table 10 Report 3101 303 002/Bioanalytical Report

表 2.7.1-26. DBS 用カードにより採取した血液検体を用いたアトゲパント測定法のバリデーションの要約－BP-0001

	Results	**Reference**
Bioanalytical Laboratory	[redacted] PA, [redacted], USA	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (anticoagulant)	Human Blood (DBS) [Utilizing a 3 mm punch size]	Report BP 0001
Calibration Range	1 ng/mL (LLOQ) to 1000 ng/mL (ULOQ)	Report BP 0001
Analyte	MK 8031	N/A
Internal Standard	[D_4] MK 8031	N/A
Inter-run Accuracy (%Theoretical)	LLOQ (1 ng/mL): 102.0% LQC (3 ng/mL): 97.0% MQC (50 ng/mL): 101.6% HQC (750 ng/mL): 97.5%	Report BP 0001/Table 7
Inter-run Precision (%CV)	LLOQ (1 ng/mL): 9.2% LQC (3 ng/mL): 3.0% MQC (50 ng/mL): 3.4% HQC (750 ng/mL): 5.3%	Report BP 0001/Table 7
Dilution Integrity	DQC: 5000 ng/mL (dilution factor: 7.1) Accuracy: 104.4% Precision: 7.5%	Report BP 0001/Table 10
Selectivity	No interference	Report BP 0001/Table 3
Short-term Stability	Demonstrated for 26 days at room temperature, 20°C, and 40°C with 75% RH	Report BP 0001/Table 9
Long-term Stability	Demonstrated for 76 days at room temperature	Report BP 0001/Table 17
Freeze-thaw Stability	N/A	N/A
Stock Solution Stability	Demonstrated for 92 days at 20°C	Report BP 0001/Table 15
Processed Sample Stability	Demonstrated for 3 days at room temperature	Report BP 0001/Table 12
Recovery	Met Acceptance Criteria	Report BP 0001/Table 14
Matrix Effects	Met Acceptance Criteria	Report BP 0001/Table 13
ISR	> 67% of samples within ± 20%	Report MK 8031 P005/Bioanalytical Report Table 9

表 2.7.1-27. Mitra® VAMS デバイスにより採取した血液検体を用いたアトゲパント測定法のバリデーションの要約－ARG-W7-849

	Results	**Reference**
Bioanalytical Laboratory	[redacted], Quebec, Canada	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (anticoagulant)	Human blood (Mitra®)	Report ARG W7 849(R1)
Calibration Range	2.50 ng/mL (LLOQ) to 2500 ng/mL (ULOQ)	Report ARG W7 849(R1)/Table 6
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	[D_3] MK 8031	N/A
Inter-run Accuracy	LLOQ (2.5 ng/mL): 95.9% LQC (7.5 ng/mL): 100.0% MQC (1250 ng/mL): 98.9% HQC (1875 ng/mL): 98.4%	Report ARG W7 849(R1)/Table 8
Inter-run Precision (%CV)	LLOQ (2.5 ng/mL): 9.5% LQC (7.5 ng/mL): 6.2% MQC (1250 ng/mL): 6.2% HQC (1875 ng/mL): 6.4%	Report ARG W7 849(R1)/Table 8
Dilution Integrity	DQC: 5000 ng/mL (dilution factor: 5) Accuracy: 103.1% Precision: 2.7%	Report ARG W7 849(R1)/Table 11
Specificity	No interference	Report ARG W7 849(R1)/Table 2
Short-term Stability	Demonstrated for 4 hours at 22°C (In blood, prior to Mitra device sampling)	Report ARG W7 849(R1)/Table 29
Long-term Stability	Demonstrated for 622 days at 22°C (Absorbed on Mitra device)	Report ARG W7 849(R1)/Table 37
Freeze-thaw Stability	N/A	N/A
Stock Solution Stability	Demonstrated for 258 days at 4°C	Report ARG W7 849(R1)/Table 21
Processed Sample Stability	Demonstrated for 145 hours at 4°C	Report ARG W7 849(R1)/Table 30
Recovery	Atogepant: Met Acceptance Criteria MK 8031 D3: Met Acceptance Criteria	Report ARG W7 849(R1)/Table 14 Report ARG W7 849(R1)/Table 15
Matrix Factor	Met Acceptance Criteria	Report ARG W7 849(R1)/Table 10
ISR	> 67% of samples within ± 20%	Report CGP MD 01/Bioanalytical Report Table 5

表 2.7.1-28. ヒト尿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－V170104

	Results	**Reference**
Bioanalytical Laboratory	[redacted] PA, USA	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (anticoagulant)	Human urine	Report V170104
Calibration Range	1 ng/mL (LLOQ) to 1000 ng/mL (ULOQ)	Report V170104/Table 5
Analyte	AGN 241689	N/A
Internal Standard	[D_3] MK 8031	N/A
Inter-run Accuracy (%RE)	LLOQ (1 ng/mL): 1.51% LQC (3 ng/mL): 0.77% MQC (100 ng/mL): 3.09% HQC (750 ng/mL): 1.19%	Report V170104/Table 6
Inter-run Precision (%CV)	LLOQ (1 ng/mL): 4.96% LQC (3 ng/mL): 2.74% MQC (100 ng/mL): 3.22% HQC (750 ng/mL): 3.80%	Report V170104/Table 6
Dilution Integrity	DQC: 15000 ng/mL (dilution factor: 20) Accuracy: 0.92% Precision: 2.06%	Report V170104/Table 14
Selectivity	No interference	Report V170104/Section 5
Short-term Stability	Demonstrated for 18 hours at room temperature	Report V170104/Table 10
Long-term Stability	Demonstrated for 91 days at 20°C and 70°C	Report V170104/Table 12
Freeze-thaw Stability	Demonstrated for 4 cycles at 20°C and 70°C	Report V170104/Table 11
Stock Solution Stability	Demonstrated for 229 days at 20°C	Report V161101/Table 19
Processed Sample Stability	Demonstrated for 68.5 hours at 15°C	Report V170104/Table 8
Recovery	Atogepant: Met Acceptance Criteria [D3}Mk 8031: Met Acceptance Criteria	Report V170104/Table 2 Report V170104/Table 3
Matrix Factor	Met Acceptance Criteria	Report V170104/Table 15
ISR	> 67% of samples within ± 20%	Report CGP PK 03/Bioanalytical Report 180202, Table 6 Report 3101 101 002/Bioanalytical Report 170513, Table 6

表 2.7.1-29. ヒト母乳中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－ABV-W6-232

	Results	**Reference**
Bioanalytical Laboratory	[redacted], Quebec, Canada	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix	Human Milk	Report ABV W6 232
Calibration Range	1 ng/mL (LLOQ) to 1000 ng/mL (ULOQ)	Report ABV W6 232/Table 7
Analyte	Atogepant	N/A
Internal Standard	[D_3] MK 8031	N/A
Inter-run Accuracy (%RE)	LLOQ (1 ng/mL): 91.0% LQC (3 ng/mL): 97.3% MQC (500 ng/mL): 101.0% HQC (750 ng/mL): 100.0%	Report ABV W6 232/Table 9
Inter-run Precision (%CV)	LLOQ (1 ng/mL): 9.9% LQC (3 ng/mL): 5.1% MQC (500 ng/mL): 1.7% HQC (750 ng/mL): 3.6%	Report ABV W6 232/Table 9
Dilution Integrity	DQC: 2000 ng/mL (dilution factor: 10) Accuracy: 100.5% Precision: 9.7%	Report ABV W6 232/Table 16
Specificity	No significant Interference for Atogepant in matrix No significant Interference for Internal Standard in matrix	Report ABV W6 232/Table 2 Report ABV W6 232/Table 3
Short-term Stability	Demonstrated for 25.3 hours at 4ºC	Report ABV W6 232/Table 23
Long-term Stability	Demonstrated for 238 days at 20°C Demonstrated for 133 days at 80ºC	Report ABV W6 232/Table 28 Report ABV W6 232/Table 27
Freeze-thaw Stability	Demonstrated for 4 cycles from 80°C to 4ºC	Report ABV W6 232/Table 24
Stock Solution Stability	Demonstrated for 258 days for 250µg/mL at 4ºC Demonstrated for 213 days for 0.10µg/mL at 4ºC	Report ABV W6 232/ Table 21 Report ABV W6 232/ Table 22
Processed Sample Stability	Demonstrated for 171.2 hours at 4°C	Report ABV W6 232/Table 25
Recovery	Atogepant: Met Acceptance Criteria MK 803 D3: Met Acceptance Criteria	Report ABV W6 232/Table 17 Report ABV W6 232/Table 18
Matrix Factor	Low QC: Met Acceptance Criteria High QC: Met Acceptance Criteria	Report ABV W6 232/Table 14 Report ABV W6 232/Table 15
ISR	>67% of samples within ±20%	Report M22 394/Bioanalytical Report ABV P7 318 (M AON)/Table 5

表 2.7.1-30. タンパク結合評価のためのヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のバリデーションの要約－V170114

	Results	**Reference**
Bioanalytical Laboratory	[redacted] PA, USA	N/A
Methodology	LC MS/MS	N/A
Matrix (anticoagulant)	Human Plasma (EDTA) with PBS	Report V170114
Calibration Range	0.1 ng/mL (LLOQ) to 100 ng/mL (ULOQ)	Report V170114/Table 3
Analyte	AGN 241689	N/A
Internal Standard	[D_3] MK 8031	N/A
Inter-run Accuracy (%RE)	LLOQ (0.1 ng/mL): 11.22% LQC (0.3 ng/mL): 9.20% MQC (3 ng/mL): 8.06% HQC (75 ng/mL): 1.25%	Report V170114/Table 4
Inter-run Precision (%CV)	LLOQ (0.1 ng/mL): 6.10% LQC (0.3 ng/mL): 4.28% MQC (3 ng/mL): 2.94% HQC (75 ng/mL): 3.33%	Report V170114/Table 4
Dilution Integrity	DQC: 750 ng/mL (dilution factor: 10) Accuracy: 3.91% Precision: 2.73%	Report V170114/Table 10
Selectivity	N/A	N/A
Short-term Stability	Demonstrated for 7.5 hours at room temperature	Report V170114/Table 8
Long-term Stability	Demonstrated for 32 days at 20°C	Report V170114/Table 9
Freeze-thaw Stability	Demonstrated for 2 cycles at 20°C	Report V170114/Table 7
Stock Solution Stability	N/A	N/A
Processed Sample Stability	Demonstrated for 51.7 hours at 15°C	Report V170114/Table 5
Recovery	N/A	N/A
Matrix Factor	N/A	N/A
ISR	N/A	N/A

表 2.7.1-31. ヒト血漿中におけるアトゲパント測定法のクロスバリデーションの要約－ABV-W4-697

Bioanalytical Method Validation Report Name and Hyperlink	Cross Validation of a HPLC Method Using MS/MS Detection for the Determination of Atogepant in Human Plasma, Report ABV W4 697	
Changes in Method	Not applicable	
Cross-Validation Assay Range	1.00 to 1000 ng/mL	
Validation Parameters	Cross Validation Performance	Source Location
Cross-Validation	Six replicates for each of the four preparation concentrations were analyzed by the individual laboratories, compared, and 100% were found to be within the %Difference Acceptance Criteria.	Report ABV W4 697 Table 7

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 14
2.7.2.1.1 背景 14
2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた *In Vitro* 試験 14
2.7.2.1.2.1 血漿中タンパク結合 14
2.7.2.1.2.2 代謝の評価 14
2.7.2.1.2.3 トランスポーターの評価 15
2.7.2.1.3 臨床試験 15
2.7.2.1.3.1 健康被験者における薬物動態 15
2.7.2.1.3.2 患者における薬物動態 15
2.7.2.1.3.3 内因性要因の影響 16
2.7.2.1.3.4 外因性要因の評価 16
2.7.2.1.3.5 健康被験者における薬力学 17
2.7.2.1.4 モデル＆シミュレーション 17
2.7.2.1.5 臨床薬理の概観 18
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *In Vitro* 試験 20
2.7.2.2.1.1 血漿中タンパク結合及び血球移行性 20
2.7.2.2.1.1.1 血漿中タンパク結合 20
2.7.2.2.1.1.2 血球移行性 20
2.7.2.2.1.2 代謝 20
2.7.2.2.1.2.1 *In Vitro* 代謝 20
2.7.2.2.1.2.2 アトゲパントの代謝に関与する CYP 22
2.7.2.2.1.2.3 CYP，MAO-A 及び UGT1A1 の阻害 23
2.7.2.2.1.2.4 CYP3A4，CYP2B6 及び CYP1A2 の誘導 25
2.7.2.2.1.3 トランスポーター 25
2.7.2.2.1.3.1 P 糖タンパク質 25
2.7.2.2.1.3.2 乳癌耐性タンパク質 26
2.7.2.2.1.3.3 その他のトランスポーター 26
2.7.2.2.1.3.4 *In Vitro* でのトランスポーター評価のまとめ 27
2.7.2.2.2 健康被験者における薬物動態 27
2.7.2.2.2.1 単回漸増投与試験 27
2.7.2.2.2.1.1 MK-8031 P001 試験 27
2.7.2.2.2.2 単回及び反復漸増投与試験 31

2.7.2.2.2.2.1 MK-8031 P002 試験 31
2.7.2.2.2.3 反復投与試験 38
2.7.2.2.2.3.1 MK-8031 P004 試験 38
2.7.2.2.2.4 マスバランス試験 40
2.7.2.2.2.4.1 CGP-PK-03 試験 40
2.7.2.2.2.5 授乳試験 41
2.7.2.2.2.5.1 M22-394 試験 41
2.7.2.2.3 患者における薬物動態 42
2.7.2.2.3.1 CGP-MD-01 試験 42
2.7.2.2.3.2 3101-301-002 試験 42
2.7.2.2.3.3 3101-303-002 試験 42
2.7.2.2.3.4 3101-304-002 試験 43
2.7.2.2.3.5 M22-056 試験 43
2.7.2.2.4 内因性要因の評価 43
2.7.2.2.4.1 年齢及び性別 43
2.7.2.2.4.1.1 MK-8031 P003 試験 43
2.7.2.2.4.2 人種 46
2.7.2.2.4.2.1 3101-101-002 試験 46
2.7.2.2.4.2.2 3101-104-002 試験 51
2.7.2.2.4.3 肝機能障害 55
2.7.2.2.4.3.1 CGP-PK-01 試験 55
2.7.2.2.5 外因性要因の評価 58
2.7.2.2.5.1 CGP-PK-02 試験－イトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）を用いた DDI 試験 58
2.7.2.2.5.2 CGP-PK-12 試験－リファンピシン（CYP3A4 及び P-gp 誘導剤，並びに，OATP 阻害剤）を用いた DDI 試験 61
2.7.2.2.5.3 3101-103-002 試験－グルコン酸キニジン（P-gp 阻害剤）を用いた DDI 試験 65
2.7.2.2.5.4 MK-8031 P008 試験－ファモチジンを用いた DDI 及び異なる製剤のバイオアベイラビリティ比較試験 68
2.7.2.2.5.5 3101-102-002 試験－エソメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）を用いた DDI 試験 69
2.7.2.2.5.6 MK-8031 P005 試験－経口避妊薬を用いた DDI 試験 72
2.7.2.2.5.7 CGP-PK-06 試験－ナプロキセン及びアセトアミノフェンを用いた DDI 試験 75
2.7.2.2.5.8 CGP-PK-13 試験－スマトリプタンを用いた DDI 試験 84
2.7.2.2.5.9 CGP-PK-14 試験－トピラマートを用いた DDI 試験 87

2.7.2.2.5.10 3101-106-002 試験（M21-212 試験）－Ubrogepant を用いた DDI 試験 ... 92
2.7.2.2.5.11 3101-105-002 試験－食事の影響を評価した試験 ... 95
2.7.2.2.6 薬力学 ... 98
2.7.2.2.6.1 MK-8031 P001 試験－単回投与後の薬力学 ... 98
2.7.2.2.6.2 CGP-PK-04 試験－Thorough QT 評価 ... 100
2.7.2.3 モデリング&シミュレーション ... 105
2.7.2.3.1 CGP-MS-02 ... 105
2.7.2.3.2 CGP-MS-03 ... 107
2.7.2.3.3 3101-S02-000 ... 108
2.7.2.3.4 3101-S03-000 ... 109
2.7.2.3.5 R&D/23/2537 ... 109
2.7.2.3.6 R&D/24/1436 ... 110
2.7.2.3.7 3101-S04-000 ... 111
2.7.2.4 全試験を通しての結果の比較と解析 ... 112
2.7.2.4.1 代謝 ... 112
2.7.2.4.2 血漿中タンパク結合及び血球移行性 ... 113
2.7.2.4.3 単回投与及び反復投与後の薬物動態 ... 113
2.7.2.4.4 内因性要因 ... 117
2.7.2.4.5 外因性要因 ... 118
2.7.2.4.5.1 薬物相互作用 ... 118
2.7.2.4.5.2 食事の影響 ... 124
2.7.2.4.6 薬力学 ... 124
2.7.2.4.6.1 QT 評価 ... 124
2.7.2.4.6.2 その他の薬力学 ... 125
参考文献 ... 126
2.7.2.5 付録 ... 126

表一覧

表 2.7.2-1. 平衡透析法を用いたアトゲパントのラット，サル及びヒト血漿タンパク結合（PK003） 20
表 2.7.2-2. ヒトにアトゲパント 100 mg を投与したときの投与後 0–24 時間までのプールした血漿検体の半定量的解析（PK007） 21
表 2.7.2-3. ヒト肝ミクロソームを用いた CYP に対するアトゲパントの直接阻害作用（PK003） 23
表 2.7.2-4. ヒト肝ミクロソームを用いた CYP に対するアトゲパントの時間依存的阻害作用（3101-N03-050） 24
表 2.7.2-5. 若年健康成人男性被験者にアトゲパント（経口液剤）を単回経口投与したときの曝露量における用量比例性（各用量 6 例，MK-8031 P001 試験［パート I］） 28
表 2.7.2-6. 若年健康成人男性被験者にアトゲパント（経口液剤）を空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P001 試験［パート I］） 29
表 2.7.2-7. 若年健康成人男性被験者にアトゲパント（経口液剤，50 mg）を空腹時に単回経口投与後 24 時間までのアトゲパントの尿中 PK パラメータ（MK-8031 P001 試験［パート I］） 30
表 2.7.2-8. 若年健康男性被験者にアトゲパントを空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P001 試験及び MK-8031 P002 試験［パート I］） 32
表 2.7.2-9. 若年健康被験者にアトゲパントを空腹時に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計的な比較（MK-8031 P002 試験［パート II］） 34
表 2.7.2-10. 若年健康被験者にアトゲパントを空腹時に 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計的な比較（MK-8031 P002 試験［パート II］） 34
表 2.7.2-11. 若年健康被験者にアトゲパント（[redacted] 製剤，50–170 mg）を空腹時に 10 日間反復経口投与したときのアトゲパントの用量比例性の評価（MK-8031 P002 試験［パート II］） 37
表 2.7.2-12. 健康被験者にアトゲパント 170 mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計的な比較（MK-8031 P004 試験） 38
表 2.7.2-13. 健康男性被験者にアトゲパント 50 mg（約 200 µCi）を単回経口投与したときのアトゲパント及び総放射能の PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-03 試験） 40
表 2.7.2-14. 健康男性被験者にアトゲパント 50 mg（約 200 µCi）を単回経口投与したときの尿中及び糞中放射能回収率の算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-03 試験） 40

表 2.7.2-15. 健康成人女性被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときの血漿中及び乳汁中 PK パラメータの平均値（標準偏差）（Arm 2, M22-394 試験） 41
表 2.7.2-16. 健康高齢男女被験者にアトゲパント 40 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計比較（MK-8031 P003 試験） 44
表 2.7.2-17. 高齢健康男性被験者及び若年健康男性被験者（ヒストリカルデータ, MK-8031 P002 試験，40 mg 投与）にアトゲパント 40 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計比較 45
表 2.7.2-18. 日本人健康被験者にアトゲパントを単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（Day 1, 3101-101-002 試験） 47
表 2.7.2-19. 日本人健康被験者にアトゲパントを Day 3–8 まで 1 日 1 回反復経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（Day 8，3101-101-002 試験） 49
表 2.7.2-20. 日本人及び白人健康被験者におけるアトゲパントの蓄積比（Day 8/Day 1）の算術平均値（標準偏差）（3101-101-002 試験） 49
表 2.7.2-21. 用量で標準化したアトゲパントの PK パラメータを用いた用量比例性の評価（3101-101-002 試験） 50
表 2.7.2-22. 日本人及び白人健康被験者でのアトゲパントの PK パラメータの比較（3101-101-002 試験） 50
表 2.7.2-23. 日本人及び白人健康被験者における Day 1 及び 8（Day 3–7 に 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与後）での尿中排泄量（%投与量）及び腎クリアランスの算術平均値（標準偏差）（3101-101-002 試験） 51
表 2.7.2-24. 中国人健康成人被験者にアトゲパントを単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの要約（10，30 及び 60 mg 錠剤, 3101-104-002 試験） 52
表 2.7.2-25. 中国人健康成人男女被験者にアトゲパント 60 mg（錠剤）を単回経口投与及び反復経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの要約（3101-104-002 試験） 54
表 2.7.2-26. 肝機能障害を有する被験者及び肝機能正常被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータ（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-01 試験） 56
表 2.7.2-27. 軽度，中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能正常被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中タンパク結合率（CGP-PK-01 試験） 58
表 2.7.2-28. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単回投与又はイトラコナゾール 200 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計的な比較（CGP-PK-02 試験） 59

表 2.7.2-29. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を空腹時に単回経口投与（Treatment A）若しくはリファンピシン 600 mg 単回投与と併用（Treatment B1）又は反復投与と併用（Treatment B2）したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-12 試験） 61
表 2.7.2-30. アトゲパントの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-12 試験） 62
表 2.7.2-31. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はグルコン酸キニジン 648 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計的比較（3101-103-002 試験） 66
表 2.7.2-32. MK-8031 P008 試験における Treatment A–E の要約 68
表 2.7.2-33. 健康被験者にアトゲパント 60 mg（[redacted] PMF）をファモチジンの前投与あり及びなしで空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計的比較（MK-8031 P008 試験） 69
表 2.7.2-34. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独で投与したとき及びエソメプラゾール 40 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（3101-102-002 試験） 70
表 2.7.2-35. 健康成人女性被験者に Nordette®-28 を単独で投与したとき及びアトゲパント 60 mg と併用投与したときの EE 及び LNG の PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計学的比較（MK-8031 P005 試験） 73
表 2.7.2-36. 健康成人女性被験者にアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与した Period 2 Day 10 でのアトゲパントの PK パラメータ算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P005 試験） 74
表 2.7.2-37. 健康成人被験者にアトゲパント 60 mg を単独で投与したとき及びアセトアミノフェン 1000 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-06 試験） 76
表 2.7.2-38. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はアセトアミノフェン 1000 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-06 試験） 78
表 2.7.2-39. 健康成人被験者にアトゲパント 60 mg を単独で投与したとき及びナプロキセン 500 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-06 試験） 79
表 2.7.2-40. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はナプロキセン 500 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-06 試験） 81
表 2.7.2-41. 健康成人被験者にアセトアミノフェン 1000 mg を単独で投与したとき及びアトゲパント 60 mg と併用投与したときのアセトアミノフェンの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-06 試験） 81
表 2.7.2-42. 健康被験者にアセトアミノフェン 1000 mg を単独単回経口投与又はアトゲパント 60 mg と併用投与したときのアセトアミノフェンの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-06 試験） 82

表 2.7.2-43. 健康成人被験者にナプロキセン 500 mg を単独で投与したとき及びアトゲパント 60 mg と併用投与したときのナプロキセンの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-06 試験） 83
表 2.7.2-44. 健康被験者にナプロキセン 500 mg を単独単回経口投与又はアトゲパント 60 mg と併用投与したときのナプロキセンの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-06 試験） 83
表 2.7.2-45. 健康成人被験者にアトゲパント 60 mg を単独で経口投与したとき及びスマトリプタン 100 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-13 試験） 84
表 2.7.2-46. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はスマトリプタン 100 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-13 試験） 86
表 2.7.2-47. 健康成人被験者にスマトリプタン 100 mg を単独で経口投与したとき及びアトゲパント 60 mg と併用投与したときのスマトリプタンの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-13 試験） 86
表 2.7.2-48. 健康被験者にスマトリプタン 100 mg を単独単回経口投与又はアトゲパント 60 mg と併用投与したときのスマトリプタンの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-13 試験） 87
表 2.7.2-49. 健康被験者に Intervention A（1 日 1 回アトゲパント 60 mg）及び Intervention B（1 日 1 回アトゲパント 60 mg＋定常状態のトピラマート）を投与したときのアトゲパントの定常状態での PK パラメータの平均値（標準偏差）及び統計的比較（コホート 1，CGP-PK-14 試験） 88
表 2.7.2-50. 健康被験者に Intervention C（1 日 2 回トピラマート 100 mg）及び Intervention D（1 日 2 回トピラマート 100 mg＋定常状態のアトゲパント）を投与したときのトピラマートの定常状態での PK パラメータの平均値（標準偏差）及び統計的比較（コホート 2，CGP-PK-14 試験） 90
表 2.7.2-51. 片頭痛の既往歴を有する被験者に Intervention B（1 日 1 回アトゲパント 60 mg）及び Intervention C（1 日 1 回アトゲパント 60 mg＋Ubrogepant 100 mg 単回投与）を投与したときのアトゲパントの定常状態での PK パラメータの平均値（標準偏差）及び統計的比較（3101-106-002 試験） 92
表 2.7.2-52. 片頭痛の既往歴を有する被験者に Intervention A（Ubrogepant 100 mg 単回投与）及び Intervention C（Ubrogepant 100 mg 単回投与＋定常状態のアトゲパント）を投与したときの Ubrogepant の PK パラメータの平均値（標準偏差）及び統計的比較（3101-106-002 試験） 94
表 2.7.2-53. 健康被験者に食後又は空腹時にアトゲパント 60 mg を投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（3101-105-002 試験） 96

表 2.7.2-54. 健康被験者に食後又は空腹時にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータの統計的比較（3101-105-002 試験） 98
表 2.7.2-55. 健康男性被験者にアトゲパント 0.4，2.5 及び 30 mg（経口液剤）を空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P001 試験［パート II］） 99
表 2.7.2-56. カプサイシン投与と共にアトゲパント又はプラセボを単回経口投与したときの皮膚血流量（Mean Perfusion）の要約（MK-8031 P001 試験［パート II］） 100
表 2.7.2-57. 健康男女被験者にアトゲパント 300 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-04 試験） 101
表 2.7.2-58. アトゲパント 300 mg 単回経口投与後の各時点でのアトゲパント投与時とプラセボ投与時での QTcF 間隔の時間を一致させた変化量の差の平均値（CGP-PK-04 試験） 103
表 2.7.2-59. 健康被験者にアトゲパントを空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P001 試験，MK-8031 P002 試験及び CGP-PK-04 試験） 114
表 2.7.2-60. 健康被験者にアトゲパントを空腹時に反復経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P002 試験及び MK-8031 P004 試験） 116
表 2.7.2-61. アトゲパントを単独投与及び CYP3A4 及び P-gp 阻害剤又は誘導剤，若しくは OATP 阻害剤と併用投与したときの PK パラメータ 120
表 2.7.2-62. アトゲパント単独投与及び片頭痛患者が一般的に使用する薬剤と併用投与したときの PK パラメータ 123
表 2.7.2-63. ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約 127
表 2.7.2-64. 第 I 相臨床試験の要約 133
表 2.7.2-65. 本申請に含まれるモデリング&シミュレーション 153

図一覧

図 2.7.2-1. ヒトで予測されるアトゲパントの代謝物 22
図 2.7.2-2. 若年健康成人男性被験者にアトゲパント（経口液剤）を単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値，MK-8031 P001 試験［パート I］） 30
図 2.7.2-3. 若年健康被験者にアトゲパントを空腹時に単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値，MK-8031 P002 試験［パート I］） 33
図 2.7.2-4. 若年健康被験者にアトゲパントを空腹時に反復経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値，MK-8031 P002 試験［パート II］） 35
図 2.7.2-5. 若年健康被験者にアトゲパント（[redacted] 製剤，50–170 mg）を空腹時に 10 日間反復経口投与したときのアトゲパントの $AUC_{0\text{-}24h}$ における用量比例性の評価（MK-8031 P002 試験［パート II］） 36
図 2.7.2-6. 若年健康被験者にアトゲパント（[redacted] 製剤，50–170 mg）を空腹時に 10 日間反復経口投与したときのアトゲパントの C_{max} における用量比例性の評価（MK-8031 P002 試験［パート II］） 37
図 2.7.2-7. 健康被験者にアトゲパント 170 mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，MK-8031 P004 試験） 39
図 2.7.2-8. 健康高齢男女被験者にアトゲパント 40 mg を単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，MK-8031 P003 試験） 45
図 2.7.2-9. 日本人及び白人健康被験者にアトゲパントを単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値，3101-101-002 試験） 47
図 2.7.2-10. 日本人及び白人健康被験者にアトゲパントを 1 日 1 回又は 1 日 2 回反復経口投与したときの Day 8 での血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値，3101-101-002 試験） 48
図 2.7.2-11. 中国人健康成人男女被験者にアトゲパントを単回経口投与（10，30 及び 60 mg 錠剤）及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（60 mg 錠剤）したときの平均血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（線形及び片対数プロット，n=12，3101-104-002 試験） 53
図 2.7.2-12. 中国人健康成人男女被験者にアトゲパント 60 mg（錠剤）を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中アトゲパントトラフ濃度－時間プロファイル（平均［標準誤差］，n=12，3101-104-002 試験） 55
図 2.7.2-13. 肝機能障害を有する被験者及び肝機能正常被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときの平均血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-01 試験） 57

図 2.7.2-14. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与及びイトラコナゾール 200 mg と併用投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値，CGP-PK-02 試験） 60
図 2.7.2-15. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を空腹時に単回経口投与（Treatment A）及びリファンピシン 600 mg 単回投与と併用（Treatment B1）したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-12 試験） 63
図 2.7.2-16. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を空腹時に単回経口投与（Treatment A）及びリファンピシン 600 mg 反復投与と併用（Treatment B2）したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-12 試験） 64
図 2.7.2-17. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与（Intervention A）又はグルコン酸キニジン 648 mg と併用投与（Intervention B2）したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，3101-103-002 試験） 67
図 2.7.2-18. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与（Intervention A）又はエソメプラゾール 40 mg と併用投与（Intervention B）したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，3101-102-002 試験） 71
図 2.7.2-19. 健康成人女性被験者にアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与した Period 2 Day 10 での血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，MK-8031 P005 試験） 74
図 2.7.2-20. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はアセトアミノフェン 1000 mg 単回経口投与と併用したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-06 試験） 77
図 2.7.2-21. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はナプロキセン 500 mg 単回経口投与と併用したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-06 試験） 80
図 2.7.2-22. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はスマトリプタン 100 mg 単回経口投与と併用したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-13 試験） 85
図 2.7.2-23. 健康被験者に 1 日 1 回アトゲパント 60 mg を単独投与したとき又は定常状態のトピラマートと併用投与したときの定常状態のアトゲパントの血漿中濃度－時間プロファイル（平均値±標準偏差）（コホート 1，線形スケール，CGP-PK-14 試験） 89
図 2.7.2-24. 健康被験者に 1 日 2 回トピラマート 100 mg を単独投与したとき又は定常状態のアトゲパントと併用投与したときの定常状態のトピラマートの血漿中濃度－時間プロファイル（平均値±標準偏差）（コホート 2，線形スケール，CGP-PK-14 試験） 91

図 2.7.2-25. 片頭痛の既往歴を有する被験者に 1 日 1 回アトゲパント 60 mg を単独投与したとき又は Ubrogepant 100 mg の単回投与と併用したときの定常状態のアトゲパントの血漿中濃度－時間プロファイル（平均値）（線形スケール，3101-106-002 試験） 93
図 2.7.2-26. 片頭痛の既往歴を有する被験者に Ubrogepant 100 mg を単独単回投与したとき又は定常状態のアトゲパントと併用投与したときの Ubrogepant の血漿中濃度－時間プロファイル（平均値）（線形スケール，3101-106-002 試験） 95
図 2.7.2-27. 健康被験者に食後又は空腹時にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］）（3101-105-002 試験） 97
図 2.7.2-28. 健康被験者にアトゲパント 300 mg を単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-04 試験［パート B］） 102
図 2.7.2-29. 血漿中アトゲパント濃度と ΔΔQTcF との散布図（CGP-PK-04 試験） 104

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
AI	Accumulation index	蓄積係数
AUC	Area under the plasma concentration time curve	血漿中濃度　時間曲線下面積
AUC_{0-24}	AUC from hours 0 to 24	投与後 24 時間までの AUC
AUC_{0-inf}	AUC from hours 0 extrapolated to infinity	投与後無限大時間までの AUC
AUC_{0-t}	AUC from time zero to time t	投与後最終定量可能時点までの AUC
$AUC_{0-tau,ss}$	AUC during dosing interval at stead state	定常状態での投与間隔の AUC
BA/AB	Basal to apical/apical to basal	
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	Twice daily	1 日 2 回
BSEP	Bile salt export pump	
C_{ave}	Average plasma concentration	平均血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CIDV	Capsaicin induced dermal vasodilation	カプサイシン誘発性皮膚血管拡張
CGRP	Calcitonin gene related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CL/F	Apparent clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CSR	Clinical study report	治験報告書
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug drug interaction	薬物相互作用
EC_{50}	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
EC_{90}	90% effective concentration	90%有効濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
E_{max}	Maximal effect	最大効果
F_{rel}	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GOF	Goodness of fit	
[redacted]	[redacted]	
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IR	Immediate release	即放
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数

LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MAO	monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion	
MDR	multidrug resistance	
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝令リボ核酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性タンパク質
NC	Not calculated	
NSAID	Non steroidal anti inflammatory	非ステロイド系抗炎症薬
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	physiologically based pharmacokinetic(s)	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamics	薬力学
P gp	P glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMF	Premarket formulation	市販前製剤
QD	Once daily	1 日 1 回
QTcF	QTc using Fridericia's correction formula Fridericia	Fridericia 補正式による補正 QT 間隔
RID	Relative infant dose	乳児相対摂取量
[redacted]	[redacted]	
$t_{1/2}$	Half life	消失半減期
T_{lag}	The delay in first observed concentration	ラグタイム
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration	終末相での見かけの分布容積
VPC	Visual predictive check	
λz	Terminal elimination rate constant	終末相消失速度定数

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

アトゲパント水和物（以下「アトゲパント」）は，成人の片頭痛発作の発症抑制を目的として開発された（現在，急性期治療としても開発中），強力かつ選択的なカルシトニン遺伝子関連ペプチド（以下「CGRP」）受容体拮抗薬である。

CGRP は片頭痛の病態生理に関与する神経ペプチドであり，片頭痛発作時に頭蓋静脈流出路における CGRP 濃度が増加すること，片頭痛患者への静脈内 CGRP 投与が片頭痛様頭痛を誘発することが示されている。また，硬膜を神経支配する疼痛感受性三叉神経線維は CGRP を含むこと，ヒト髄膜血管に CGRP 受容体が存在することが知られている。これらより，CGRP の放出を伴う三叉神経血管系の活性化が片頭痛の病因に重要な役割を果たしていることが示唆され，アトゲパントの主作用である，CGRP シグナル伝達阻害により，片頭痛発作の発症抑制が期待される。

製造販売承認申請する効能又は効果，用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】
片頭痛発作の発症抑制

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

なお，本モジュール又は報告書では，アトゲパントの名称を AGN-241689，MK-8031 及び L-004880174 のように記載する場合がある。

2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた *In Vitro* 試験

2.7.2.1.2.1 血漿中タンパク結合

PK003 では，ヒト及び非臨床動物種の血漿を用いてアトゲパントの血漿タンパク結合を評価した。また，CGP-PK-01 試験では，健康被験者及び肝機能障害を有する被験者におけるアトゲパントの血漿タンパク結合を評価した。

2.7.2.1.2.2 代謝の評価

PK003 では，ラット，サル及びヒト肝ミクロソーム，並びに，マウス，ラット，サル及びヒト肝細胞を用いて *in vitro* での ^{14}C アトゲパントの代謝を評価し，さらに，モノクローナル抗体あるいは化学的阻害剤共存下又は非共存下でのヒト肝ミクロソーム，並びに，遺伝子組換えチトクローム P450（以下「CYP」）酵素を用いて CYP の reaction phenotyping 試験を実施した。

PK003 及び 301002785-Set 017 でヒト肝細胞を用いてアトゲパントによる CYP 誘導作用を評価した。PK003 及び 110337 でヒト肝ミクロソームを用いてアトゲパントによる可逆的 CYP 阻害作用を評価した。3101-N03-050 で CYP に対するアトゲパントの時間依存的阻害作用を評価した。

PK007 では，ヒト循環血中でのアトゲパントの代謝物の特性を評価した。3101-N02-050 では，ヒト血漿中のアトゲパントの代謝物である M23 の特性を評価した。

2.7.2.1.2.3 トランスポーターの評価

PK008 では，有機アニオン輸送ポリペプチド（以下「OATP」）1B1 及び OATP1B3，乳癌耐性タンパク質（以下「BCRP」），有機アニオントランスポーター（以下「OAT」）1，OAT3，有機カチオントランスポーター（以下「OCT」）2 に対するアトゲパントの阻害作用を評価した。CGP-PH-03 では，アトゲパントが multidrug and toxin extrusion（以下「MATE」）1，OCT2，OAT3 及び BCRP の基質となる可能性，並びに，OCT1，MATE1 及び MATE2-K に対するアトゲパントの阻害作用を評価した。CGP-PH-01 では，アトゲパントが P 糖タンパク質（以下「P-gp」）の基質となる可能性を評価し，PK003 では，P-gp に対するアトゲパントの阻害作用を評価した。3101-N01-050 では，Bile salt export pump（以下「BSEP」），多剤耐性タンパク質（以下「MRP」）3，MRP4，及び sodium taurocholate co-transporting polypeptide（以下「NTCP」）に対するアトゲパントの阻害作用を評価した。

2.7.2.1.3 臨床試験

異なる開発段階で製造された種々の製剤を用いて臨床試験を実施した。各臨床試験で使用した製剤については表 2.7.1-15 に記載した。

2.7.2.1.3.1 健康被験者における薬物動態

以下の第 I 相試験 5 試験で健康被験者における薬物動態（以下「PK」）を評価した。

- MK-8031_P001 試験：健康若年男性被験者を対象とした，アトゲパントの安全性，PK 及び薬力学（以下「PD」）を評価した単回漸増投与試験
- MK-8031_P002 試験：健康若年男性被験者を対象とした，アトゲパントの安全性，PK 及び PD を評価した単回及び反復漸増投与試験
- MK-8031_P004 試験：アトゲパントの安全性，忍容性及び PK を評価することを目的としてアトゲパントを 28 日間反復投与した反復投与 PK 試験
- CGP-PK-03 試験：健康男性被験者に ^{14}C アトゲパントを単回経口投与し，アトゲパントの吸収，分布，代謝及び排泄を評価したマスバランス試験
- M22-394 試験：産後 1–6 か月の健康成人授乳婦を対象とした ubrogepant 及びアトゲパントの PK 及び安全性を評価する第 I 相授乳試験

2.7.2.1.3.2 患者における薬物動態

以下の第 II/III 相及び第 III 相試験 5 試験で片頭痛患者における PK を評価した。

- CGP-MD-01 試験：反復性片頭痛患者を対象とした片頭痛予防のための経口アトゲパントの有効性，安全性及び忍容性を評価する第 II/III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験

- 3101-301-002 試験：反復性片頭痛患者を対象とした片頭痛予防のための経口アトゲパントの有効性，安全性及び忍容性を評価した第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験
- 3101-303-002 試験：慢性片頭痛患者を対象とした片頭痛予防のための経口アトゲパントの有効性，安全性及び忍容性を評価した第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験
- 3101-304-002 試験：過去に 2–4 種類の片頭痛予防薬で効果不十分であった反復性片頭痛患者を対象とした片頭痛予防のための経口アトゲパントの有効性，安全性及び忍容性を評価する，第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験
- M22-056 試験：日本人の反復性片頭痛患者を対象とした片頭痛予防のための経口アトゲパントの有効性，安全性及び忍容性を評価する，実薬継続投与を含む第 II/III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験

2.7.2.1.3.3 内因性要因の影響

以下の第 I 相試験 4 試験で内因性要因の影響を評価した。

- MK-8031 P003 試験：高齢被験者を対象とした，アトゲパント 40 mg の安全性，忍容性及び PK を評価する単回投与試験
- 3101-101-002 試験：日本人及び白人の健康被験者を対象とした，アトゲパント 10，30 及び 60 mg を 1 日 1 回，並びに，60 mg を 1 日 2 回投与したときの PK，安全性及び忍容性を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験
- 3101-104-002 試験：中国人健康成人被験者を対象とした，単一施設，非盲検，PK 試験
- CGP-PK-01 試験：肝機能障害患者及び肝機能正常被験者を対象とした，アトゲパント 60 mg の安全性及び PK を評価する非盲検，単回投与試験

2.7.2.1.3.4 外因性要因の評価

以下の第 I 相試験 11 試験で外因性要因の影響を評価した。

In vitro 試験の結果から，アトゲパントの代謝及び体内動態に CYP3A4，P-gp 及び OATP が関与することが示唆されたことから，CYP3A4，P-gp 及び OATP に関する阻害剤又は誘導剤と併用したときの薬物相互作用（以下「DDI」）試験を実施した。

- CGP-PK-02 試験：強い CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールの併用投与がアトゲパント 60 mg の PK に及ぼす影響を評価する第 I 相 DDI 試験
- CGP-PK-12 試験：OATP 阻害剤（リファンピシン単回投与）及び CYP3A4 誘導剤（リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 5 日間投与）がアトゲパント 60 mg の PK に及ぼす影響を評価する第 I 相 DDI 試験
- CGP-PK-14 試験：健康被験者を対象とした，アトゲパントとトピラマートにおける，非盲検，反復投与，2 コホート，DDI 試験
- 3101-103-002 試験：健康成人被験者を対象とした，P-gp 阻害剤であるグルコン酸キニジンがアトゲパント 60 mg 単回投与後の PK に及ぼす影響を評価する試験
- MK-8031 P005 試験：アトゲパント 60 mg と経口避妊薬との DDI の可能性を評価する第 I 相 DDI 試験

- MK-8031 P008 試験：健康被験者を対象とした，アトゲパントの異なる市販前製剤（以下「PMF」）製剤（60 mg）でのバイオアベイラビリティを評価する探索的生物学的比較試験（ファモチジンとの DDI 評価含む）
- 3101-102-002 試験：プロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールの併用投与がアトゲパント 60 mg の経口バイオアベイラビリティ及び PK パラメータに及ぼす影響を評価する第 I 相 DDI 試験
- CGP-PK-13 試験：頭痛及び片頭痛の治療に最も一般的に使用されているトリプタン製剤であるスマトリプタンとアトゲパント 60 mg を併用したときの影響を評価する第 I 相 DDI 試験
- CGP-PK-06 試験：頭痛及び片頭痛の治療に一般的に使用される非ステロイド系抗炎症薬（以下「NSAID」）のナプロキセン及びアセトアミノフェンとアトゲパント 60 mg を併用投与したときの影響を評価する第 I 相 DDI 試験
- 3101-106-002（M21-212）試験：片頭痛の病歴を有する被験者を対象とした，アトゲパントと ubrogepant の併用による第 Ib 相，非盲検，固定シークエンス，安全性，忍容性及び DDI 試験。
- 3101-105-002 試験：高脂肪食がアトゲパント 60 mg 即放（以下「IR」）錠の経口バイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価する単回投与試験

2.7.2.1.3.5 健康被験者における薬力学

以下の第 I 相試験 2 試験でアトゲパントの PD を評価した。

- MK-8031 P001 試験：アトゲパントの安全性，PK 及び PD を評価する単回投与試験
- CGP-PK-04 試験：治療用量を上回る用量のアトゲパント（300 mg）が心再分極（Fridericia 補正式による補正 QT 間隔［以下「QTcF」］）に及ぼす影響を評価する単回投与試験

2.7.2.1.4 モデル＆シミュレーション

以下のモデル&シミュレーション解析 8 解析を実施した。

- CGP-MS-01：第 I 相試験 5 試験のデータを含むアトゲパントの母集団 PK 解析
- CGP-MS-02：片頭痛予防におけるアトゲパントの母集団 PK-PD 解析
- CGP-MS-03：第 III 相 3101-301-002 試験終了時に実施したアトゲパントの母集団 PK 及び曝露　反応解析
- 3101-S02-000：第 III 相 3101-303-002 試験終了時に実施したアトゲパントの母集団 PK 及び曝露　反応解析
- 3101-S03-000：クラス 2–4 の経口予防薬が無効であった反復性片頭痛患者を対象とした片頭痛予防薬としてのアトゲパントの母集団 PK 及び曝露　反応解析
- R&D/23/2537：反復性及び慢性片頭痛被験者におけるアトゲパントの有効性の曝露　反応解析
- R&D/24/1436：反復性片頭痛日本人被験者に対する片頭痛予防薬としてのアトゲパントの母集団 PK 及び曝露　反応解析

- 3101-S04-000：アトゲパントの生理学的薬物速度論（以下「PBPK」）モデルの構築，健康成人被験者でアトゲパントが victim として CYP3A4 及びトランスポーターを介した DDI を受ける可能性，スタチン（OATP の基質）及びメトホルミン（OCT2 及び MATE1 の基質）の PK に対するアトゲパントの影響，並びに，アトゲパントの PK に対する重度腎機能障害の影響を評価するための PBPK モデル解析

2.7.2.1.5 臨床薬理の概観

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験，臨床薬理試験及びモデル&シミュレーション解析から得られた結果の要約を以下に記載した。

- ヒトにおけるアトゲパントの血漿中タンパク結合率は約 95%であった。
- アトゲパントは，CYP，MAO-A 又は UGT1A1 に対する阻害剤として重大な DDI を引き起こすことは予測されない。また，アトゲパントは CYP の時間依存的阻害作用を示さなかった。
- アトゲパントにより CYP が誘導される可能性は低いと予測された。
- アトゲパントは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT1 の基質であったが，OAT3，OCT2 及び MATE1 の基質でなかった。
- アトゲパントは OATP1B1，OATP1B3，OCT1 及び MATE1 の阻害作用を示し，50%阻害濃度（以下「IC_{50}」）はそれぞれ，3.3，8.4，1.23 及び 2.24 µM であった。
- アトゲパントは 20 µM で BSEP を 34%阻害した。また，アトゲパントは MRP3，MRP4 及び MATE2-K の阻害作用は認められなかった（MRP3 及び MRP4 は 15 µM まで，MATE2-K は 20 µM まで）。
- OATP 阻害剤はアトゲパントの曝露量を増加させる可能性がある。一方，臨床においてアトゲパントがトランスポーターを介した DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる。
- 経口投与したアトゲパントは速やかに吸収され，投与後 0.5 時間以内に血漿中アトゲパント濃度は，カプサイシン誘発性皮膚血管拡張（以下「CIDV」）モデルにおける 90%有効濃度（以下「EC_{90}」）である約 14 nM を上回り，最高血漿中濃度到達時間（以下「T_{max}」）は 1–2 時間であった。
- アトゲパントの終末相消失半減期は約 11 時間であった。
- アトゲパントを 60 mg 経口投与したときの代表的な最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）及び血漿中濃度　時間曲線下面積（以下「AUC」）はそれぞれ，約 740 ng/mL 及び約 3470 ng×hr/mL であった。
- アトゲパントは大部分が胆汁/糞中を介した排泄経路で消失した（約 81%）。腎排泄経路の寄与はわずかであった（10%未満）。
- アトゲパントを 1 日 1 回反復投与したときの蓄積は認められず，また，1 日 2 回投与したときの蓄積もわずかであった。
- アトゲパントは 1–300 mg の用量範囲で概ね用量比例的な PK を示した。
- 標準的な高脂肪食摂取後にアトゲパントを投与したとき，C_{max} 及び AUC はそれぞれ 22%及び 18%低下した。この食後投与でのアトゲパントの曝露量における軽微な変化が臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。有効性及び安全性を評価した主要な試験において，アトゲパントの投与に対し食事制限は設けなかった。

- CYP3A4 はアトゲパントの代謝に関する主要な酵素であった。グルクロン酸抱合体である代謝物 M23（アトゲパントの二酸化メチルグルクロン酸抱合体）はヒト血漿中の主要な代謝物であった。M23 は，薬理活性を示す可能性は低いと考えられ，また，アシルグルクロン酸抱合体ではなかった。
- 性別，人種，体重，年齢，食事，軽度又は中等度の肝機能又は腎機能障害，若しくは，弱い又は中等度の CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用に関し，アトゲパントの用量調節は不要と考えられる。
- 軽度，中等度又は重度の肝機能障害を有する患者では，アトゲパントの曝露量はそれぞれ，24%，15%及び 38%高かった。しかしながら，非結合型アトゲパントの曝露量は重度の肝機能障害を有する患者で約 3 倍高かった。そのため，重度の肝機能障害を有する患者に対してはアトゲパントの使用は推奨しない。
- 重度の腎機能障害患者を対象としたアトゲパントの PK，安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。PBPK モデル解析の結果，重度の腎機能障害患者ではアトゲパントの曝露量は 2.3 倍増加することが示唆された（OATP 阻害によりアトゲパントの肝臓への取り込みが 52%低下するワーストケースシナリオを想定）。このことから，重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者にはアトゲパントの用量を 10 mg に減量することが推奨される。
- アトゲパントのヒト乳汁中への移行はごくわずかであり，相対的乳児摂取量は 0.2%未満であった。
- 強い CYP3A4 の阻害剤又は強い CYP3A4 の誘導剤と併用した場合，アトゲパントの PK は臨床的に意味のある DDI を受けると予測される。
- 強い CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールと併用した場合，アトゲパントの投与後無限大時間までの AUC（以下「$AUC_{0\text{-}inf}$」）及び C_{max} はそれぞれ，5.51 倍及び 2.15 倍増加した。そのため，強い CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，クラリスロマイシン等）と併用投与する場合は，アトゲパントの用量は 10 mg に減量することが推奨される。
- 強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンを反復投与した場合，アトゲパントの曝露量は 60%低下した。
- OATP 阻害剤と併用する場合，アトゲパントの用量を 10 又は 30 mg に減量することが推奨される。
- アトゲパントは，経口避妊薬，P-gp 阻害剤，BCRP 阻害剤，プロトンポンプ阻害薬，H_2 遮断薬，アセトアミノフェン，ナプロキセン，トピラマート，ubrogepant 又はスマトリプタンと併用する場合，いずれにおいても安全に投与することが可能である。
- 健康成人に治療用量を上回る用量（300 mg）でアトゲパントを投与したとき，心再分極に影響を及ぼさなかった。
- 曝露　反応解析の結果では，主要な臨床試験で検討された用量範囲で月間片頭痛日数の減少に対する明確な曝露　反応関係は認められなかった。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *In Vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 血漿中タンパク結合及び血球移行性

2.7.2.2.1.1.1 血漿中タンパク結合

アトゲパントの血漿中タンパク結合を評価した（2.6.4.4.2 項，PK003）。ヒト血漿とアトゲパント（0.1，1 及び 10 μM）を，ラット及びサル血漿とアトゲパント（1 及び 10 μM）を 37°C でインキュベートし，平衡透析法により血漿中タンパク結合率を測定した。ラット，サル及びヒトにおけるアトゲパントの血漿中非タンパク結合率（平均値）はそれぞれ，0.043，0.113 及び 0.047 であり，0.1–10 μM の濃度範囲で濃度依存性は認められなかった。

表 2.7.2-1. 平衡透析法を用いたアトゲパントのラット，サル及びヒト血漿タンパク結合（PK003）

Species	**0.1 μM**	**1 μM**	**10 μM**
Rat	ND	0.04 ± 0.001	0.05 ± 0.002
Monkey	ND	0.12 ± 0.003	0.11 ± 0.006
Human	0.04 ± 0.002	0.06 ± 0.040	0.04 ± 0.015

Values represent mean ± SD (n ≥ 3) unbound fraction
Source: PK003 report, Table 2

2.7.2.2.1.1.2 血球移行性

アトゲパントの血球移行性を評価した（2.6.4.4.2 項，PK003）。ラット，サル及びヒトの新鮮血液とアトゲパント（1 μM）を 37°C で 30 分間インキュベートし，平衡時での全血中及び血漿中での分布を測定した。アトゲパントの血液/血漿中濃度比の平均値は，ラット，サル及びヒトでそれぞれ 0.64，0.88 及び 0.77 であり，アトゲパントの血球への選択的な移行性は認められなかった。

2.7.2.2.1.2 代謝

2.7.2.2.1.2.1 *In Vitro* 代謝

PK003 でラット，サル及びヒトの肝ミクロソーム，並びに，マウス，ラット，サル及びヒト肝細胞を用いて，^{14}C アトゲパントの *in vitro* 代謝を評価し，種特異的代謝を検討した。ラット，サル又はヒト肝ミクロソーム（1 mg/mL）と ^{14}C アトゲパント（10 μM）を 37°C で 1 時間インキュベートした。また，マウス，ラット，サル及びヒト凍結肝細胞（2×10^6 cells/mL）と ^{14}C アトゲパント（10 μM）を 37°C で 3 時間インキュベートした。

肝細胞とのインキュベーションでラジオクロマトグラムにより観察された代謝物はアザオキシインドール部分の N-オキシド化体（M1）のみであった。また，液体クロマトグラフィータンデム質量分析法によりアザオキシインドール部分の 5-水酸化体（M2）が検出された。M1 及び M2 はいずれの動物種の肝ミクロソームとのインキュベーションでも認められた。ヒト肝組織試料で認められ

た全ての代謝物は非臨床毒性試験動物種であるマウス，ラット又はサルにおいても認められた（PK003，Figure 4 及び Figure 5）。

ヒト血漿中代謝物の特性を PK007 で評価した。MK-8031 P002 試験でアトゲパント 100 mg を反復経口投与したときの Day 1 及び Day 10 での投与後 0–24 時間までのヒト血漿検体をプールし，高分解能の液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて血漿検体を分析した。Day 1 及び Day 10 のいずれのヒト血漿検体でも，血中での主要な成分はアトゲパントであり，代謝物 M1 が微量に検出された。また，この結果から Day 10 でのアトゲパント及び M1 に明らかな蓄積がないことが示唆された。この半定量的解析から，M1 は循環血中の総薬物関連成分の 10%未満と考えられる（表 2.7.2-2）。

表 2.7.2-2. ヒトにアトゲパント 100 mg を投与したときの投与後 0–24 時間までのプールした血漿検体の半定量的解析（PK007）

		% Total, 0-24 h	
Compound	**Retention Time (min)**	**Day 1**	**Day 10**
M1	27.1	2.20[a]	2.17[a]
Atogepant	29.2	97.80	97.83

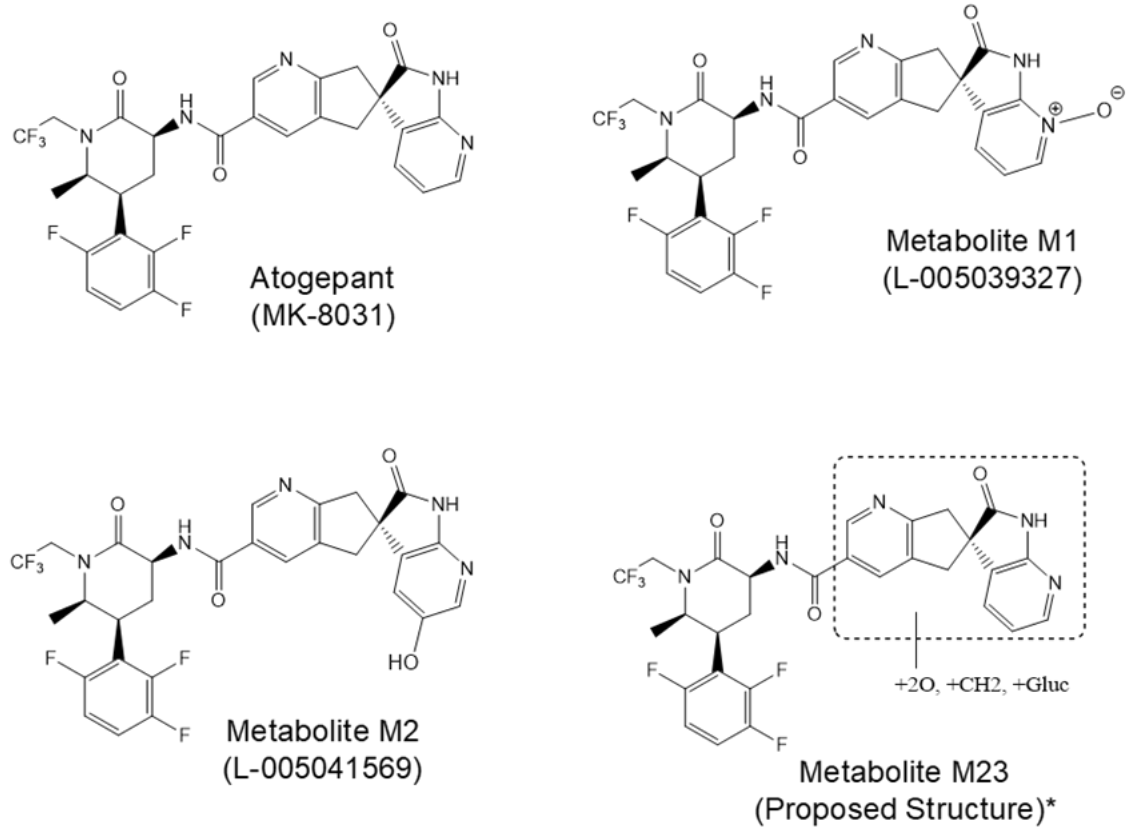
a. Rough estimation due to the low levels of M1 detected

Source: PK007 report, Table 1

CGP-PK-03 試験で健康男性被験者に ^{14}C アトゲパントを単回経口投与したときの血漿中代謝物プロファイルからヒト血漿中代謝物 M23 の特性を評価したところ，M23 は循環血中放射能曝露量の約 15%を占めた。M23 の特性をさらに評価するため，CGP-PK-04 試験でアトゲパント 300 mg を単回経口投与した 2 例から得られた投与後 4 時間の血漿検体をアセトニトリル及びヒドロキシルアミン溶液で処理し，室温で最大 141 分間インキュベートした後（陽性及び陰性対照含む），M23 のヒドロキサム酸誘導体を検出するため高分解能の液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて分析した。M23 はヒドロキシルアミンと反応せずヒドロキサム酸誘導体を生成しなかったことから，M23 はアシルグルクロン酸抱合体ではないことが示された（3101-N02-050）。

ヒトで予測されるアトゲパントの代謝物を図 2.7.2-1 に示す。

図 2.7.2-1. ヒトで予測されるアトゲパントの代謝物



The exact structure of metabolite M23 could not be determined, but in vitro experiments demonstrated that it is not an acyl glucuronide

Source: PK007, Figure 1, and 3101 N02 050

2.7.2.2.1.2.2 アトゲパントの代謝に関与する CYP

モノクローナル抗体あるいは化学的阻害剤共存下又は非共存下でのヒト肝ミクロソーム，並びに，遺伝子組換え CYP 酵素を用いて CYP の reaction phenotyping 試験を実施した（PK003）。

CYP3A4/5，2C 又は 2D6 阻害抗体とアトゲパントをヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき，CYP3A4/5 阻害抗体のみがアトゲパントの代謝を低下させた（PK003，Figure 1）。また，選択的 CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール（1 μM）は，ヒト肝ミクロソームでのアトゲパントの酸化代謝物の生成を完全に阻害した。このことから，アトゲパントの酸化的代謝は主に CYP3A を介することが示唆された。

遺伝子組換え CYP 酵素（CYP1A2，2C9，2C19，2D6 及び 3A4）とアトゲパントをインキュベートした結果から，CYP3A4 によって M1 及び M2，並びに，CYP2D6 によって微量の M2 が生成されることが示唆された（PK003，Figure 2）。

アトゲパントの酸化的代謝には CYP3A4 が主に寄与し，わずかながら CYP2D6 も寄与することが示唆された。そのため，アトゲパントは CYP3A4 を阻害又は誘導する薬物により DDI を受ける可能

性が示され，臨床薬物相互作用試験を実施した（CGP-PK-02 試験［2.7.2.2.5.1 項］及び CGP-PK-12 試験［2.7.2.2.5.2 項］）。

2.7.2.2.1.2.3 CYP，MAO-A 及び UGT1A1 の阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて，7 種の主要なヒト CYP に対するアトゲパントの直接阻害作用を評価した。特異的基質とアトゲパント又は陽性対照をインキュベートした。各基質の濃度は当該反応で公表されているミカエリス定数（以下「K_m」）と同程度とした。アトゲパントは CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4 のいずれに対しても強い可逆的阻害を示さず，IC_{50} は 16–100 µM 超であった（2.6.4.7.2 項，表 2.7.2-3）。

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP3A4 に対する時間依存的な阻害作用を評価した。アトゲパント 10 及び 50 µM をヒト肝ミクロソームと 37°C で 5–45 分間プレインキュベートした後，テストステロン（250 µM）を添加してさらに 10 分間インキュベートした。アトゲパントは 10 又は 50 µM で CYP3A4 に対し強い時間依存的な阻害作用を示さず，不活性化速度定数（以下「K_{obs}」）はそれぞれ 0.001 及び 0.004 min^{-1} であった。また，ヒト肝ミクロソームと選択的なプローブ基質を用いて CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4 に対する時間依存的な阻害作用を評価したところ，50 µM までのアトゲパントによる酵素活性の低下は 10%以下であり，アトゲパントによる時間依存的な阻害作用はほとんどないことが示唆された（2.6.4.7.2 項，表 2.7.2-4）。

表 2.7.2-3. ヒト肝ミクロソームを用いた CYP に対するアトゲパントの直接阻害作用（PK003）

		IC_{50} (µM)[a]	
Isoenzyme	**Reaction**	**Control Inhibitor**	**Atogepant**
CYP1A2	Phenacetin *O* Deethylation	0.010 (α Naphthoflavone)	>100 (0%)[b]
CYP2B6	Bupropion Hydroxylation	0.44 (Ticlopidine)	83
CYP2C8	Amodiaquine *N* Deethylation	0.33 (Montelukast)	41
CYP2C9	Diclofenac 4′ Hydroxylation	0.79 (Sulfaphenazole)	16
CYP2C19	S Mephenytoin 4′ Hydroxylation	0.20 (Benzylnirvanol)	59
CYP2D6	Dextromethorphan *O* Demethylation	0.18 (Quinidine)	34
CYP3A4	Midazolam 1′ Hydroxylation	0.035 (Ketoconazole)	>100 (41 ± 0.39%)
	Testosterone 6β Hydroxylation	0.036 (Ketoconazole)	>100 (26 ± 0.12%)

a. The absolute IC_{50} is represented as the inhibitor concentration that yields 50% of the mean control activity.

b. The values in parentheses represent the percent inhibition (mean ± standard deviation) observed at 100 µM.

Source: PK003, Table 3

表 2.7.2-4. ヒト肝ミクロソームを用いた CYP に対するアトゲパントの時間依存的阻害作用（3101-N03-050）

Isoenzyme	Reaction	Conc (μM)	% CYP Activity Remaining vs Vehicle Control (Mean ± SD)		T30 (-) and T30 (+) Difference
			T30 (-)	T30 (+)	
CYP1A2	Acetaminophen	50	107.0 ± 5.8	110.0 ± 0.0	3.0
		10	98.3 ± 1.5	100.0 ± 0.0	1.7
CYP2B6	Hydroxylation bupropion	50	96.0 ± 6.9	90.5 ± 2.1	5.5
		10	103.0 ± 6.4	103.0 ± 6.1	0.0
CYP2C8	6α OH paclitaxel	50	87.5 ± 6.4	86.0 ± 6.6	1.5
		10	85.0 ± 7.0	89.0 ± 0.0	4.0
CYP2C9	4' OH diclofenac	50	89.0 ± 2.0	92.5 ± 0.7	3.5
		10	94.7 ± 8.4	93.0 ± 2.0	1.7
CYP2C19	4' OH mephenytoin	50	99.0 ± 1.4	97.7 ± 2.1	1.3
		10	107.0 ± 5.8	103.0 ± 5.8	4.0
CYP2D6	Dextrophan	50	97.0 ± 1.7	93.3 ± 6.5	3.7
		10	102.0 ± 7.6	94.0 ± 5.3	8.0
CYP3A4	1' OH midazolam	50	110.0 ± 0.0	110.0 ± 0.0	0.0
		10	110.0 ± 0.0	107.0 ± 5.8	3.0
CYP3A4	6β OH testosterone	50	113.0 ± 5.8	107.0 ± 5.8	6.0
		10	103.0 ± 6.1	103.0 ± 6.1	0.0

Data are presented as mean % CYP activity remaining ± standard deviation

(+): NADPH cofactor added in pre incubation; ( ): NADPH cofactor not added in pre incubation;
TDI time dependent inhibition

Source: 3101 N03 050, Table 1

モノアミン酸化酵素 A（以下「MAO-A」）Supersome 及びプローブ基質としてキヌラミンを用いて，MAO-A に対するアトゲパントの阻害作用を評価した（PK003）。陽性対照としてクロルギリンを用いた。MAO-A に対するアトゲパントの阻害作用は認められなかった（IC_{50} は 122 μM 超）。

ヒト肝ミクロソームを用いてウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（以下「UGT」）1A1 に対するアトゲパントの阻害作用を評価した（PK003）。20 μM のエストラジオールと 0.78–100 μM のアトゲパントをヒト肝ミクロソームと 37°C で 20 分間インキュベートした。陽性対照としてニカルジピンを用いた。UGT1A1 に対するアトゲパントの IC_{50} は 83 ± 12 μM であった。

以上より，アトゲパントは CYP，MAO-A 及び UGT1A1 いずれに対しても顕著な阻害作用を示さなかった。また，CYP に対する時間依存的な阻害作用も認められなかった。

2.7.2.2.1.2.4 CYP3A4，CYP2B6 及び CYP1A2 の誘導

ヒト凍結肝細胞を用いて CYP3A4，2B6 及び 1A2 に対するアトゲパントの誘導作用を評価した（PK003 及び 301002785-Set 017）。肝細胞を溶媒対照ジメチルスルホキシド（0.1%［v/v］），アトゲパント（0.1–20 µM），もしくは，陽性対照誘導剤であるリファンピシン（CYP3A4，10 µM），フェノバルビタール（CYP2B6，1000 µM）又はオメプラゾール（CYP1A2，50 µM）と 48 時間インキュベートした後，CYP3A4，2B6 及び 1A2 の伝令リボ核酸（以下「mRNA」）の発現量を定量的ポリメラーゼ連鎖反応（以下「PCR」）法により測定した。

アトゲパント（0.1–20 µM）とヒト凍結肝細胞をインキュベートしたとき，アトゲパントは CYP3A4 の mRNA レベルを濃度依存的に増加させ，それに伴いテストステロンの水酸化を増加させた（表 2.6.5.12-2）。このことから，ヒト肝細胞においてはアトゲパントによる CYP3A4 誘導作用が示唆された。しかしながら，臨床で予測される C_{max}（0.02 µM）及びその 10 倍の C_{max}（0.2 µM）に対し，血漿中非タンパク結合率 0.04，得られた 50%効果濃度（以下「EC_{50}」）及び最大効果（以下「E_{max}」）（それぞれ約 1.6 µM 及び約 6.0 倍上昇［vs 溶媒コントロール］）を用いた Relative Induction Score モデリングの結果，主要な消失経路が CYP3A4 となる化合物に対しアトゲパントは臨床的に意味のある DDI を引き起こすことは予測されなかった。ヒト肝細胞においてアトゲパントによる CYP1A2 又は CYP2B6 の誘導は認められなかった（2.6.4.7.1 項）。アトゲパントは検討した全てのヒト肝細胞ロットで CYP1A2 の mRNA 又は酵素活性の誘導を引き起こさなかった。CYP2B6 に対しては，ロット 285 及び 295 でアトゲパント 20 µM は mRNA 及び酵素活性を増加させたものの，程度はわずかであった（酵素活性が最大 2.6 倍で陽性対照反応の 17.4%）。アトゲパントと 48 時間インキュベーションした後，肝細胞における形態学的変化はすべてのロットで認められなかった。

2.7.2.2.1.3 トランスポーター

2.7.2.2.1.3.1 P 糖タンパク質

アトゲパントがヒト P-gp（Multidrug resistance［以下「MDR」1］）の基質となる可能性を PK003 及び CGP-PH-01 で評価した（2.6.4.7.3.1 項）。MDR1 発現 LLC-PK1 細胞，コントロール LLC-PK1 細胞及び Caco-2 細胞における apical to basal コンパートメント及び basal to apical コンパートメントの双方向の膜透過を測定した。

阻害作用の評価

MDR1 発現 LLC-PK1 細胞及びコントロール LLC-PK1 細胞を用いて P-gp を介したジゴキシンの双方向の膜透過からアトゲパントの P-gp 阻害作用を評価した（PK003）。基質であるジゴキシンは MDR1 発現 LLC-PK1 細胞及びコントロール LLC-PK1 細胞の apical 又は basal コンパートメントに添加し，アトゲパント（0，0.3，1，3，10，30，100 及び 300 µM）は apical 及び basolateral のいずれのコンパートメントにも添加した。アトゲパントは検討した濃度範囲で P-gp を介したジゴキシンの膜透過に対し阻害作用を示さず，IC_{50} は算出しなかった。

基質の評価

コントロール LLC-PK1 細胞においてアトゲパントの受動的透過性は高く，18.8×10^{-6} cm/sec であった。コントロール LLC-PK1 細胞ではアトゲパント（1 μM）の basal to apical/apical to basal（以下「BA/AB」）比は 3.4 であったのに対し，MDR1 発現 LLC-PK1 細胞での BA/AB 比は 24.5 であったことから，アトゲパントは P-gp の基質であることが示された（PK003）。

Caco-2 細胞にアトゲパント 0.5，5 及び 50 μM をドナー側に添加してインキュベートしたところ，Caco-2 細胞におけるアトゲパントの双方向の膜透過性は時間及び濃度依存的であった。アトゲパント 0.5，5 及び 50 μM において，basal to apical のアトゲパントの膜透過は apical to basal に比べ高く，BA/AB 比はそれぞれ 16.6，10.1 及び 3.99 であった。さらに，これらの BA/AB 比は P-gp 阻害剤である Valspodar（1 μM）を共存させた場合に 2 未満まで減少した。このことからも，アトゲパントが P-gp の基質であることが示された（CGP-PH-01）。

アトゲパントとキニジン（P-gp 阻害剤）を併用したときの臨床における DDI は 3101-103-002 試験で評価した（2.7.2.2.5.3 項）。また，アトゲパントとリファンピシン（CYP3A4 及び P-gp の誘導剤）を併用したときの臨床における DDI は CGP-PK-12 試験で評価した（2.7.2.2.5.2 項）。

2.7.2.2.1.3.2 乳癌耐性タンパク質

ヒト BCRP 発現細胞から調製した膜ベシクルを用いて，ATP 依存性[^{3}H]メトトレキサートの取り込みに対するアトゲパントの阻害作用を評価した（PK008，2.6.4.7.3.2 項）。陽性対照である KO143 5 μM は BCRP を介した ^{3}H メトトレキサートの取り込みを完全に阻害した。アトゲパントは BCRP を介した ^{3}H メトトレキサートの取り込みに対し最高検討濃度の 10 μM までで 30%阻害した（$IC_{50} > 10$ μM）。

BCRP 発現 MDCK-II 細胞におけるアトゲパントの双方向の膜透過からアトゲパントが BCRP の基質となる可能性を評価した（CGP-PH-03，2.6.4.7.3.2 項）。アトゲパントの efflux ratio は，BCRP 阻害剤非共存下では 2 超であり，共存下では低下したことから，アトゲパントは BCRP の基質であることが示唆された。しかしながら，PBPK モデル解析から，臨床において BCRP を完全に阻害しても血漿中アトゲパントの AUC の増加は 18%のみであることが予測された（2.7.2.3.7 項）。

2.7.2.2.1.3.3 その他のトランスポーター

阻害作用の評価

OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，BSEP，MRP3，MRP4，NTCP，OCT1，MATE1 及び MATE2-K に対するアトゲパントの阻害作用を *in vitro* で評価した（PK008，3101-N01-050 及び CGP-PH-03，2.6.4.7.3.3 項）。

アトゲパントは，OATP1B1 を介した ^{3}H ピタバスタチンの取込み及び OATP1B3 を介した ^{3}H スルホブロモフタレインの取り込みを阻害し，IC_{50} はそれぞれ 3.3 ± 0.2 及び 8.4 ± 0.6 μM であった。アトゲパントは最高検討濃度の 10 μM で OCT2 を介した ^{14}C メトホルミンの取込みを 36%阻害した（$IC_{50} > 10$ μM）。アトゲパントは最高検討濃度の 10 μM で OAT1 及び OAT3 を阻害しなかった。アトゲパントは最高検討濃度の 15 μM で BSEP を介したタウロコール酸の輸送及び MRP3 を介したエストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体の輸送をそれぞれ，34 及び 24%阻害した。また，アトゲパントは NTCP に対し最高検討濃度の 20 μM で 36%阻害した。アトゲパントは最高検討濃度の

15 μM で MRP4 を介したデヒドロエピアンドロステロンサルフェートの輸送を阻害しなかった。OCT1，MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK-293 細胞を用いてアトゲパントの阻害作用を評価したところ，アトゲパントは OCT1 及び MATE1 を阻害し，IC_{50} はそれぞれ 1.23 及び 2.24 μM であった。MATE2-K に対する IC_{50} は 20 μM 超であった。

基質の評価

OATP1B1，OATP1B3，OAT1 又は OAT3 発現 MDCK-II 細胞もしくは OCT2 発現 CHO-K1 細胞を用いてアトゲパントの取込みを評価した（PK008，2.6.4.7.3.3 項）。アトゲパントは OATP1B1，OATP1B3 及び OAT1 の基質であることが示唆されたが，OCT2 及び OAT3 の基質と特定されなかった。また，OAT3，OCT2 又は MATE1 発現 HEK-293 細胞を用いてアトゲパントの取り込みを評価したところ，いずれのトランスポーターにおいてもトランスポーター阻害剤共存下及び非共存下での取り込み比は 2 未満であることから，アトゲパントは OAT3，OCT2 又は MATE1 の基質と特定されなかった（CGP-PH-03）。

2.7.2.2.1.3.4 *In Vitro* でのトランスポーター評価のまとめ

アトゲパントは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT1 の基質であるが，OAT3，OCT2 及び MATE1 の基質ではないことが示唆された。また，アトゲパントは P-gp，BCRP，BSEP，OAT1，OAT3，OCT2，NTCP，OATP1B3，MRP3，MRP4 及び MATE2-K に対しては，阻害を示さない又は阻害作用はあるものの臨床上影響がない程度と考えられた（2.7.2.4.5.1 項）。

2.7.2.2.2 健康被験者における薬物動態

2.7.2.2.2.1 単回漸増投与試験

2.7.2.2.2.1.1 MK-8031 P001 試験

MK-8031 P001 試験は若年健康成人男性被験者を対象とした 2 パートからなる試験であった。パート I は，アトゲパントの安全性，忍容性及び薬物動態を評価する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増単回経口投与試験であった。パート II は，CIDV に対するアトゲパント単回経口投与の影響を評価する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4 期，クロスオーバー試験であった。

パート I では，アトゲパント 1，2.5，5，10，20，40 及び 50 mg（治験実施医療機関で調製した経口液剤），若しくは，プラセボを単回投与した。被験者を 2 つのパネル（A 又は B）のいずれかに 8 例（各用量実薬 6 例，プラセボ 2 例，無作為）ずつ割り付けた。最大 5 つの投与期間（1 期–5 期）で被験者にアトゲパントを用量漸増単回投与するか又はプラセボを単回投与した。パネル A から開始し，各パネルを交互に用量漸増した。各被験者の投与期の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。いずれも一晩絶食後に投与した。パネル A の 2 期及び 5 期では，5 mg を投与した。5 mg の再投与は，アカゲザルの CIDV バイオマーカーの結果に基づき予測される臨床用量でのアトゲパントの PK の個体内変動を評価するために実施した。また，パネル B の 2 期，4 期及び 5 期では，少ない容量の経口液剤使用に役立てるため[redacted]（以下「[redacted]」）による溶媒洗浄有り無しの条件で異なる濃度又は容量の経口液剤（10 mg）を投与した。

若年健康男性成人被験者にアトゲパント 1–50 mg を空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータを表 2.7.2-6 に，アトゲパント 50 mg を投与したときのアトゲパントの尿中 PK パラメータを表 2.7.2-7 に示す。

平均血漿中濃度　時間プロファイルを図 2.7.2-2 に示す。アトゲパント（経口液剤，1–50 mg）を単回経口投与したとき，アトゲパントは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は投与後 1–2 時間であった。血漿中濃度プロファイルは，C_{max} 後は概ね二相性の消失を示し，見かけの終末相 $t_{1/2}$ の平均値は 1–50 mg の用量範囲で 4.37–17.3 時間であった。低用量での見かけの終末相 $t_{1/2}$ は消失相に達する前に血漿中濃度が定量下限（以下「LLOQ」）を下回ったため，終末相を表していない可能性がある。AUC の約 90%は最初の 24 時間に含まれていたことから，連日投与による蓄積はごくわずかと予測された。少ない例数及び交互パネルのデザインでの結果ではあるが，健康被験者にアトゲパント 1–50 mg の用量で単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は，いずれも用量にほぼ比例して増加した（表 2.7.2-5）。

パート II は，無作為化，4 期クロスオーバー試験であり，被験者 16 例にアトゲパント 0.4，2.5 及び 30 mg，若しくは，プラセボを単回投与した。パート II で得られたアトゲパントの PK パラメータは，パート I で認められたものと概ね矛盾はなかった（表 2.7.2-55）。

以上まとめると，若年健康成人男性被験者にアトゲパント 0.4–50 mg を単回経口投与したとき，忍容性はおおむね良好であった。アトゲパントの T_{max} は 0.67–3 時間で，終末相 $t_{1/2}$ は約 4–17 時間であった。また，1–50 mg の用量で単回経口投与したとき，アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，投与 2 時間後の血漿中濃度（以下「C_{2h}」），及び投与 24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{24h}」）はいずれもほぼ用量に比例して増加した。

表 2.7.2-5.　若年健康成人男性被験者にアトゲパント（経口液剤）を単回経口投与したときの曝露量における用量比例性（各用量 6 例，MK-8031 P001 試験［パート I］）

Pharmacokinetic Parameter	Dose Range	Slope Estimate (95% CI)	Predicted Fold Change (95% CI)	Expected Fold Change with Perfect Dose Proportionality
$AUC_{0\text{-}inf}$	1　50 mg	1.01 (0.96, 1.05)	51.23 (43.31, 60.60)	50
C_{max}	1　50 mg	0.96 (0.91, 1.01)	43.11 (35.22, 52.76)	50
C_{2h}	1　50 mg	1.02 (0.97, 1.07)	54.08 (43.83, 66.73)	50
C_{24h}	1　50 mg	0.97 (0.90, 1.04)	44.10 (33.69, 57.72)	50

Source: Study MK 8031 P001 CSR, Table 11 4

表 2.7.2-6. 若年健康成人男性被験者にアトゲパント（経口液剤）を空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P001 試験［パート I］）

Dose (mg)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{24hr} (ng/mL)	T_{max} (h)[a]	Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)
1	27.2 (12.5)	26.6 (12.3)	5.5 (1.9)	0.11 (0.10)	1.00 (0.67 1.50)	4.37 (0.76)
2.5	56.2 (22.0)	53.5 (20.2)	9.7 (3.5)	0.26 (0.18)	1.00 (0.67 1.50)	6.5 (2.67)
5 (Per 2)[b]	116.5 (37.4)	110.4 (33.8)	21.1 (4.9)	0.44 (0.17)	1.50 (0.67 2.00)	10.8 (8.25)
5 (Per 5)[b]	120.1 (34.4)	112.3 (31.8)	24.8 (7.5)	0.45 (0.14)	1.25 (0.67 2.00)	10.8 (3.55)
10 (Per 2)[c]	190.1 (61.0)	178.6 (53.4)	34.5 (11.0)	0.71 (0.23)	1.50 (1.00 2.00)	11.1 (7.70)
10 (Per 4)[c]	217.9 (70.6)	202.2 (60.4)	39.4 (10.4)	1.06 (0.52)	1.00 (1.00 2.00)	10.4 (6.59)
10 (Per 5)[c]	304.2 (101.4)	294.5 (100.2)	67.6 (23.6)	0.80 (0.24)	2.00 (1.00 2.00)	8.28 (3.16)
20	465.9 (76.6)	441.2 (74.2)	92.3 (13.9)	1.61 (0.45)	1.50 (0.67 2.00)	11.0 (5.44)
40	838.9 (314.4)	772.5 (285.5)	149.1 (46.3)	3.77 (2.40)	1.75 (1.00 2.00)	17.3 (10.6)
50	1418.2 (251.1)	1279.4 (239.6)	237.2 (79.7)	5.49 (1.25)	1.53 (1.00 3.00)	17.1 (8.28)

N 6 for each dosing period except Panel A Period 2 (5 mg) for which N 7.

a. Median (range)

b. Atogepant 5 mg was administered to the same subjects in Period 2 and Period 5. The intra subject %CV was about 12% and 14% for $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max}, respectively.

c. Atogepant 10 mg was administered to the same subjects in Period 2 (10 mL of 1 mg/mL solution with a 10 mL [redacted] wash), Period 4 (10 mL of 1 mg/mL solution without a [redacted] wash), and Period 5 (0.5 mL of 20 mg/mL solution without a [redacted] wash).

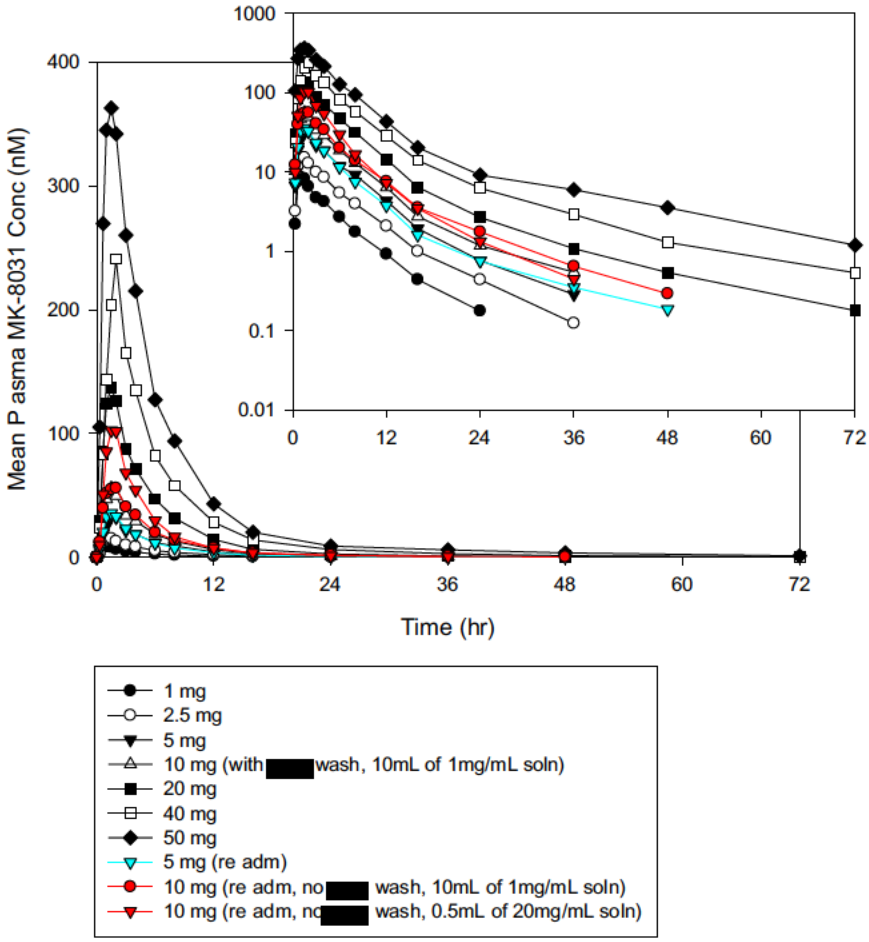
Source: Study MK 8031 P001 CSR, Table 14.2 1 through Table 14.2 10

表 2.7.2-7. 若年健康成人男性被験者にアトゲパント（経口液剤，50 mg）を空腹時に単回経口投与後 24 時間までのアトゲパントの尿中 PK パラメータ（MK-8031 P001 試験［パート I］）

	Arithmetic Mean (SD)	Range
% Dose Excreted in Urine	3.82 (0.71)	3.00 4.74
Renal Clearance (L/h)	1.52 (0.25)	1.08 1.82

Source: Study MK 8031 P001 CSR, Table 14.2 11

図 2.7.2-2. 若年健康成人男性被験者にアトゲパント（経口液剤）を単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値，MK-8031 P001 試験［パート I］）



Insert: Semi logarithmic scale

Source: Study MK 8031 P001 CSR, Figure 11 1

2.7.2.2.2 単回及び反復漸増投与試験

2.7.2.2.2.1 MK-8031 P002 試験

MK-8031 P002 試験は若年健康成人被験者を対象としたアトゲパントの[redacted]による非晶質中間体を含有する錠剤（[redacted]［以下「[redacted]」］製剤）の単回投与拡大試験（パート I）及び反復漸増投与試験（パート II）の 2 パートからなる。パート I では，アトゲパント 40（食後及び空腹時），100，170 及び 200 mg 又はプラセボを，1 パネル 8 例（各用量実薬 6 例，プラセボ 2 例）に 5 期間で単回投与した。パート II では，アトゲパント 50，100 及び 170 mg 又はプラセボを，8 例（各用量実薬 6 例，プラセボ 2 例）の連続パネルで 10 日間連日反復投与した。1 つの追加パネルではアトゲパント 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 10 日間投与した。

MK-8031 P001 試験において治験実施医療機関で調製した経口液剤を投与したときの結果と同様に，健康被験者に[redacted]製剤でアトゲパント 40–200 mg を単回経口投与したとき，アトゲパントは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は投与後 1.0–1.5 時間であった（表 2.7.2-8）。血漿中濃度プロファイルは，C_{max} 後概ね二相性の消失を示し，見かけの終末相 $t_{1/2}$ は約 11 時間であった（図 2.7.2-3）。[redacted]製剤（錠剤）でアトゲパント 40 mg を単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は，MK-8031 P001 試験において経口液剤でアトゲパントを 40 mg 経口投与したときと比べ，それぞれ約 2 倍及び 3 倍高かった。この結果から，[redacted]製剤は経口液剤よりバイオアベイラビリティが高く，吸収速度が速い可能性が示唆された。アトゲパント 40 mg（[redacted]製剤）を標準的な高脂肪朝食後に投与したとき，アトゲパントの吸収速度はわずかに遅延したが，吸収量にはほとんど影響が認められなかった。食後及び空腹時での $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比（食後/空腹時）はそれぞれ 0.96 及び 0.78 であり，C_{max} でみられたわずかな差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる（表 2.7.2-8）。

パート II でアトゲパントを 1 日 1 回 10 日間反復投与したとき，異なる用量での個別のアトゲパント濃度　時間プロファイルから，大部分の被験者は Day 3 までに定常状態に達した。投与後 24 時間までの AUC（以下「$AUC_{0\text{-}24h}$」）及び C_{max} の幾何平均値の蓄積比（Day 10/Day 1）は 0.77–1.07 であったことから，蓄積はほとんどないことが示唆された（表 2.7.2-9）。この結果は単回投与後のアトゲパントの PK プロファイルと矛盾しない（二相性の消失を示し，終末相 $t_{1/2}$ が約 11 時間，表 2.7.2-8）。単回投与及び反復投与したときの PK データから，アトゲパントの AUC 及び C_{max} は 40–170 mg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。アトゲパント 30 mg を 1 日 2 回投与したとき，アトゲパント 60 mg を 1 日 1 回投与したときと比べ，C_{max} は約 1/2，最低血漿中濃度（以下「C_{min}」）は約 2 倍であった（表 2.7.2-10）。

また，午後に投与したときの C_{max} は午前に投与したときよりわずかに低かった。午後に投与したときの投与後 12 時間の血漿中濃度（以下「C_{12h}」）は午前に投与したときよりやや高かった（図 2.7.2-4）。このことから，夜間のアトゲパントの吸収速度，分布，又はクリアランスは日中と比べ差がある可能性があるが，その差はわずかであり，臨床的に意味がある差と予測されない。

表 2.7.2-8. 若年健康男性被験者にアトゲパントを空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P001 試験及び MK-8031 P002 試験［パート I］）

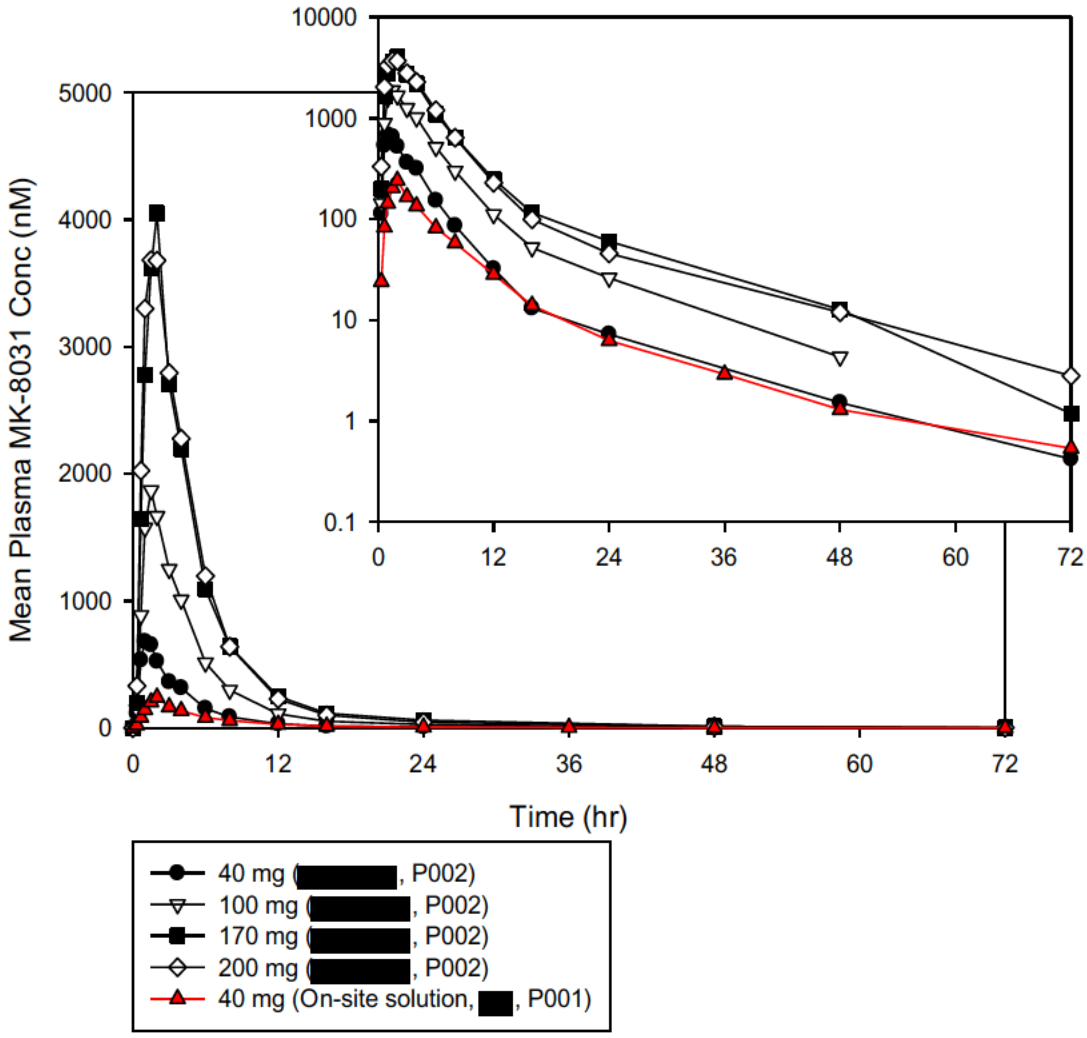
Dose (mg)	**$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*h/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{24h} (ng/mL)**	**T_{max} (h)[a]**	**Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)**
MK-8031 P002: [redacted]					
40	1750.2 (379.0)	494.9 (117.7)	4.4 (1.9)	1.00 (0.67 1.50)	11.3 (3.17)
100	5365.1 (1032.0)	1249.2 (362.1)	15.7 (6.3)	1.50 (1.00 2.00)	9.68 (3.63)
170	11526.9 (3397.7)	2691.6 (850.9)	36.3 (15.5)	1.50 (1.50 2.00)	9.27 (2.5)
200	11707.9 (4315.0)	2504.5 (820.8)	27.5 (11.7)	1.25 (1.00 2.00)	11.7 (3.46)
40 (Fed)	1750.2 (651.8)	425.5 (237.8)	5.4 (3.1)	1.25 (0.67 3.00)	9.06 (0.943)
GMR[b]	0.96 (27)	0.78 (70)	NC	NC	NC
MK-8031 P001: On-site Solution					
40	838.9 (314.4)	149.1 (46.3)	3.77 (2.40)	1.75 (1.00 2.00)	17.3 (10.6)

a. Median (range)

b. Geometric mean ratio (fed/fasted, 40 mg)

Source: MK 8031 P002 CSR, Tables 14.2 1 through 14.2 4; MK 8031 P001 CSR, Table 14.2 6

図 2.7.2-3. 若年健康被験者にアトゲパントを空腹時に単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値，MK-8031 P002 試験［パート I］）



Insert: Semi Log Scale

Source: MK8031 P002 CSR, Figure 11 1

表 2.7.2-9. 若年健康被験者にアトゲパントを空腹時に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計的な比較（MK-8031 P002 試験［パート II］）

Dose (mg)	Day	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{24h} (ng/mL)	T_{max} (h)[a]	Apparent terminal $t_{½}$ (h)
50	1	2474.4 (887.1)	651.8 (210.6)	6.9 (2.5)	1.00 (0.67 1.50)	NC
50	10	2275.2 (694.0)	576.3 (163.5)	9.2 (3.4)	1.49 (1.00 1.50)	10.7 (6.44)
GMR[b]	Day 10/ Day 1	0.94 (26)	0.91 (33)	NC	NC	NC
100	1	3729.6 (1454.4)	1013.9 (448.4)	9.2 (3.6)	1.75 (1.00 2.00)	NC
100	10	3965.0 (1545.0)	989.7 (557.0)	14.8 (7.2)	1.25 (1.00 2.00)	14.6 (6.41)
GMR[b]	Day 10/ Day 1	1.07 (19)	0.96 (24)	NC	NC	NC
170	1	10863.0 (3741.7)	2124.3 (675.9)	30.7 (12.5)	2.50 (2.00 3.00)	NC
170	10	9475.0 (3482.2)	1707.9 (766.4)	50.5 (15.2)	1.75 (1.00 3.00)	15.1 (9.11)
GMR[b]	Day 10/ Day 1	0.86 (18)	0.77 (32)	NC	NC	NC

a. Median (range)

b. Geometric mean ratio (Day 10/Day 1)

Source: MK 8031 P002 CSR, Tables 14.2 5 to 14.2 7, Tables 14.2 9 to 14.2 11

表 2.7.2-10. 若年健康被験者にアトゲパントを空腹時に 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計的な比較（MK-8031 P002 試験［パート II］）

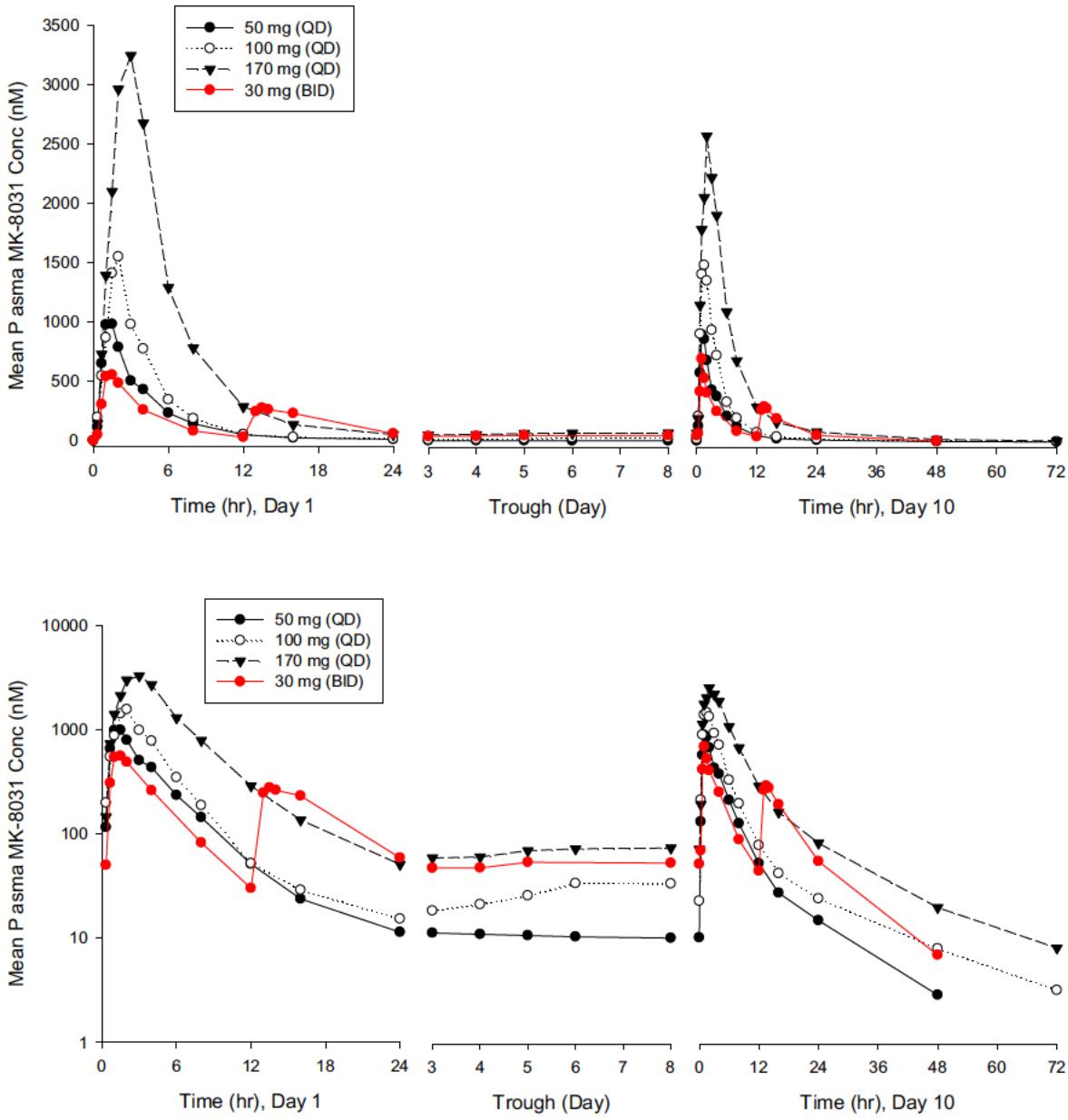
Dose (mg)	Day	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{12h} (AM Dose) (ng/mL)	C_{12h} (PM Dose) (ng/mL)	T_{max} (h)[a]
30 (BID)	1	1376.0 (402.5)	392.9 (173.2)	18.1 (5.1)	35.4 (16.4)	1.50 (1.00 2.00)
30 (BID)	10	1442.4 (488.8)	444.8 (152.7)	27.3 (16.7)	33.8 (16.3)	1.00 (1.00 1.50)
GMR[b]	Day 10/Day 1	1.03 (23)	1.16 (23)	NC	NC	NC

a. Median (range)

b. Geometric mean ratio (Day 10/Day 1)

Source: MK 8031 P002 CSR, Table 14.2 8, Table 14.2 12

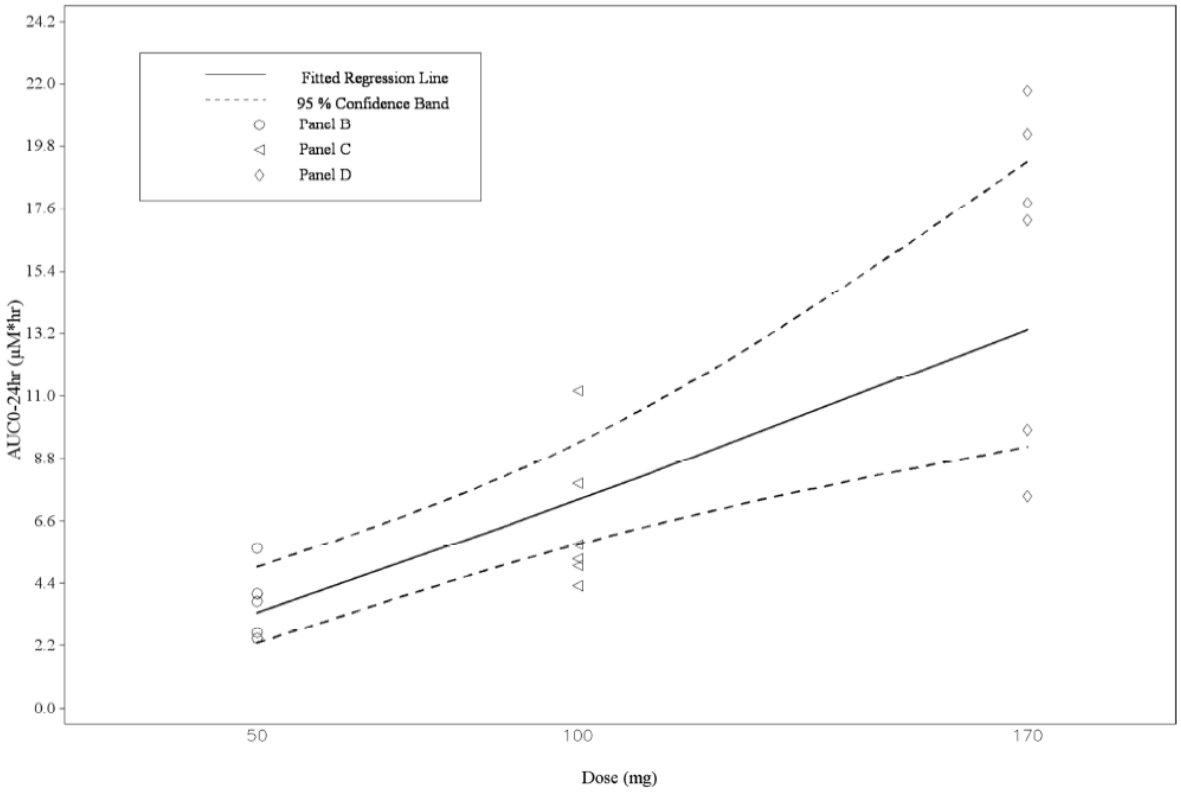
図 2.7.2-4. 若年健康被験者にアトゲパントを空腹時に反復経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度ー時間プロファイル（算術平均値，MK-8031 P002 試験［パート II］）



Top panel linear; bottom panel log linear

Source: Derived from MK 8031 P002 CSR, Figure 11 3, Figure 11 4

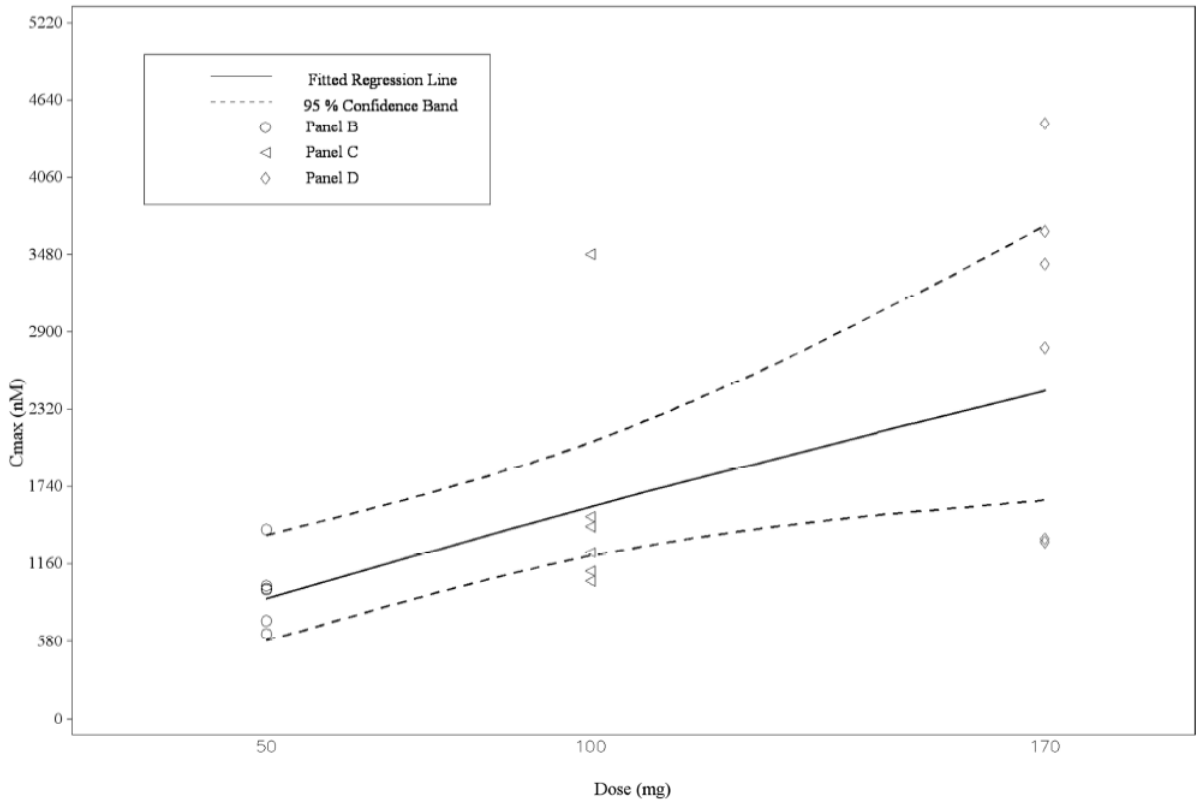
図 2.7.2-5. 若年健康被験者にアトゲパント（[redacted] 製剤，50–170 mg）を空腹時に 10 日間反復経口投与したときのアトゲパントの $AUC_{0\text{-}24h}$ における用量比例性の評価（MK-8031 P002 試験［パート II］）



N 6

Source: MK 8031 P002 CSR, Figure 11 6

図 2.7.2-6. 若年健康被験者にアトゲパント（[redacted] 製剤，50–170 mg）を空腹時に 10 日間反復経口投与したときのアトゲパントの C_{max} における用量比例性の評価（MK-8031 P002 試験［パート II］）



N 6
Source: MK 8031 P002 CSR, Figure 11 7

表 2.7.2-11. 若年健康被験者にアトゲパント（[redacted] 製剤，50–170 mg）を空腹時に 10 日間反復経口投与したときのアトゲパントの用量比例性の評価（MK-8031 P002 試験［パート II］）

Pharmacokinetic Parameter	Dose Range	Slope Estimate (95% CI)	Predicted Fold Change (95% CI)	Expected Fold Change with Perfect Dose Proportionality
$AUC_{0\text{-}24hr}$	50 170 mg	1.12 (0.75, 1.50)	3.95 (2.49, 6.26)	3.4
C_{max}	50 170 mg	0.82 (0.41, 1.24)	2.74 (1.65, 4.55)	3.4

N 6
Source: MK 8031 P002 CSR, Table 11 4

以上まとめると，若年健康男性被験者にアトゲパント 40–200 mg を単回経口投与及び 50–170 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき，忍容性は概ね良好であった。アトゲパントを [redacted]

製剤で空腹時に経口投与したとき，アトゲパントは速やかに吸収され，単回投与したときの T_{max}（中央値）は 1.00–1.50 時間であり，反復投与したときの Day 10 の T_{max}（中央値）は 1.25–1.75 時間であった。また，アトゲパントの見かけの終末相 $t_{1/2}$（幾何平均値）は，単回投与したときで 8.98–11.31 時間，反復投与したときの Day 10 で 9.02–13.44 時間であった（MK-8031 P002 試験 CSR, Table 3 及び Table 4）。蓄積はわずかであり，2 日間の投与の後に定常状態に達した。高脂肪朝食後にアトゲパントを投与したとき，アトゲパントの C_{max} は 22%低下したものの，$AUC_{0\text{-}inf}$ 又は C_{2h} に対し影響はほとんど認められなかった。T_{max} の中央値は空腹時投与で 1.00 時間，食後投与で 1.25 時間であった。アトゲパントを [redacted] 製剤で 50–170 mg の用量で 1 日 1 回 10 日間反復投与したとき，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は用量に比例して増加した。

2.7.2.2.2.3 反復投与試験

2.7.2.2.2.3.1 MK-8031 P004 試験

MK-8031 P004 試験は，健康男女被験者（計 34 例，実薬 23 例，プラセボ 11 例）を対象に，アトゲパント 170 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間経口投与したときの安全性及び忍容性を評価するための無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単一施設試験であった。最終投与から 2 ヵ月間追跡調査した。

アトゲパント 170 mg を 1 日 1 回 28 日間投与したときのアトゲパントの PK パラメータを表 2.7.2-12 に示す。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は Day 1 と Day 28 で類似していたが，Day 28 の C_{24h} は Day 1 と比較して 75%高かった。アトゲパントの血漿中濃度　時間プロファイルを図 2.7.2-7 に示す。

表 2.7.2-12. 健康被験者にアトゲパント 170 mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計的な比較（MK-8031 P004 試験）

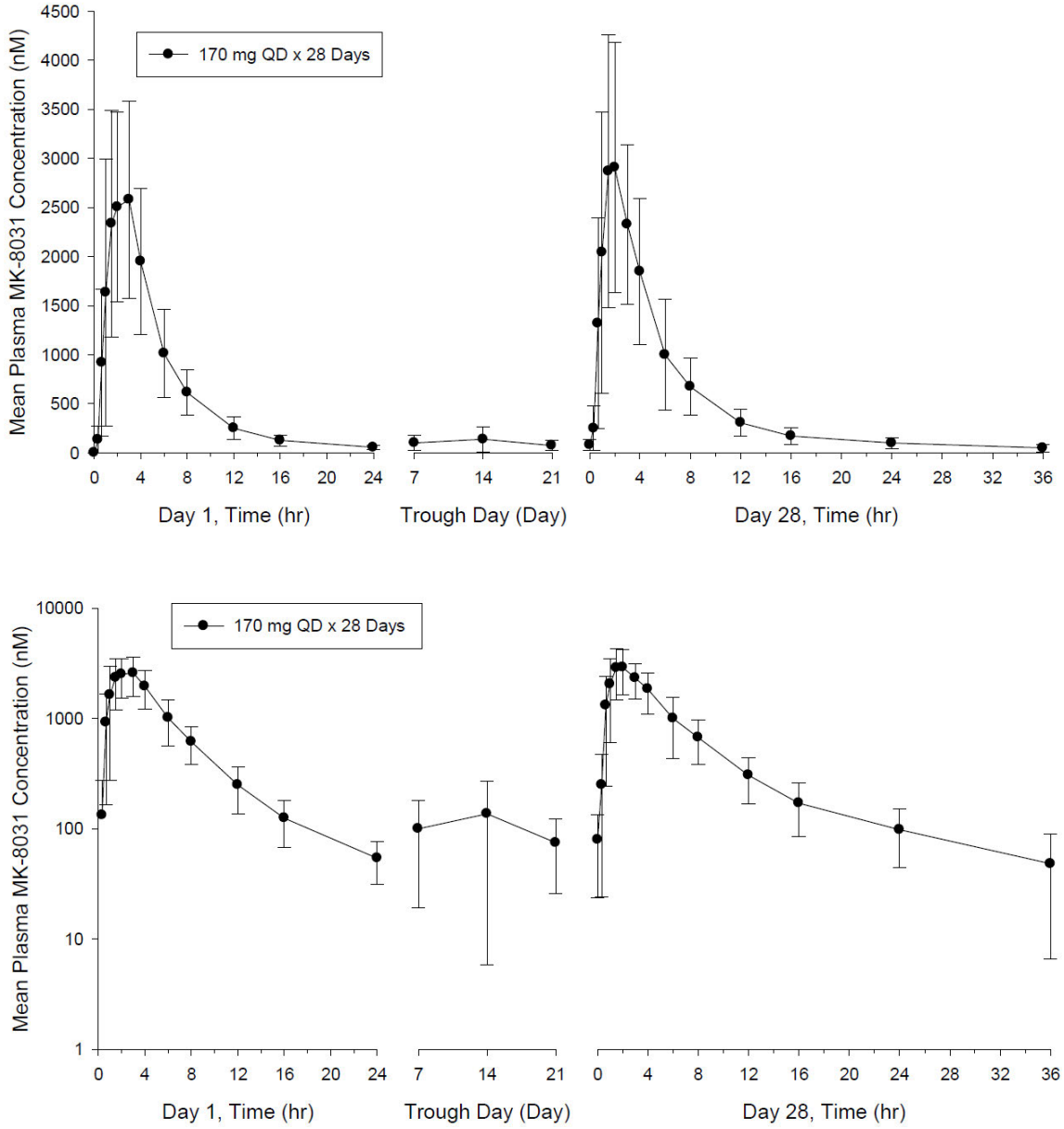
Pharmacokinetic Parameters	Day 1			Day 28			Day 28/Day 1		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	GMR	90% CI	rMSE[a]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng*h/mL)	23	9052.5	2758.0	18	9897.4	4037.4	1.05	(0.88, 1.26)	0.20
C_{max} (ng/mL)	23	1967.4	627.6	18	1943.3	784.6	0.98	(0.78, 1.22)	0.26
C_{24hr} (ng/mL)	23	32.6	13.6	18	59.0	32.1	1.75	(1.37, 2.24)	0.27
T_{max} (h)[b]	23	2.02	(1.00 6.00)	18	1.52	(0.67 4.20)	NC	NC	NC
Apparent terminal $t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	18	10.6	4.05	NC	NC	NC

a. Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effect model. When multiplied by 100, approximates the within subject % CV on the raw scale.

b. Median (range) reported for T_{max}

Source: MK 8031 P004 CSR, Table 11 1

図 2.7.2-7. 健康被験者にアトゲパント 170 mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，MK-8031 P004 試験）



Top panel linear; bottom panel log linear
Source: MK 8031 P004 CSR, Figure 11 1

以上まとめると，アトゲパント 170 mg を 1 日 1 回 28 日間反復投与したときの忍容性は良好であり，臨床症状及び臨床検査値に関する有害事象の評価から，臨床試験の継続は可能であった。

2.7.2.2.2.4 マスバランス試験

2.7.2.2.2.4.1 CGP-PK-03 試験

本試験は，19 歳以上 55 歳以下の健康男性被験者 6 例を対象とした単一施設，非盲検，単回投与試験であった。本試験の目的は，（1）^{14}C–アトゲパント 50 mg（約 200 µCi）を単回経口投与したときの ^{14}C–アトゲパントの消失経路及びマスバランスを検討する，（2）アトゲパント，特定された主要代謝物（定量された場合）及び総放射能の血漿中濃度　時間プロファイルを評価する，並びに，（3）^{14}C–アトゲパントの代謝を評価し，生体試料中の主要代謝物を特定することであった。血液，尿及び便検体を採取した。

主要な PK の結果を表 2.7.2-13 及び表 2.7.2-14 に示す。

表 2.7.2-13. 健康男性被験者にアトゲパント 50 mg（約 200 µCi）を単回経口投与したときのアトゲパント及び総放射能の PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-03 試験）

PK Parameter	Atogepant	Total Radioactivity	Ratio of Atogepant/Total Radioactivity
C_{max} (ng/mL or ng Eq/mL)	367.33 (189.44)	349.31 (82.6)	1.00 (0.29)
T_{max} (h)[a]	1 (0.98　2.98)	1.5 (1　2.98)	NC
AUC_{0-t} (ng.h/mL or h*ng Eq/mL)	2176.33 (959.97)	2711.72 (758.86)	0.78 (0.17)
AUC_{0-inf} (ng.h/mL or h*ng Eq/mL)	2222.97 (965.55)	2967.43 (779.02)	0.73 (0.17)
$t_{1/2}$ (h)	18.46 (11.88)	11.64 (6.84)	NC
% dose excreted in urine	4.84 (1.63)	7.86 (1.83)	0.61 (0.11)

a. Median (range)

Source: CGP PK 03 CSR, Table 11 1

表 2.7.2-14. 健康男性被験者にアトゲパント 50 mg（約 200 µCi）を単回経口投与したときの尿中及び糞中放射能回収率の算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-03 試験）

Percent of Dose		
Urine	**Feces**	**Total**
7.86 ± 1.83	80.64 ± 3.35	88.50 ± 2.40

Source: CGP PK 03 CSR, Table 11 2

健康男性被験者に ^{14}C–アトゲパント 50 mg（約 200 µCi）を単回経口投与したとき，アトゲパント及び総放射能の T_{max} の中央値はそれぞれ，投与後 1 時間及び 1.5 時間であり，終末相 $t_{1/2}$ の平均値（標準偏差）はそれぞれ，18.46 ± 11.88 時間及び 11.64 ± 6.84 時間であった。総放射能曝露量の約 75%はアトゲパントに由来した。投与量の約 5%が未変化体（アトゲパント）として尿中に回収された。尿中で投与量の 1%を超える放射能ピークが検出されたのはアトゲパントのみであった。糞中に投与量の 42%が未変化体として回収され，これは未吸収薬物，胆汁排泄，腸管分泌又はこれらの

複合的要因に由来する。糞中に 11 種類以上の代謝物が検出されたが，いずれも投与した放射能の 10%未満であった。投与した ^{14}C–アトゲパントの放射能の約 8%及び 81%がそれぞれ尿中及び糞中から回収された。尿中及び糞中の放射能の平均総回収率は約 89%であった。この結果からアトゲパントは主に糞中に排泄されることが示唆された。血漿中で検出された放射能ピークは，アトゲパント及び代謝物 M23（アトゲパントの二酸化メチル化グルクロン酸抱合体）の 2 つのみであった。代謝物 M23 は血漿中放射能曝露量（AUC）の約 15%で，長時間残存する代謝物ではなかった。なお，代謝物 M23 はアシルグルクロン酸抱合体ではなかった。

2.7.2.2.2.5 授乳試験

2.7.2.2.2.5.1 M22-394 試験

本試験は，授乳中の健康成人女性被験者を対象とした第 I 相，多施設共同，非盲検，2 群試験（Arm 1：ubrogepant 100 mg［2 × 50 mg 錠］；Arm 2：アトゲパント 60 mg［1 × 60 mg 錠］，単回経口投与，各群 12 例）であった。30 日間以上の休薬期間を設けた場合，両群に参加することが可能であり，9 例の被験者が両群に参加した。

アトゲパントを単回経口投与したときの血漿中及び乳汁中 PK パラメータを表 2.7.2-15 に示す。

表 2.7.2-15. 健康成人女性被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときの血漿中及び乳汁中 PK パラメータの平均値（標準偏差）（Arm 2，M22-394 試験）

PK Parameter (Unit)	Arm 2: Atogepant 60 mg (N = 12)
	Plasma
C_{max} (ng/mL)	779 (344)
T_{max}[a] (h)	2.0 (1.0　3.0)
$t_{1/2}$[b] (h)	4.69 (0.959)
AUC_t (ng•h/mL)	3200 (1060)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	3270 (1080)
	Breast Milk
C_{max} (ng/mL)	57.0 (23.3)
T_{max}[a] (h)	1.0 (1.0　3.1)
AUC_t (ng•h/mL)	230 (90.4)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	238 (91.8)
Percent of Drug Recovered in Breast Milk (%)	0.0151 (0.00559)
Milk:Plasma Ratio[c]	0.0755 (0.0217)
Relative Infant Dose (RID)[d] (%)	0.188 (0.0746)

a. Median (minimum　maximum).
b. Harmonic mean (pseudo standard deviation).
c. Milk:plasma ratio calculated as the ratio of the AUC_{inf} of human breast milk to the AUC_{inf} of human plasma.

d. RID calculated as (weight normalized infant dose)/(weight normalized maternal dose) × 100.
Source: M22 394, Table 4

アトゲパントの乳汁/血漿中濃度比の平均値は 0.0755 であった。アトゲパントの乳汁中への累積移行量及び算出された乳児相対摂取量（［体重で標準化した乳児摂取量］/［体重で標準化した授乳婦薬物摂取量］× 100，以下「RID」）は低かった。アトゲパントの乳汁中濃度は投与後 16–24 時間でほとんど検出されず，投与後 24 時間までの乳汁中排泄量は非常に少なかったことから，アトゲパントを投与後の授乳婦から授乳された乳児が，乳汁を介して薬理学的活性を示す量のアトゲパントを摂取する可能性は低い。乳汁中のアトゲパントの C_{max} 及び AUC は血漿中と比べ顕著に低かった。

以上まとめると，乳汁中のアトゲパントの C_{max} 及び AUC は血漿中と比べ顕著に低く，アトゲパントの乳汁/血漿中濃度比の平均値は 0.0755 であった。アトゲパントの乳汁中への累積移行量は 0.02%未満であり，算出された RID は 0.2%未満であった。

2.7.2.2.3 患者における薬物動態

2.7.2.2.3.1 CGP-MD-01 試験

本試験は，男性及び女性の反復性片頭痛患者を対象とした多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であった。被験者を以下の 6 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた（2:1:2:1:2:1）：プラセボ，アトゲパント 1 日 1 回 10 mg，1 日 1 回 30 mg，1 日 2 回 30 mg，1 日 1 回 60 mg 又は 1 日 2 回 60 mg。本試験では，安全性，忍容性及び用量反応関係を評価し，反復性片頭痛の予防におけるアトゲパントの有効性についてプラセボに対する優越性を検討した。アトゲパント濃度評価のため乾燥血液検体を採取し，母集団曝露　反応解析を実施した（CGP-MS-02，2.7.2.3.1 項）。

2.7.2.2.3.2 3101-301-002 試験

本試験は，男性及び女性の反復性片頭痛患者を対象とした多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であった。被験者をプラセボ，アトゲパント 1 日 1 回 10 mg，アトゲパント 1 日 1 回 30 mg，アトゲパント 1 日 1 回 60 mg の 4 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた（1:1:1:1）。本試験では，安全性及び忍容性を評価し，反復性片頭痛の予防におけるアトゲパントの有効性についてプラセボに対する優越性を検討した。PK 検体を採取して，アトゲパントの血漿中濃度評価及び曝露　反応解析を実施した（CGP-MS-03，2.7.2.3.2 項）。

2.7.2.2.3.3 3101-303-002 試験

本試験は，男性及び女性の慢性片頭痛患者を対象とした多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であった。被験者をプラセボ，アトゲパント 1 日 1 回 60 mg 又はアトゲパント 1 日 2 回 30 mg の 3 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた（1:1:1）。本試験では，安全性及び忍容性を評価し，慢性片頭痛の予防におけるアトゲパントの有効性についてプラセボに対す

る優越性を検討した。PK 検体を採取して，アトゲパントの血漿中濃度評価及び曝露　反応解析を実施した（3101-S02-000，2.7.2.3.3 項）。

2.7.2.2.3.4　3101-304-002 試験

本試験は，過去に 2-4 種類の片頭痛予防薬で効果不十分であった反復性片頭痛患者を対象とした多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であった。被験者をプラセボ又はアトゲパント 1 日 1 回 60 mg の 2 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた（1:1）。本試験では，片頭痛予防を目的としたアトゲパント 1 日 1 回 60 mg 経口投与の有効性，安全性及び忍容性を評価した。PK 検体を採取して，アトゲパントの血漿中濃度評価及び曝露　反応解析を実施した（3101-S03-000，2.7.2.3.4 項）。

2.7.2.2.3.5　M22-056 試験

本試験は，日本人の反復性片頭痛患者を対象とした多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であった。被験者をプラセボ，アトゲパント 1 日 1 回 10 mg，30 mg 又は 60 mg の 4 つの投与群のいずかに無作為に割り付けた（1:1:1:1）。本試験では，日本人の反復性片頭痛患者を対象として片頭痛予防を目的としたアトゲパントの有効性，安全性及び忍容性を評価し，プラセボに対する優越性を検討した。PK 検体を採取して，アトゲパントの血漿中濃度評価及び曝露　反応解析を実施した（R&D/24/1436，2.7.2.3.6 項）。

2.7.2.2.4　内因性要因の評価

2.7.2.2.4.1　年齢及び性別

2.7.2.2.4.1.1　MK-8031 P003 試験

本試験は，健康高齢男女被験者を対象とした二重盲検，無作為化，プラセボ対照，並行群間，単回投与試験であった。健康高齢女性被験者 8 例（実薬 6 例及びプラセボ 2 例）及び健康高齢男性被験者 8 例（実薬 6 例及びプラセボ 2 例）の 2 つのパネルで，アトゲパント 40 mg 又はプラセボのいずれかに単回経口投与した。本試験では，健康高齢男女被験者にアトゲパントを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価し，健康高齢男女被験者にアトゲパントを空腹時に投与したときの血漿中 PK データを取得し，若年健康被験者（ヒストリカルデータ）と比較した。

本単回投与試験の結果から，$AUC_{0\text{-}inf}$ で事前に規定した 90%信頼区間（以下「CI」）（0.50，2.00）の範囲内ではなかったものの，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} に基づく高齢男女間の血漿中 PK において臨床的に意義のある差は示唆されなかった（表 2.7.2-16 及び図 2.7.2-8）。アトゲパント 40 mg を単回投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ は，高齢男性よりも高齢女性で 10%高く（幾何平均比［以下「GMR」］［90% CI］は 1.10［0.59，2.05］），C_{max} は高齢男性よりも高齢女性で 38%高かった（GMR［90% CI］は 1.38［0.73，2.60］）。T_{max} の中央値は，高齢男性（2.00 時間）よりも高齢女性（1.26 時間）で早か

った。健康高齢女性被験者及び男性被験者におけるアトゲパントの見かけの終末相 $t_{1/2}$ は，それぞれ 9.97 時間及び 8.31 時間であった。

年齢間の比較（高齢男性 vs 若年男性［ヒストリカルデータ］）を行った。若年男性と比較して高齢男性で曝露量がわずかに増加する可能性が示されたが，臨床的な意義はないと考えられた。血漿中アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.39（1.08，1.78）及び 0.91（0.67，1.25）であった（表 2.7.2-17）。高齢男性及び若年男性の T_{max} の中央値は，それぞれ 2.00 及び 1.00 時間であった。高齢男性及び若年男性におけるアトゲパントの見かけの終末相 $t_{1/2}$ は，それぞれ 8.31 及び 11.3 時間であった。なお，高齢女性と高齢男性の $AUC_{0\text{-}inf}$ における GMR の 90% CI が事前に規定した（0.50，2.00）の範囲内でなかったことから，年齢間の比較は MK-8031 P003 試験の高齢男性と MK-8031 P002 試験の若年男性との比較に限定した。

表 2.7.2-16. 健康高齢男女被験者にアトゲパント 40 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計比較（MK-8031 P003 試験）

Pharmacokinetic Parameter	Elderly Females N	Elderly Females Arithmetic Mean (SD)	Elderly Males N	Elderly Males Arithmetic Mean (SD)	(Elderly Females / Elderly Males) GMR	90% CI	rMSE[a]	P-value
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	6	3246.8 (1967.4)	6	2456.2 (694.0)	1.10	(0.59, 2.05)	0.60	0.796
C_{max} (ng/mL)	6	736.3 (396.5)	6	457.5 (131.6)	1.38	(0.73, 2.60)	0.60	0.375
T_{max} (h)[b]	6	1.26 (0.67 2.00)	6	2.00 (1.00 4.00)	NC	NC	NC	NC
Apparent terminal $t_{1/2}$ (h)	6	9.97 (5.07)	6	8.31 (3.74)	NC	NC	NC	NC

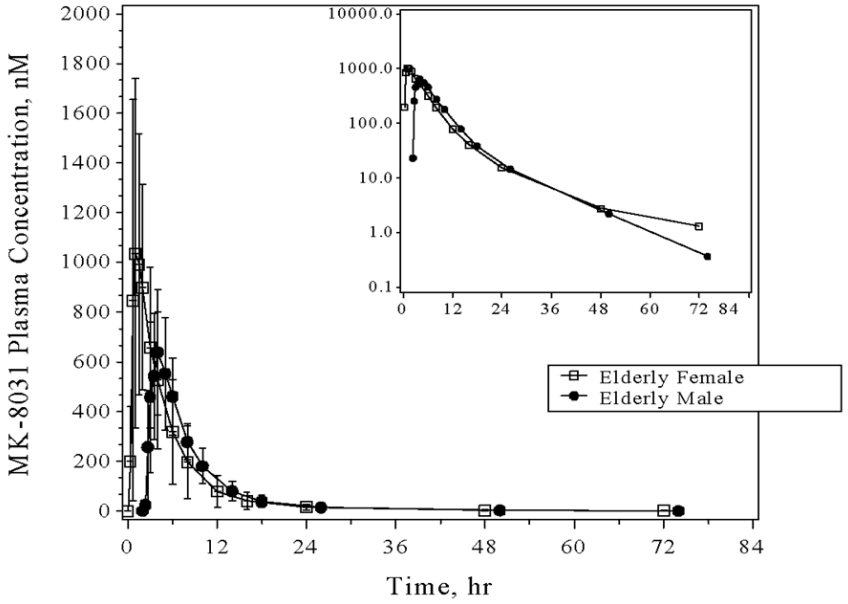
P value: P value for the comparison elderly females vs. elderly males.

a. rMSE: Square root of the residual variance component from the ANOVA model. rMSE *100% approximates the between subject percent coefficient of variation (%CV) on the raw scale.

b. Median (range)

Source: MK 8031 P003 CSR, Table 11 1, Table 11 3

図 2.7.2-8. 健康高齢男女被験者にアトゲパント 40 mg を単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，MK-8031 P003 試験）



N 6 elderly males; N 6 elderly females

Note: Data points for elderly females are shifted on the x axis for ease of reading.

Inset Semi Log Scale

Source: MK 8031 P003 CSR, Figure 11 1

表 2.7.2-17. 高齢健康男性被験者及び若年健康男性被験者（ヒストリカルデータ，MK-8031 P002 試験，40 mg 投与）にアトゲパント 40 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計比較

Pharmacokinetic Parameter	Elderly Males N	Elderly Males Arithmetic Mean (SD)	Young Males N	Young Males Arithmetic Mean (SD)	Elderly Males/ Young Males GMR	90% CI	rMSE[a]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	6	2456.2 (694.0)	6	1750.2 (379.0)	1.39	(1.08, 1.78)	0.24
C_{max} (ng/mL)	6	457.5 (131.6)	6	494.9 (117.7)	0.91	(0.67, 1.25)	0.30
T_{max}[b] (h)	6	2.00 (1.00 4.00)	6	1.00 (0.70 1.50)	NC	NC	NC
Apparent terminal $t_{1/2}$ (h)	6	8.31 (3.74)	6	11.3 (3.19)	NC	NC	NC

a. rMSE: Square root of the residual variance component from the ANOVA model. rMSE*100% approximates the between subject %CV on the raw scale.

b. Median (range)

Source: MK 8031 P003 CSR, Table 11 2

以上まとめると，アトゲパント 40 mg を単回経口投与したとき，高齢女性及び高齢男性での $AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR（90% CI）（高齢女性/高齢男性）は 1.10（0.59，2.05）であり，90% CI が事前に規定した範囲内（0.5，2.00）でなかったため，同程度という副次的仮説は支持されなかったものの，高齢男性及び女性被験者におけるアトゲパントの PK プロファイルに臨床的に意義がある差はないと考えられる。また，高齢男性及び若年男性での $AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR（90% CI）（高齢男性/若年男性）は 1.39（1.08，1.78）であり，若年男性と比べ高齢男性で曝露量はわずかに増加したものの臨床的に意義のあるものではないと考えられ，さらに，90% CI は事前に規定した範囲内（0.50，2.00）であることから，高齢男性及び若年男性に単回投与したときのアトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ は類似しているという副次的仮説が支持された。

健康高齢男女被験者にアトゲパントを単回経口投与したとき，安全であり，忍容性は良好であった。

2.7.2.2.4.2 人種

2.7.2.2.4.2.1 3101-101-002 試験

本試験は，日本人及び白人健康被験者を対象とした，日本人コホート 4 群（1 日 1 回 10 mg，1 日 1 回 30 mg，1 日 1 回 60 mg，及び 1 日 2 回 60 mg［1 日用量 120 mg］），並びに，白人コホート 1 群（1 日 2 回 60 mg［1 日用量 120 mg］）の 5 コホートからなる，単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，反復投与試験であった。各コホートの 8 例に実薬，2 例にプラセボが，Day 1，3–7 及び 8 に投与された（Day 1 及び 8 では，一晩絶食後に投与した）。本試験では，日本人健康被験者におけるアトゲパントの PK 及び用量比例性を評価し，日本人及び白人被験者におけるアトゲパントの PK 及び安全性の差を探索した。

日本人健康被験者にアトゲパント 10，30 又は 60 mg を空腹時に単回投与したときのアトゲパントの PK パラメータを表 2.7.2-18 に示す。アトゲパントは空腹時に投与後，速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 1–1.5 時間であった。日本人健康被験者にアトゲパントを単回投与したときの C_{max} 及び AUC の平均値は，10–60 mg で用量に伴い増加した。$t_{1/2}$ の平均値は，10 mg 単回投与時で約 3 時間，30 又は 60 mg 単回投与時で約 4.5 時間であった。

表 2.7.2-18. 日本人健康被験者にアトゲパントを単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（Day 1，3101-101-002 試験）

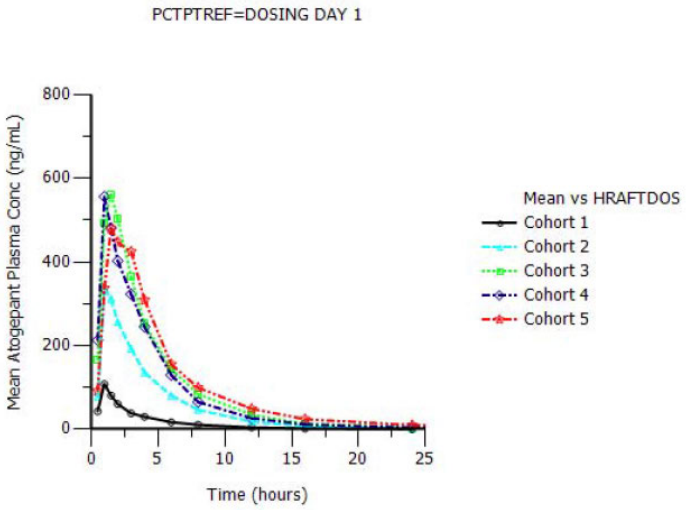
PK Parameter	Cohort 1, 10 mg (n = 8)	Cohort 2, 30 mg (n = 8)	Cohort 3, 60 mg (n = 8)
C_{max} (ng/mL)	109.38 (12.51)	355.02 (171.47)	665.58 (182.73)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	320.20 (51.68)	1343.04 (517.06)	2471.58 (864.94)
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	328.07 (53.29)	1354.24 (518.88)	2480.34 (866.37)
T_{max} (h)[a]	1.00 (1.00 1.50)	1.00 (1.00 3.00)	1.50 (1.00 3.00)
λ_z (1/h)	0.24 (0.03)	0.20 (0.07)	0.18 (0.06)
$t_{1/2}$ (h)	2.97 (0.33)	4.49 (3.42)	4.43 (1.84)
CL_{ss}/F (L/h)	31.18 (4.92)	25.57 (10.96)	27.65 (12.29)
V_z/F (L)	133.06 (24.11)	148.23 (78.89)	165.48 (67.15)

a. Median (range)

Source: 3101 101 002 CSR, Table 11 1

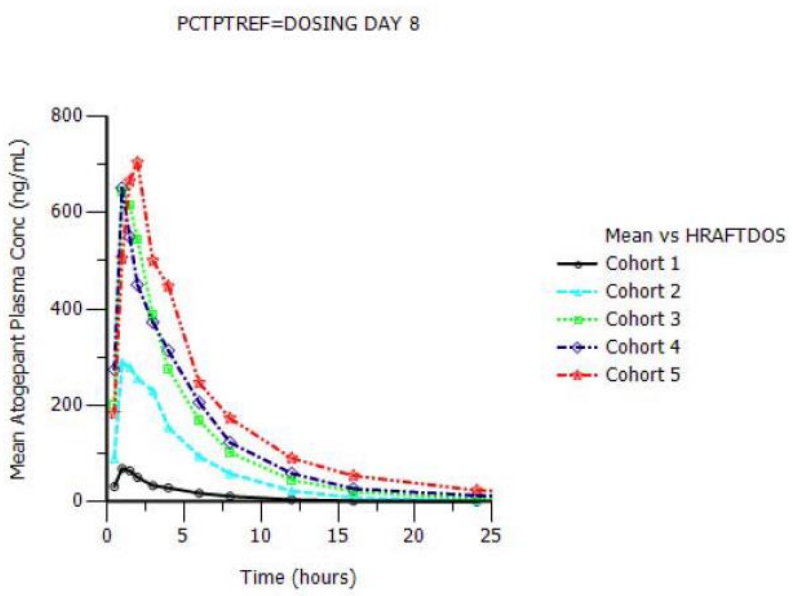
日本人健康男女被験者にアトゲパントを 10 mg（コホート 1，Day 1），30 mg（コホート 2，Day 1），60 mg（コホート 3，Day 1 及びコホート 4，Day 1）を空腹時に単回経口投与，並びに，白人健康男女被験者にアトゲパント 60 mg（コホート 5，Day 1）を空腹時に単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度推移の平均値を図 2.7.2-9 に示す。また，コホート 1–5 で反復投与したときの Day 8 での平均血漿中アトゲパント濃度推移を図 2.7.2-10 に示す。

図 2.7.2-9. 日本人及び白人健康被験者にアトゲパントを単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値，3101-101-002 試験）



Source: 3101 101 002 CSR, Figure 14.2.1 1

図 2.7.2-10. 日本人及び白人健康被験者にアトゲパントを 1 日 1 回又は 1 日 2 回反復経口投与したときの Day 8 での血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値，3101-101-002 試験）



Source: 3101 101 002 CSR, Figure 14.2.1 2

日本人健康被験者にアトゲパント 10，30 又は 60 mg を 1 日 1 回反復投与したときのアトゲパントの PK パラメータを表 2.7.2-19 に示す。1 日 1 回反復投与したときのアトゲパントは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は約 1 時間であった。日本人健康被験者において，アトゲパントの定常状態での C_{max} 及び AUC の平均値は，10–60 mg の用量範囲で用量に伴って増加した。アトゲパントの $t_{1/2}$ の平均値は，10 mg 反復投与時では約 3 時間，30 mg 反復投与時では約 3.8 時間及び 60 mg 反復投与時では約 5.8 時間であった。日本人健康被験者にアトゲパントを 1 日 1 回投与したとき，アトゲパントの蓄積は認められなかった（表 2.7.2-20）

表 2.7.2-19. 日本人健康被験者にアトゲパントを Day 3–8 まで 1 日 1 回反復経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（Day 8，3101-101-002 試験）

PK Parameter	Cohort 1, 10 mg (n = 8)	Cohort 2, 30 mg (n = 7)	Cohort 3, 60 mg (n = 7)
C_{max} (ng/mL)	76.31 (23.07)	348.99 (76.17)	744.30 (207.79)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	284.89 (59.69)	1483.72 (278.46)	2914.98 (912.30)
AUC_{0-24h} (ng.h/mL)	290.72 (59.73)	1467.02 (261.86)	2855.69 (881.31)
T_{max} (h)[a]	1.25 (1.00 2.00)	1.00 (1.00 3.00)	1.00 (1.00 2.00)
λ_z (1/h)	0.23 (0.04)	0.19 (0.05)	0.14 (0.05)
$t_{1/2}$ (h)	3.04 (0.54)	3.82 (1.15)	5.77 (3.09)
CL_{ss}/F (L/h)	35.47 (6.01)	20.98 (3.51)	23.36 (9.30)
V_z/F (L)	153.31 (31.50)	109.76 (22.35)	180.05 (97.18)

a. Median (range)

Source: 3101 101 002 CSR, Table 11 2

表 2.7.2-20. 日本人及び白人健康被験者におけるアトゲパントの蓄積比（Day 8/Day 1）の算術平均値（標準偏差）（3101-101-002 試験）

Ethnic Group	Dose Group	C_{max}	AUC
Japanese	10 mg QD	0.70 (0.20)	0.90 (0.18)
	30 mg QD	0.95 (0.27)	1.07 (0.23)
	60 mg QD	1.08 (0.28)	1.08 (0.18)
	60 mg BID	1.01 (0.37)	1.24 (0.56)
Caucasian	60 mg BID	1.44 (0.73)	1.63 (1.30)

Source: 3101 101 002 CSR, Table 11 7

コホート 1，2 及び 3 での Day 1 の投与後の C_{max} 及び AUC_{0-inf}，並びに，Day 8 の投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24h}（1 日 1 回投与レジメン）から，日本人被験者における用量比例性を評価した。コホート 2 vs コホート 1 及びコホート 2 vs コホート 3 での，C_{max}/用量及び AUC/用量の最小二乗 GMR 並びに対応する 90% CI を表 2.7.2-21 に示す。Day 1 及び 8 での PK パラメータは個別に解析した。用量で標準化した C_{max} 及び AUC を用量間で比較した結果，検討した用量範囲内で曝露量の増加はおおむね用量に比例して増加することが示された。ただし，症例数が少なく，ばらつきが中程度あることから，結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.2-21. 用量で標準化したアトゲパントの PK パラメータを用いた用量比例性の評価（3101-101-002 試験）

Comparison	Day	PK Parameter	LSGM (Reference)	LSGM (Test)	% GMR (Test/Reference)	90% CI
Cohort 2 (Reference) versus Cohort 1 (Test)	1	C_{max}/Dose	10.32	10.87	105.36	74.26 149.49
		AUC_{0-inf}/Dose	42.13	32.43	76.98	57.52 103.04
	8	C_{max}/Dose	11.39	7.29	63.99	48.78 83.94
		AUC_{0-24h}/ Dose	48.24	28.64	59.36	47.56 74.09
Cohort 2 (Reference) versus Cohort 3 (Test)	1	C_{max}/Dose	10.32	10.66	103.28	72.79 146.53
		AUC_{0-inf}/ Dose	42.13	38.88	92.28	68.95 123.52
	8	C_{max}/Dose	11.39	11.90	104.50	78.96 138.31
		AUC_{0-24h}/ Dose	48.24	45.34	93.99	74.76 118.16

Source: 3101 101 002 CSR, Table 11 5

アトゲパントの PK に対する人種の影響を検討するため，コホートを固定効果とした固定効果モデルを用いて，日本人及び白人被験者での PK パラメータを比較した（コホート 4 vs コホート 5：Day 1 での投与後の C_{max} 及び AUC_{0-inf}，並びに，Day 8 での投与後の C_{max} 及び AUC_{0-12h}）。コホート 4 vs コホート 5 の C_{max} 及び AUC の最小二乗 GMR 及びその 90% CI を表 2.7.2-22 に示す。アトゲパント 60 mg を単回投与したとき，白人被験者と比べ日本人被験者でのアトゲパントの平均 C_{max} は約 11%高く，AUC_{0-inf} は約 15%低かった。また，アトゲパント 60 mg を 1 日 2 回反復投与したとき，白人被験者と比べ日本人被験者でのアトゲパントの平均 C_{max} は約 22%低く，AUC_{0-12h} は約 29%低かった。1 日 2 回反復投与したときのアトゲパントの蓄積比は，日本人被験者と比べ白人被験者で高かったが，これは白人 1 例で 3–4 倍の蓄積比が認められたことが影響している可能性がある。高い蓄積比が認められた被験者を除外した場合，日本人及び白人被験者におけるアトゲパントの平均蓄積比は類似していた（平均蓄積比：日本人被験者での C_{max} 及び AUC でそれぞれ 1.01 及び 1.24，白人被験者での C_{max} 及び AUC でそれぞれ 1.18 及び 1.18）。

表 2.7.2-22. 日本人及び白人健康被験者でのアトゲパントの PK パラメータの比較（3101-101-002 試験）

Day	PK Parameter	LSGM (Caucasians, Reference)	LSGM (Japanese, Test)	% GMR (Test/ Reference)	90% CI
1	C_{max} (ng/mL)	521.45	580.97	111.41	74.97 165.57
	AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	2544.74	2165.36	85.09	61.76 117.25
8	C_{max} (ng/mL)	694.86	542.42	78.06	44.25 137.70
	AUC_{0-12h} (ng.h/mL)	3000.75	2130.07	70.98	35.73 141.02

Source: 3101 101 002 CSR, Table 11 6

アトゲパントの累積尿中排泄量及び腎クリアランスを表 2.7.2-23 に要約した。日本人被験者に異なる用量でアトゲパントを経口投与したときのアトゲパントの平均尿中排泄率（%投与量）は，単回投与後で 4.68%–5.78%，反復投与後で 4.57%–6.22%であった。白人被験者に 1 日 1 回アトゲパント 60 mg を経口投与したときの平均尿中排泄率（%投与量）は，単回投与後で 3.63%，反復投与後で 5.63%であった。また，日本人被験者におけるアトゲパントの平均腎クリアランスは，単回投与後で 19.7–24.6 mL/min，反復投与後で 18.3–26.3 mL/min であった。白人被験者におけるアトゲパントの平均腎クリアランスは，単回投与後で 15.3 mL/min，反復投与後で 14.5 mL/min であった。

表 2.7.2-23. 日本人及び白人健康被験者における Day 1 及び 8（Day 3–7 に 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与後）での尿中排泄量（%投与量）及び腎クリアランスの算術平均値（標準偏差）（3101-101-002 試験）

Ethnic Group	Dose Group	Day	% Dose Excreted in Urine	CL_R (mL/min)
Japanese	10 mg QD	Day 1	4.92 (2.71)	24.6 (12.4)
		Day 8	4.57 (1.92)	26.3 (12.6)
	30 mg QD	Day 1	5.78 (1.53)	23.3 (7.59)
		Day 8	6.22 (1.17)	21.0 (3.97)
	60 mg QD	Day 1	5.16 (3.27)	19.7 (9.76)
		Day 8	5.51 (2.39)	18.3 (8.30)
	60 mg BID	Day 1	4.68 (1.64)	22.1 (10.8)
		Day 8	5.99 (2.95)	23.7 (11.1)
Caucasian	60 mg BID	Day 1	3.63 (1.72)	15.3 (8.40)
		Day 8	5.63 (2.56)	14.5 (4.99)

Data shown are arithmetic mean (± standard deviation).
Source: 3101 101 002 CSR, Table 11 8

以上まとめると，日本人健康被験者におけるアトゲパントの曝露量は用量に伴い増加した。日本人健康被験者にアトゲパントを 1 日 1 回投与したとき，アトゲパントの蓄積は認められず，1 日 2 回投与したときのアトゲパントの蓄積は軽微であった（約 20%）。日本人健康被験者におけるアトゲパント定常状態での曝露量は白人被験者と比べわずかに低く，白人被験者と比べ C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 22%及び約 29%低かった。しかしながら，アトゲパントの曝露量におけるこのわずかな差は臨床的な意義はないと考えられる。

2.7.2.2.4.2.2 3101-104-002 試験

本試験は，中国人健康成人被験者を対象とした単一施設，非盲検，アトゲパント PK 試験であった。計 12 例の被験者が以下の投与を受けた。

- Intervention 1：Day 1 にアトゲパント 10 mg を単回投与
- Intervention 2：Day 8 にアトゲパント 30 mg を単回投与
- Intervention 3：Day 15 にアトゲパント 60 mg を単回投与

- Intervention 4：Day 18–24 にアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回投与

すべての被験者に，Day 1（Intervention 1），Day 8（Intervention 2）及び Day 15（Intervention 3）の朝の空腹時にアトゲパントを単回投与した。これらの単回投与の間には 7 日間の休薬期間を設けた。Day 18–23 では，朝食前 30 分以内にアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回投与した後，Day 24 の空腹時にアトゲパント 60 mg を投与した（Intervention 4）。Day 1，8，15 及び 24 での投与後 4 時間は絶食とした。

本試験では，中国人健康成人被験者におけるアトゲパントを単回投与時及び定常状態でのアトゲパントの PK，並びにアトゲパントの安全性及び忍容性プロファイルを評価した。

Intervention 1–3 での PK パラメータを表 2.7.2-24 に示す。また，Intervention 1–4 での平均血漿中アトゲパント濃度推移を図 2.7.2-11 に示す。

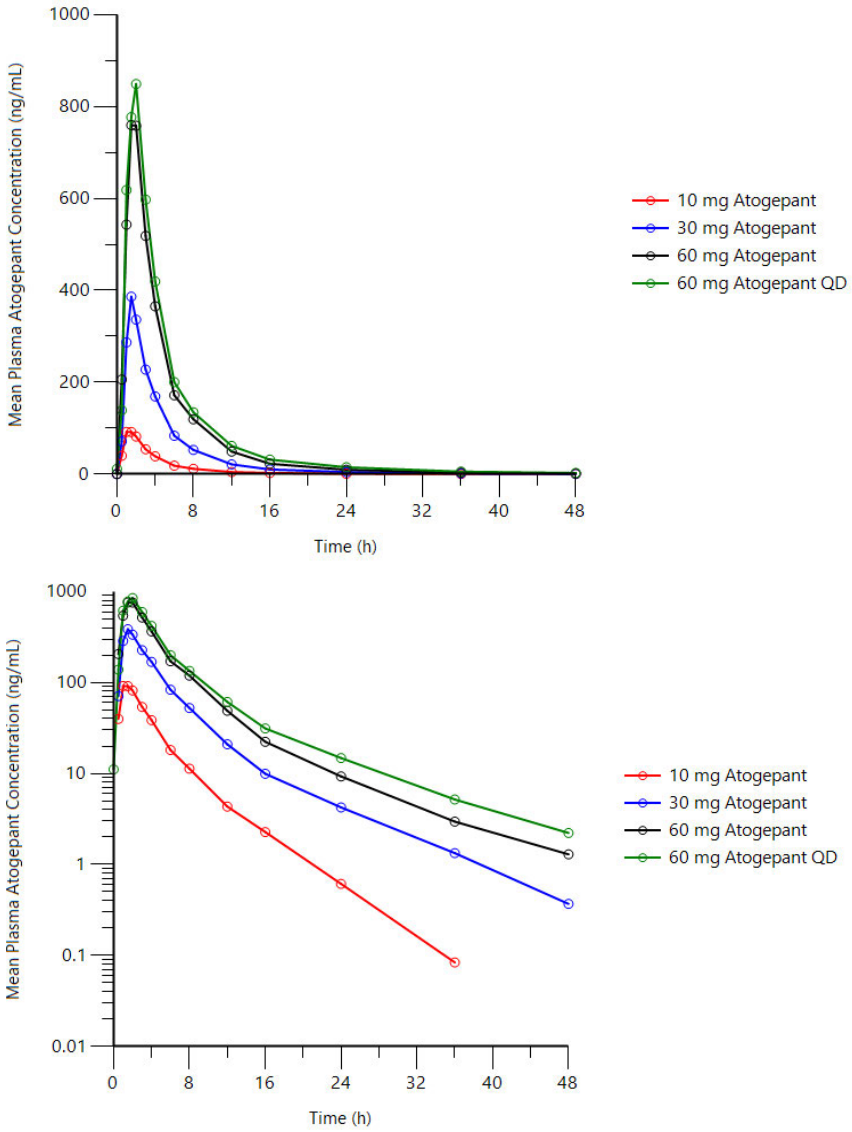
表 2.7.2-24. 中国人健康成人被験者にアトゲパントを単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの要約（10，30 及び 60 mg 錠剤，3101-104-002 試験）

	Mean (CV%) Value by Study Intervention		
PK Parameter (units)	**Intervention 1 Atogepant 10 mg Single dose (N=12)**	**Intervention 2 Atogepant 30 mg Single dose (N=12)**	**Intervention 3 Atogepant 60 mg Single dose (N=12)**
C_{max} (ng/mL)	117.64 (60.16)	444.89 (46.20)	905.66 (49.21)
T_{max} (h)[a]	1.00 (0.50–2.00)	1.50 (1.00–4.00)	1.75 (1.00–3.00)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	386.62 (52.74)	1624.42 (39.12)	3547.14 (42.95)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	394.54 (52.11)	1642.18 (38.74)	3574.48 (42.67)
λz (1/h)	0.19 (32.32)	0.11 (42.26)	0.09 (40.14)
$t_{1/2}$ (h)	4.23 (40.96)	7.73 (41.90)	8.35 (35.65)
CL/F (L/h)	31.31 (53.12)	20.77 (41.06)	20.43 (48.91)
Vz/F (L)	173.24 (48.48)	236.68 (71.02)	251.25 (72.32)

[a] The median (range) T_{max} value is provided.

Source: 3101 104 002 CSR, Table 11 1

図 2.7.2-11. 中国人健康成人男女被験者にアトゲパントを単回経口投与（10，30 及び 60 mg 錠剤）及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（60 mg 錠剤）したときの平均血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（線形及び片対数プロット，n=12，3101-104-002 試験）



Source: 3101 104 002 CSR, Figure 11 1

アトゲパント 60 mg を単回投与及び反復投与（定常状態）したときのアトゲパントの PK パラメータを表 2.7.2-25 に示す。単回投与時及び定常状態時での T_{max}，終末相消失速度定数（以下「λ_z」），$t_{1/2}$ 及び見かけのクリアランス（以下「CL/F」）は同程度であり，平均蓄積係数は 1.18 で，蓄積はわずかであった。

表 2.7.2-25. 中国人健康成人男女被験者にアトゲパント 60 mg（錠剤）を単回経口投与及び反復経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの要約（3101-104-002 試験）

	Mean (CV%) Value	
PK Parameter (units)	**Intervention 3 Atogepant 60 mg Single dose (N=12)**	**Intervention 4 Atogepant 60 mg Following 7 QD doses (N=12)**
C_{max} (ng/mL)	905.66 (49.21)	NA
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	NA	977.15 (49.96)
T_{max} (h)[a]	1.75 (1.00–3.00)	NA
$T_{max,ss}$ (h)[a]	NA	2.00 (1.00–3.00)
$C_{min,ss}$	NA	11.02 (48.80)
C_{trough}	NA	3.37 (41.13)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	3547.14 (42.95)	3927.93 (44.95)
λz (1/h)	0.09 (40.14)	NA
$\lambda_{z,ss}$ (1/h)	NA	0.09 (35.73)
C_{avg} (ng/mL)	NA	163.66 (44.95)
$t_{1/2}$ (h)	8.35 (35.65)	NA
$T_{1/2,ss}$ (h)	NA	8.53 (33.79)
CL/F (L/h)	20.43 (48.91)	NA
$CL/F_{,ss}$ (L/h)	NA	18.16 (43.28)
AI	NA	1.18 (10.62)

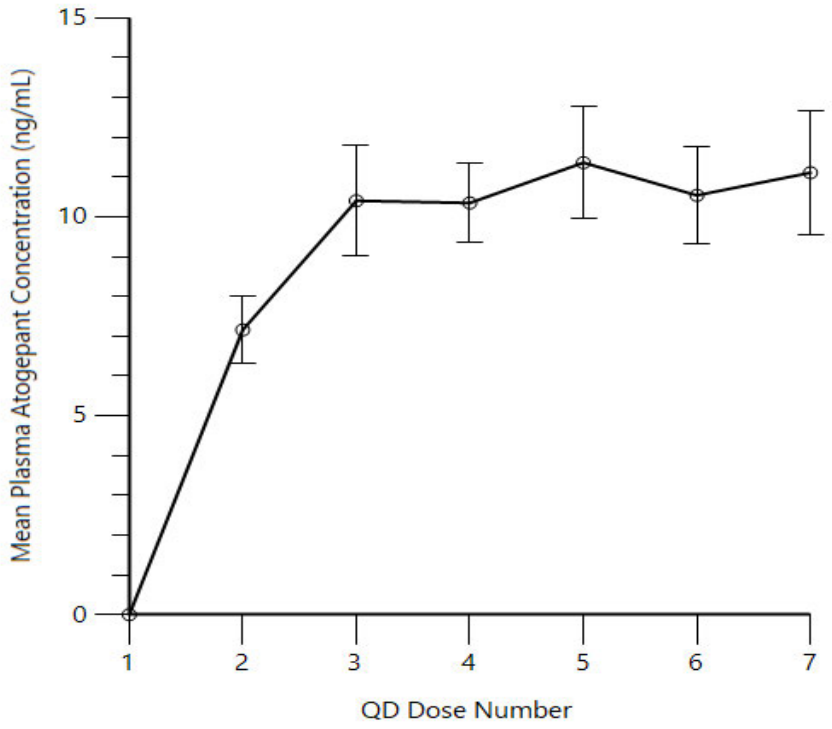
a. The median (range) value is reported for T_{max}

NA Not applicable

Source: 3101 104 002 CSR, Table 11 3, Table 11 4

アトゲパント 60 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血漿中アトゲパントのトラフ濃度　時間プロファイルから，Day 3 までに定常状態に達することが確認された（図 2.7.2-12）。

図 2.7.2-12. 中国人健康成人男女被験者にアトゲパント 60 mg（錠剤）を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中アトゲパントトラフ濃度－時間プロファイル（平均［標準誤差］，n=12，3101-104-002 試験）



Source: 3101 104 002 CSR, Figure 11 4

以上まとめると，中国人健康男女被験者にアトゲパント 10，30 及び 60 mg（錠剤）を単回投与，並びに，アトゲパント 60 mg（錠剤）を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき，アトゲパントは速やかに吸収された。アトゲパントを単回投与したとき，T_{max} の中央値は 1.00–1.75 時間であり，アトゲパントの PK は 10–60 mg の用量範囲でおおむね用量比例性を示した。アトゲパント 60 mg を 1 日 1 回投与したとき，3 回目の投与でおおむね定常状態に達し，平均蓄積係数は 1.18 であった。

2.7.2.2.4.3 肝機能障害

2.7.2.2.4.3.1 CGP-PK-01 試験

本試験は，肝機能障害を有する被験者 24 例（軽度 8 例，中等度 8 例，重度 8 例）及び肝機能正常被験者 8 例を対象とした多施設共同，非盲検，アトゲパント PK 試験であった。本試験では，肝機能障害を有する被験者及び肝機能正常被験者を対象として，アトゲパントを単回投与したときの PK，安全性及び忍容性プロファイルを評価した。Day 1 でアトゲパント 60 mg を単回投与し，事前に規定した時間に血液検体を採取し，PK を評価した。

肝機能障害を有する被験者及び肝機能正常被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータ及び血漿中アトゲパント濃度　時間プロファイルをそれぞれ，表 2.7.2-26 及び図 2.7.2-13 に示す。

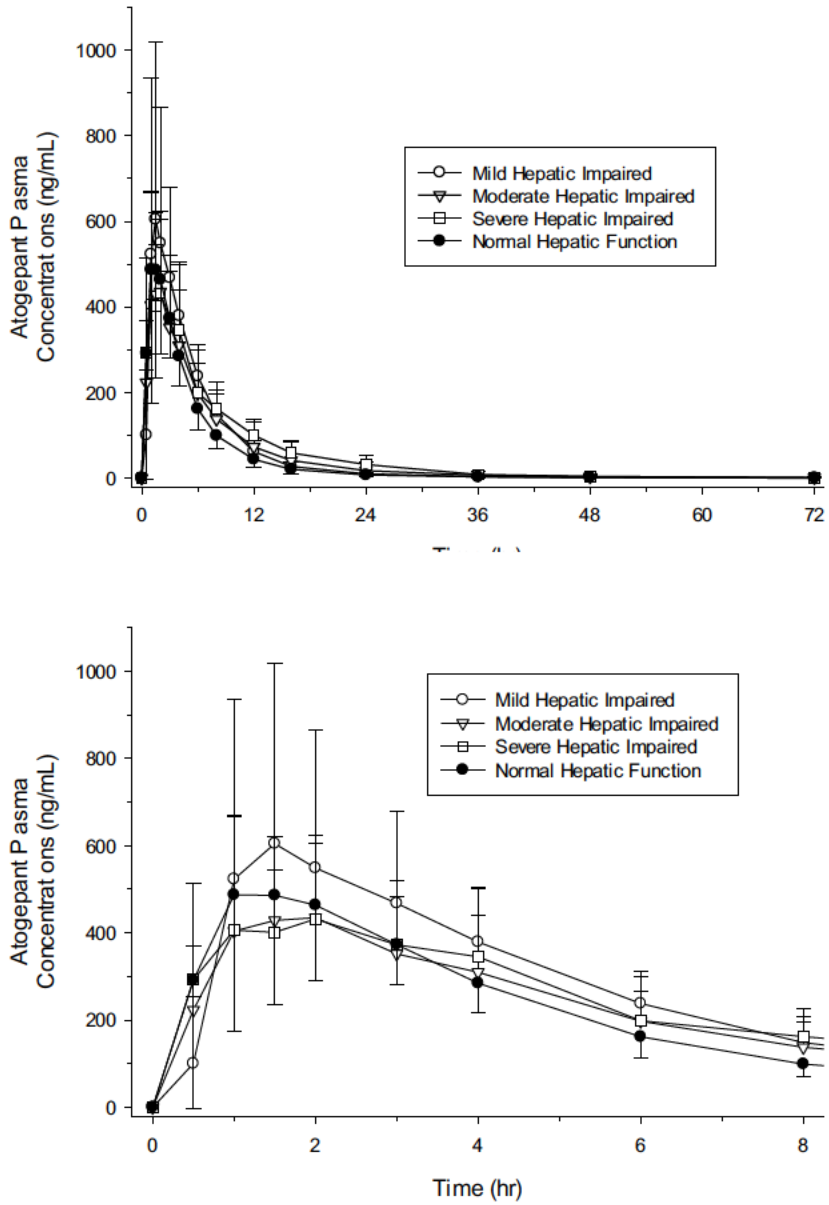
表 2.7.2-26.　肝機能障害を有する被験者及び肝機能正常被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータ（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-01 試験）

PK Parameter	Mild (N = 8)	Moderate (N = 8)	Severe (N = 8)	Normal (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	666.30 (372.13)	528.60 (227.13)	542.87 (197.18)	588.65 (248.49)
T_{max} (h)[a]	1.76 (1.00　4.00)	1.50 (1.00　6.00)	1.00 (0.50　3.00)	1.75 (1.00　3.00)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	3472.65 (1424.90)	3270.13 (1693.04)	3797.07 (1397.20)	2757.92 (918.96)
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	3495.31 (1425.30)	3313.94 (1684.18)	3836.32 (1439.69)	2779.79 (924.38)
AUC%	0.73 (0.42)	1.70 (1.44)	0.87 (0.65)	0.81 (0.23)
λ_z (1/h)	0.09 (0.03)	0.08 (0.04)	0.10 (0.02)	0.08 (0.03)
$t_{1/2}$ (h)	8.70 (4.06)	11.90 (7.60)	7.54 (2.95)	9.40 (3.24)
CL/F (L/h)	19.42 (6.60)	21.33 (8.06)	17.33 (5.40)	24.20 (9.42)
V_z/F (L)	249.10 (161.40)	404.03 (405.78)	176.59 (47.48)	301.18 (77.01)

a.　Median (range)

Source: CGP PK 01 CSR, Table 11 1

図 2.7.2-13. 肝機能障害を有する被験者及び肝機能正常被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときの平均血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準



Top panel full profile up to 72 hours; Bottom panel truncated profile up to 8 hours
N 8 in each group
Linear scale
Source: CGP PK 01 CSR, Figure 11 1

軽度，中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者でのアトゲパントの C_{max} は，肝機能正常被験者と比べ顕著な変化は認められなかった（それぞれ+9%，-12%又は-4%，CGP-PK-01 試験 CSR Table 11-2）。肝機能障害を有する被験者でのアトゲパントの AUC は，肝機能正常被験者と比べわずかに

高かったが（14%–38%，CGP-PK-01 試験 CSR Table 11-2），臨床的に意義のある変化ではないと考える。

軽度，中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときの血漿タンパク結合率はそれぞれ 97.4，97.1%及び 95.3%であったのに対し，肝機能正常被験者では 98.2%であり，重度の肝機能障害を有する被験者のアトゲパントの血漿タンパク非結合率は，肝機能正常被験者より 2.6 倍高かった（表 2.7.2-27）。

表 2.7.2-27. 軽度，中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能正常被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中タンパク結合率（CGP-PK-01 試験）

Hepatic Group	0 hr (Predose)	2 hr
Mild impaired (N 8)	97.03 ± 0.75	97.36 ± 0.70
Moderate impaired (N 8)	96.60 ± 0.94	97.05 ± 0.62
Severe impaired (N 8)	94.48 ± 1.21	95.34 ± 0.85
Normal Hepatic Function (N 8)	97.89 ± 0.54	98.21 ± 0.46

Source: CGP PK 01 CSR, Table 14.2 9

以上まとめると，軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者において，アトゲパントの PK に臨床的に意義のある変化は認められなかった。重度の肝機能障害を有する被験者のアトゲパントの血漿タンパク非結合率は，肝機能正常被験者より 2.6 倍高かった。肝機能障害を有する被験者にアトゲパント 60 mg を単回投与したとき，安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.2.2.5 外因性要因の評価

2.7.2.2.5.1 CGP-PK-02 試験－イトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）を用いた DDI 試験

本試験は，健康な男女被験者を対象とした単一施設，単一シークエンス，非盲検，2 期 PK 相互作用試験であった。被験者を単一の固定された投与シークエンスに割り付けた。Treatment A（Day 1 にアトゲパント 60 mg を空腹時に単回投与）の後，Treatment B（Day 8–14 及び Day 16–17 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回投与［食後］，Day 15 にイトラコナゾール 200 mg 及びアトゲパント 60 mg を併用投与［空腹時］）の投与を受け，Treatment A と Treatment B の間には 7 日間の休薬期間を設けた。本試験では，アトゲパントを単回投与したときのアトゲパントの PK に対するイトラコナゾールの反復投与の影響，アトゲパント及びイトラコナゾールを単剤投与及び併用投与したときの安全性及び忍容性を評価した。また，乾燥血液検体と血漿検体でのアトゲパント濃度の相関性を確認した。

予定されたすべての投与を完了した 40 例を PK 解析対象集団とした。単剤投与又はイトラコナゾールと併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータ及び血漿中濃度　時間プロファイルを，表 2.7.2-28 及び図 2.7.2-14 にそれぞれ示す。アトゲパントの C_{max} 及び AUC の GMR とその 90% CI から，有意な DDI が示唆された。イトラコナゾールとの併用により，アトゲパントの C_{max} 及び

$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 2.15 倍及び 5.51 倍増加した。このことから，イトラコナゾール等の強力な CYP3A4 阻害剤との併用により，アトゲパントの曝露量は臨床的に有意に増加すると予測される。

血漿検体と乾燥血液検体でのアトゲパント濃度に良好な相関が認められた（$R^2 = 0.9701$）。

表 2.7.2-28. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単回投与又はイトラコナゾール 200 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計的な比較（CGP-PK-02 試験）

PK Parameter	Atogepant Alone (Treatment A; N = 40)	Atogepant + Itraconazole (Treatment B; N = 40)	GMR (%) Treatment B/ Treatment A	90% CI
C_{max} (ng/mL)	740 (231)	1580 (469)	215.11	(195.25, 236.99)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng.h/mL)	3440 (1030)	18500 (4860)	543.26	(501.54, 588.45)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	3470 (1040)	18900 (4990)	550.78	(508.64, 596.42)
T_{max} (h)	2.0 (1.0 3.0)[a]	3.0 (1.5 4.0)[a]	1.0[b]	NC
CL/F	19.2 (7.49)	3.46 (1.18)	NC	NC
V_z/F	292 (175)	73.8 (34.4)	NC	NC
$t_{1/2}$	11.2 (7.78)	14.9 (3.96)	NC	NC

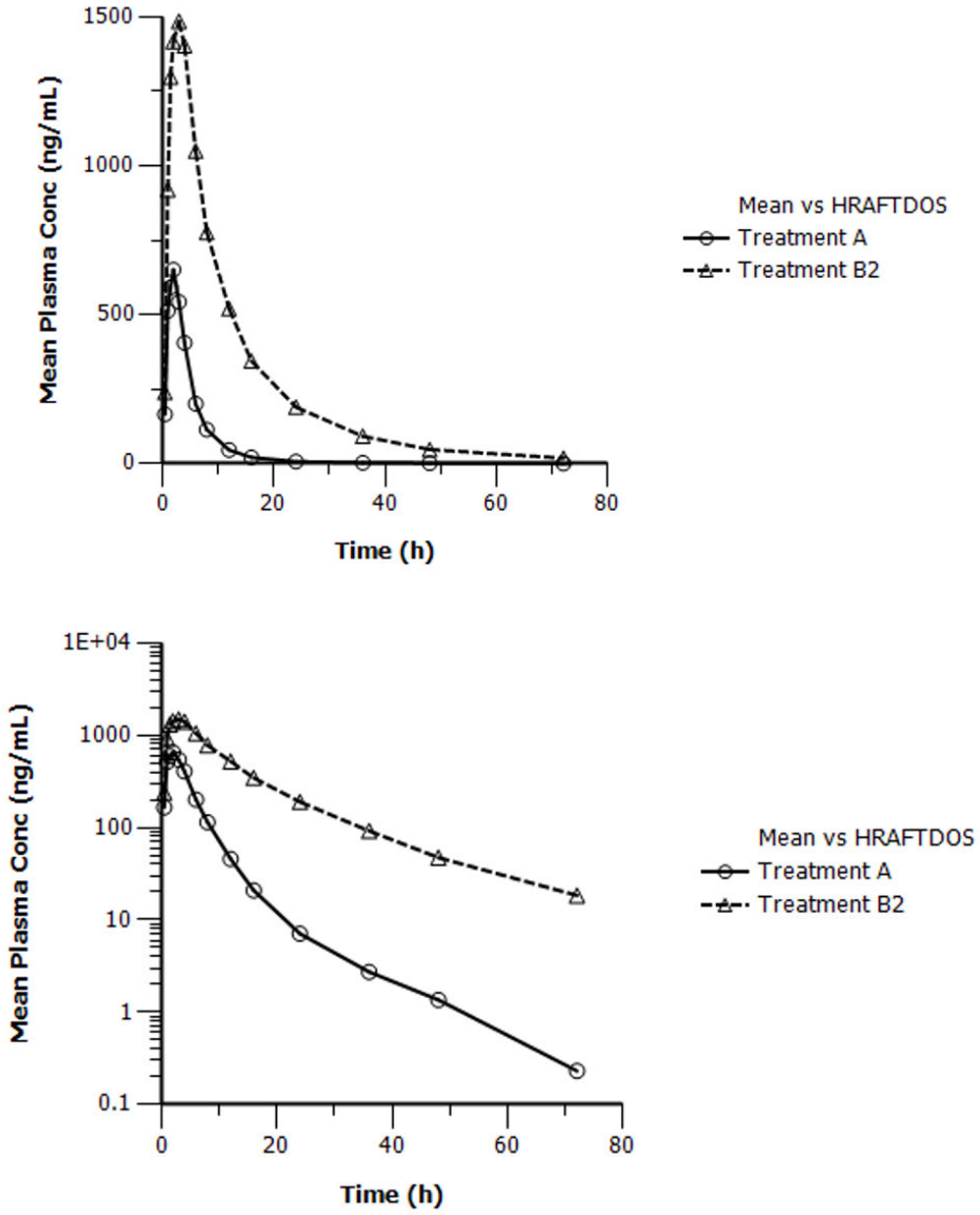
Treatment A: single dose 60 mg atogepant alone under fasted conditions on Day 1; Treatment B: 200 mg itraconazole once daily under fed conditions on Days 8 to 14, single dose 60 mg atogepant with 200 mg itraconazole under fasted conditions on Day 15, 200 mg itraconazole once daily under fed conditions on Days 16 to 17.

a. Median (range)

b. Difference of medians

Source: CGP PK 02 CSR, Table 11 1.

図 2.7.2-14. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与及びイトラコナゾール 200 mg と併用投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値，CGP-PK-02 試験）



Top panel linear; Bottom panel semi logarithmic

Treatment A: Single 60 mg dose of AGN 241689 on Day 1

Treatment B1: Itraconazole 200 mg once daily on Days 8 to 14

Treatment B2: Itraconazole 200 mg co administered with 60 mg AGN 241689 on Day 15, followed by Itraconazole 200 mg once daily on Days 16 17

Source: CGP PK 02 CSR, Figure 14.1 1, Figure 14.1 2

以上まとめると，全体として定常状態のイトラコナゾールはアトゲパントの PK に臨床的に意義のある影響を与えた。このことから，イトラコナゾール又はその他の強力な CYP3A4 阻害剤による CYP3A4 阻害は，アトゲパントの曝露量を臨床的に有意に増加させることが予測される。強力な CYP3A4 阻害剤と併用投与する場合，アトゲパントの用量は 10 mg が推奨される。健康被験者における各投与レジメンでの忍容性は良好であった。

2.7.2.2.5.2 CGP-PK-12 試験－リファンピシン（CYP3A4 及び P-gp 誘導剤，並びに，OATP 阻害剤）を用いた DDI 試験

本治験は，単一施設，非盲検，2 期クロスオーバー試験であり，32 例の健康被験者が組み入れられた。本試験では，リファンピシンによる CYP3A4 及び P-gp の誘導，並びに，OATP の阻害が，アトゲパントを単回投与したときの PK に及ぼす影響を評価した。Treatment A では，Day 1 にアトゲパント 60 mg を単回投与した（Reference）。その後，Treatment B1 では Day 7 にアトゲパント 60 mg とリファンピシン 600 mg を併用投与，Day 8，9，10 及び 11 にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回単回投与し（リファンピシン単回投与，Test），Treatment B2 では Day 12 にアトゲパント 60 mg とリファンピシン 600 mg を併用投与した後，Day 13 にリファンピシン 600 mg を単回投与した（リファンピシン反復投与，Test）。

薬物動態：主要な PK パラメータ及び統計的な比較を表 2.7.2-29 及び表 2.7.2-30 に示し，また，血漿中濃度　時間プロファイルを図 2.7.2-15 及び図 2.7.2-16 に示す。

表 2.7.2-29. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を空腹時に単回経口投与（Treatment A）若しくはリファンピシン 600 mg 単回投与と併用（Treatment B1）又は反復投与と併用（Treatment B2）したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-12 試験）

PK Parameter	Treatment A	Treatment B1	Treatment B2
T_{max} (h)[a]	1.50 (0.500　2.00)	2.00 (1.00　4.00)	1.50 (1.00　3.00)
C_{max} (ng/mL)	711 (328)	1550 (624)	487 (192)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)	2870 (1060)	8130 (3260)	NC
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng.h/mL)	2960 (1100)	NC	1180 (358)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	3000 (1100)	NC	1130[b] (332)
$t_{1/2}$ (h)	11.4 (5.55)	NC	2.39[b] (1.09)
V_z/F (L	390 (271)	NC	197[b] (105)
CL/F (L/h)	22.8 (8.44)	NC	58.3[b] (21.8)
λ_z (L/h)	0.08 (0.04)	NC	0.33[b] (0.08)

a. Median (range)

b. N　28

Treatment A　Atogepant 60 mg alone on Day 1.

Treatment B1　Atogepant 60 mg in combination with 600 mg rifampin on Day 7 followed by 600 mg rifampin alone, once daily, on Days 8, 9, 10 and 11.

Treatment B2 Atogepant 60 mg in combination with 600 mg rifampin on Day 12 followed by 600 mg rifampin alone on Day 13.

Source: CGP PK 12 CSR, Table 11 1

表 2.7.2-30. アトゲパントの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-12 試験）

	Geometric LSM		Ratio of GMs (%)	
PK Parameter	**Test**	**Reference**	**Test/Ref**	**90% CIs**
Treatment A vs Treatment B1 (N = 31)				
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng•h/mL)	7631.86	2679.39	284.84	260.29, 311.69
C_{max} (ng/mL)	1444.14	648.61	222.65	198.55, 249.68
Treatment A vs Treatment B2 (N = 31)				
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	1091.54	2809.41	38.85	34.56, 43.68
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	1121.66	2772.16	40.46	36.16, 45.28
C_{max} (ng/mL)	454.44	648.61	70.06	60.27, 81.44

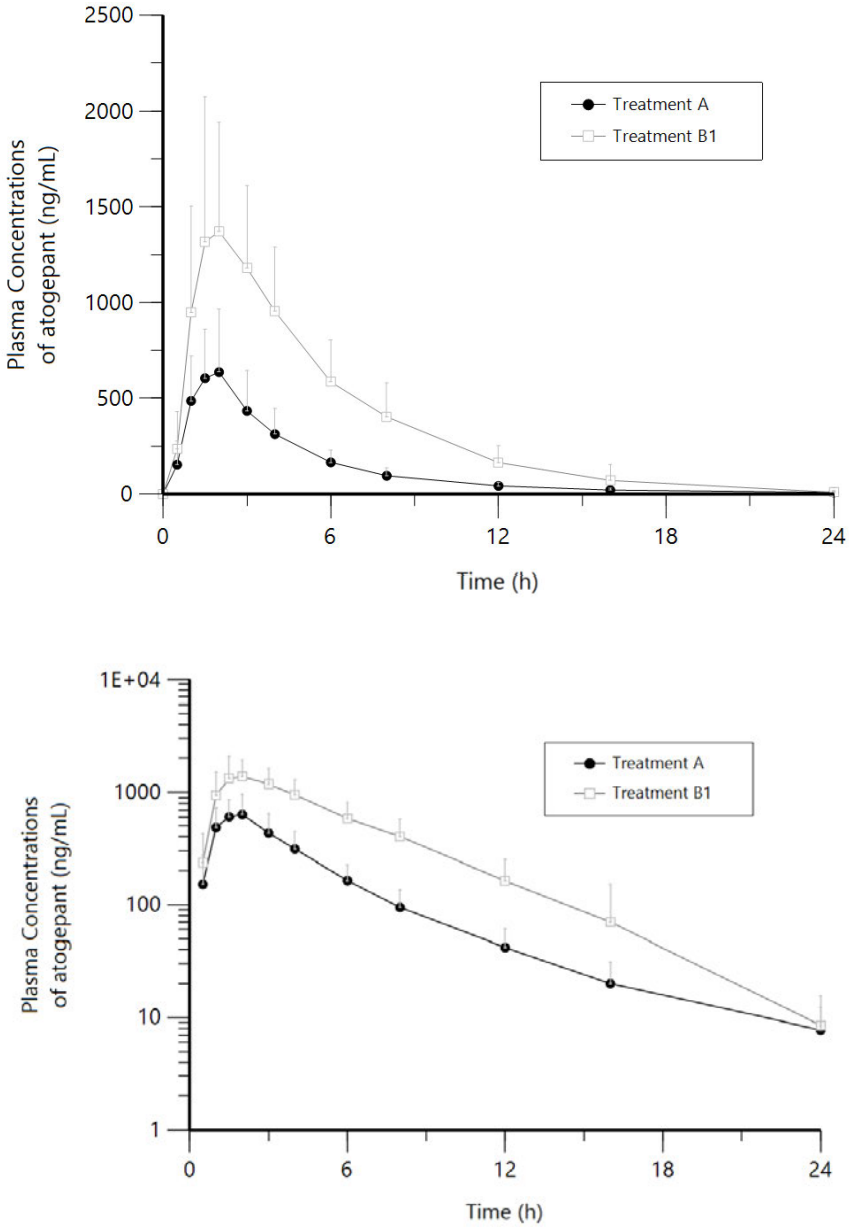
Treatment A Atogepant 60 mg alone on Day 1.

Treatment B1 Atogepant 60 mg in combination with 600 mg rifampin on Day 7 followed by 600 mg rifampin alone, once daily, on Days 8, 9, 10 and 11.

Treatment B2 Atogepant 60 mg in combination with 600 mg rifampin on Day 12 followed by 600 mg rifampin alone on Day 13.

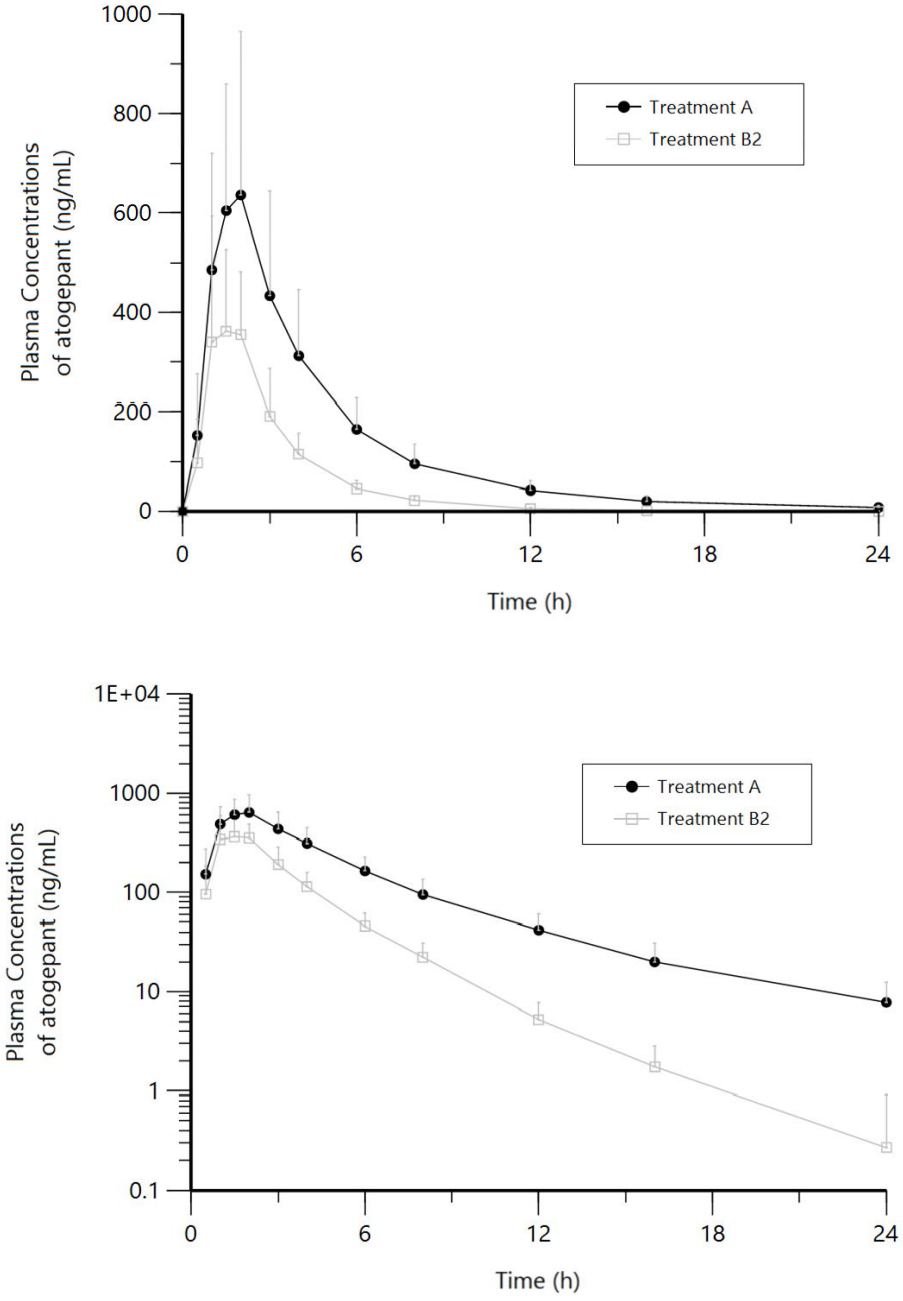
Source: CGP PK 12 CSR, Table 11 2, Table 11 3

図 2.7.2-15. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を空腹時に単回経口投与（Treatment A）及びリファンピシン 600 mg 単回投与と併用（Treatment B1）したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-12 試験）



Top panel linear; bottom panel log linear
Source: CGP PK 12 CSR, Figure 11.1, Table 11 2

図 2.7.2-16. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を空腹時に単回経口投与（Treatment A）及びリファンピシン 600 mg 反復投与と併用（Treatment B2）したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-12 試験）



Top panel linear; bottom panel log linear
Source: CGP PK 12 CSR, Figure 11.2, Table 11 3

アトゲパント 60 mg 単回投与とリファンピシン 600 mg 単回投与を併用したときのアトゲパントの曝露量は，アトゲパント 60 mg 単独単回投与したときと比べ統計学的に有意に増加した（$AUC_{0\text{-}24h}$ は 2.85 倍，C_{max} は 2.23 倍）。このことから，OATP 阻害剤と併用投与したとき，アトゲパントの C_{max} 及び AUC は臨床的に意義のある程度に増加する可能性があり，アトゲパントの用量調整が必要となる可能性が示された。

アトゲパント 60 mg 単回投与とリファンピシン 600 mg 反復投与を併用したときのアトゲパントの曝露量は，アトゲパント 60 mg 単独単回投与したときと比べ統計学的に有意に減少した（$AUC_{0\text{-}inf}$ は 61%，投与後最終定量可能時点までの AUC［以下「$AUC_{0\text{-}t}$」］は 60%，C_{max} は 30%それぞれ減少）。

2.7.2.2.5.3 3101-103-002 試験－グルコン酸キニジン（P-gp 阻害剤）を用いた DDI 試験

本試験は，健康成人被験者を対象とした単一施設，単一シークエンス，非盲検，2 期，PK 薬物相互作用試験であった。本試験では主にアトゲパントの PK に対するキニジンによる P-gp 阻害の影響を評価した。

Day 1 にアトゲパント 60 mg を単独で単回投与した（Intervention A）。Day 8 にグルコン酸キニジン 324 mg を 1 日 2 回投与後，Day 9 及び 10 にグルコン酸キニジン 648 mg（324 mg 錠× 2）を 1 日 2 回投与した（Intervention B1）。Day 11 の朝にアトゲパント 60 mg 及びグルコン酸キニジン 648 mg（324 mg 錠× 2）を併用投与し，夕方にグルコン酸キニジン 648 mg（324 mg 錠× 2）を投与し，さらに，Day 12 にグルコン酸キニジン 648 mg（324 mg 錠× 2）を 1 日 2 回投与した（Intervention B2）。

本試験には計 33 例の被験者を登録し，無作為化した。23 例が投与期間及び追跡調査期間を完了した。

アトゲパント 60 mg を単独投与又はグルコン酸キニジンと併用投与したとき，いずれの場合でも血漿中アトゲパント濃度は投与後約 1.5 時間で最高値に達し，アトゲパントの終末相 $t_{1/2}$ の平均値は 9.11–11.39 時間であった（表 2.7.2-31 及び図 2.7.2-17）。グルコン酸キニジンとの併用投与により，アトゲパントの C_{max} は 4.4%増加した（幾何平均比）。アトゲパント単独投与（Intervention A）に対するアトゲパントとグルコン酸キニジンの併用投与（Intervention B2）の C_{max} の幾何平均比の 90% CI は 80%–125%の範囲内であった。このことから，グルコン酸キニジンとの併用投与はアトゲパントの C_{max} に影響を及ぼさなかった。グルコン酸キニジンとの併用投与はアトゲパントの AUC を約 26%増加した（幾何平均比）。アトゲパント単独投与（Intervention A）に対するアトゲパントとグルコン酸キニジンの併用投与（Intervention B2）の AUC（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）の幾何平均比の 90% CI は 110%–143%で，80%–125%の範囲外であった。このことから，グルコン酸キニジンと併用投与はアトゲパントの AUC を統計的に有意に増加することが示唆された。しかしながら，この増加の程度は臨床的に意義のあるものではないと考えられる。以上より，アトゲパントは P-gp の基質であるが，P-gp 阻害剤によりアトゲパントの PK に臨床的に重要な DDI が引き起こされることは予測されない。

表 2.7.2-31. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はグルコン酸キニジン 648 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計的比較（3101-103-002 試験）

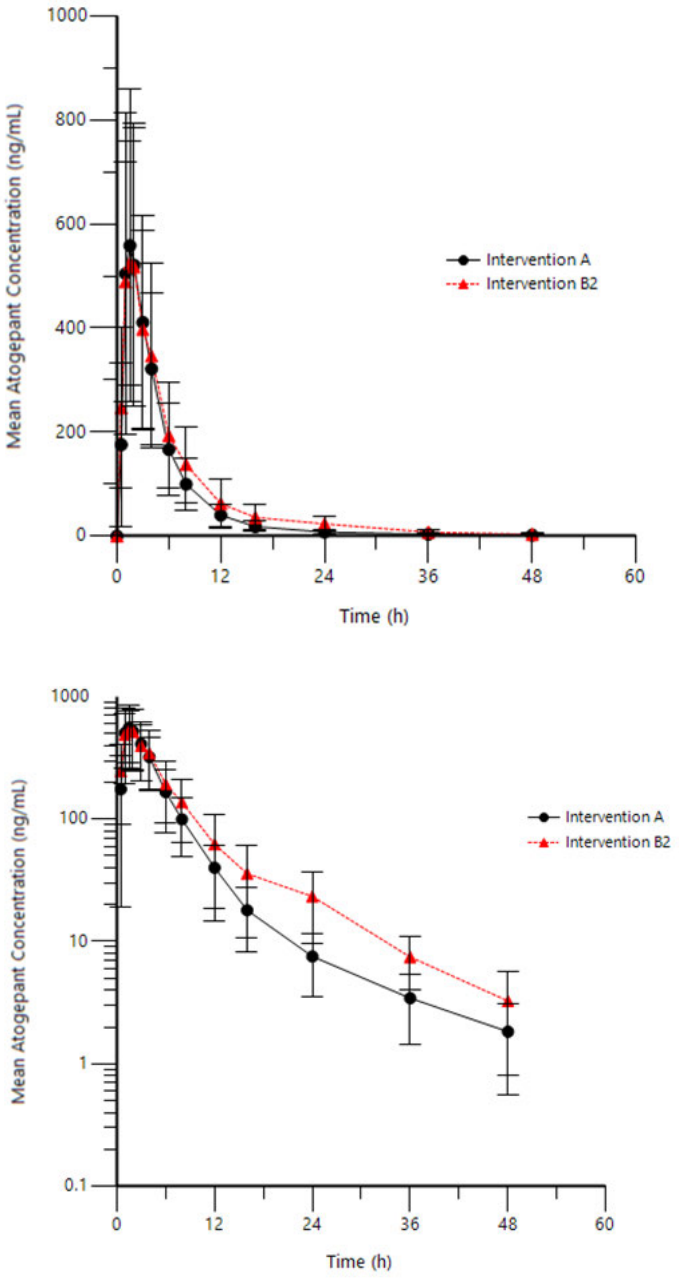
PK Parameter, Unit	Atogepant Alone	Atogepant + Quinidine Gluconate	GMR (%) of Atogepant + Quinidine Gluconate/ Atogepant Alone (90% CI)
C_{max} (ng/mL)	660.15 (310.37)	644.0 (239.05)	104.41 (89.17 122.25)
AUC_{0-t} (ng×h/mL)	2863.82 (1246.92)	3451.29 (1481.06)	125.49 (110.21 142.88)
AUC_{0-inf} (ng×h/mL)	2901.90 (1252.42)	3527.35 (1575.85)	125.91 (110.56 143.4)
T_{max} (h)[a]	1.50 (0.50, 4.00)	1.50 (1.00, 6.00)	NC
λ_z (1/h)	0.08 (0.04)	0.09 (0.03)	NC
$t_{1/2}$ (h)	11.39 (5.81)	9.11 (3.22)	NC
V_z/F (L)	437.36 (416.46)	250.97 (117.18)	NC
CL/F (L/h)	26.40 (17.29)	19.37 (6.59)	NC

N 24

a. Median (range)

Source: 3101 103 002 CSR, Table 11 1

図 2.7.2-17. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与（Intervention A）又はグルコン酸キニジン 648 mg と併用投与（Intervention B2）したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，3101-103-002 試験）



Top panel linear; bottom panel semi logarithmic
N 24
Source: 3101 103 002 CSR, Figure 11 1

以上まとめると，グルコン酸キニジンとの併用投与により，アトゲパントの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 4%及び約 26%増加した。P-gp の基質であるアトゲパントの PK は，P-gp 阻害剤により臨床的に重要な DDI を受けることは予測されない。そのため，P-gp 阻害剤と併用投与する場合，アトゲパントの用量調節は不要と考える。健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。アトゲパントと P-gp 阻害剤であるグルコン酸キニジンを併用投与したとき，予測しなかった安全性及び忍容性プロファイルは認められなかった。

2.7.2.2.5.4 MK-8031 P008 試験－ファモチジンを用いた DDI 及び異なる製剤のバイオアベイラビリティ比較試験

本試験は，健康成人男女被験者（15 例）を対象とした単一施設，非盲検，単回投与，無作為化，5 期クロスオーバー試験であった。異なるアトゲパントの PMF の相対的バイオアベイラビリティ及びアトゲパントの PK に対するファモチジンの影響を評価した。各被験者は投与期 1–5 で無作為化クロスオーバーにより Treatment A–E を受けた（表 2.7.2-32）。

表 2.7.2-32. MK-8031 P008 試験における Treatment A–E の要約

Treatment	Details
A	Single oral dose of 60 mg atogepant as one 10 mg and one 50 mg Phase 1 tablet ([redacted] given in the fasting state
B	Single oral dose of 60 mg atogepant as 1 premarket formulation (PMF) tablet ([redacted]) given in the fasting state
C	Single oral dose of 60 mg atogepant as 1 PMF tablet ([redacted]) given in the fasting state
D	Single oral dose of 60 mg atogepant as 1 PMF tablet ([redacted]) in the presence of famotidine pretreatment and in the fasting state. (Famotidine treatment consisted of one dose of famotidine 20 mg in the evening on Day 1 and one dose of famotidine 20 mg in the morning of Day 1. Two hours after the morning dose on Day 1, the atogepant dose was given.)
E	Single oral dose of 10 mg atogepant as 1 PMF tablet ([redacted]) in the fasting state

[redacted]錠剤（[redacted]［以下「[redacted]」］製剤）でのアトゲパントの PK パラメータは，[redacted]及び[redacted]のいずれにおいても [redacted] 製剤での結果と概ね類似していた。異なる製剤のバイオアベイラビリティ比較の詳細は 2.7.1.2.3 項に記載した。

ファモチジンの併用投与により，アトゲパントのバイオアベイラビリティは低下した。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は平均で約 20%低下し，GMR（90% CI）はそれぞれ 0.78（0.66，0.92）及び 0.79（0.67，0.93）であった。C_{max} は約 50%低下し，GMR（90% CI）は 0.51（0.41，0.63）であったが，C_{24h} は約 20%増加し，GMR（90% CI）は 1.18（1.02，1.36）であった。ファモチジン前投与の有無にかかわらず，アトゲパント（[redacted] PMF）投与後の T_{max} の中央値は 1.5 時間であった（表 2.7.2-33）。

表 2.7.2-33. 健康被験者にアトゲパント 60 mg（[redacted] PMF）をファモチジンの前投与あり及びなしで空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計的比較（MK-8031 P008 試験）

PK Parameter	Atogepant + Famotidine		Atogepant Alone		Atogepant + Famotidine/ Atogepant
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	GMR (90% CI)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	15	3796.0 (4218.5)	15	4327.1 (3796.0)	0.78 (0.66, 0.92)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	15	4043.5 (4520.2)	15	4568.5 (4140.0)	0.79 (0.67, 0.93)
C_{max} (ng/mL)	15	568.5 (523.8)	15	1019.9 (736.3)	0.51 (0.41, 0.63)
C_{24h} (ng/mL)	15	18.4 (24.7)	15	16.4 (24.9)	1.18 (1.02, 1.36)
T_{max} (h)[a]	15	1.50 (0.67 4.00)	15	1.50 (1.00 2.00)	NC
$t_{1/2}$[a] (h)	15	9.15 (3.49)	15	8.02 (3.72)	NC

a. Median (range)

Source: MK 8031 P008 CSR, Table 11 2

以上まとめると，ファモチジンの併用投与により，アトゲパントのバイオアベイラビリティは低下した。健康成人被験者に異なる経口錠剤のアトゲパントを単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.2.2.5.5 3101-102-002 試験－エソメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）を用いた DDI 試験

本試験は，単一施設，非盲検，2 期クロスオーバー試験であり，32 例の健康被験者が組み入れられた。本試験では，健康成人被験者にアトゲパントを単独で単回投与したとき及びアトゲパントをエソメプラゾールと併用投与したときの，（1）アトゲパントの全身曝露量を比較し，（2）副次的な PK パラメータを評価し，さらに（3）アトゲパントの安全性を評価した。すべての被験者は Intervention A 及び Intervention B の投与を受けた。Intervention A では，Day 1 にアトゲパント 60 mg を単独で単回投与した。Intervention B では，Day 7–11 にエソメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回反復投与し，Day 12 にアトゲパント 60 mg 及びエソメプラゾール 40 mg を単回併用投与し，Day 13 にエソメプラゾール 40 mg を単独で投与した。アトゲパントの休薬期間は，Day 1 と Day 12 での投与の間で 11 日間設けた。

29 例が Intervention 期間及び追跡調査期間を完了した。アトゲパントとエソメプラゾールを併用投与したとき，アトゲパント単独投与時と比べ，アトゲパントの T_{max} は遅延し，C_{max} は統計学的に有意に低下した（約 23%）。一方，アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ については，エソメプラゾールの併用投与による顕著な影響は認められなかった（表 2.7.2-34 及び図 2.7.2-18）。

表 2.7.2-34. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独で投与したとき及びエソメプラゾール 40 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（3101-102-002 試験）

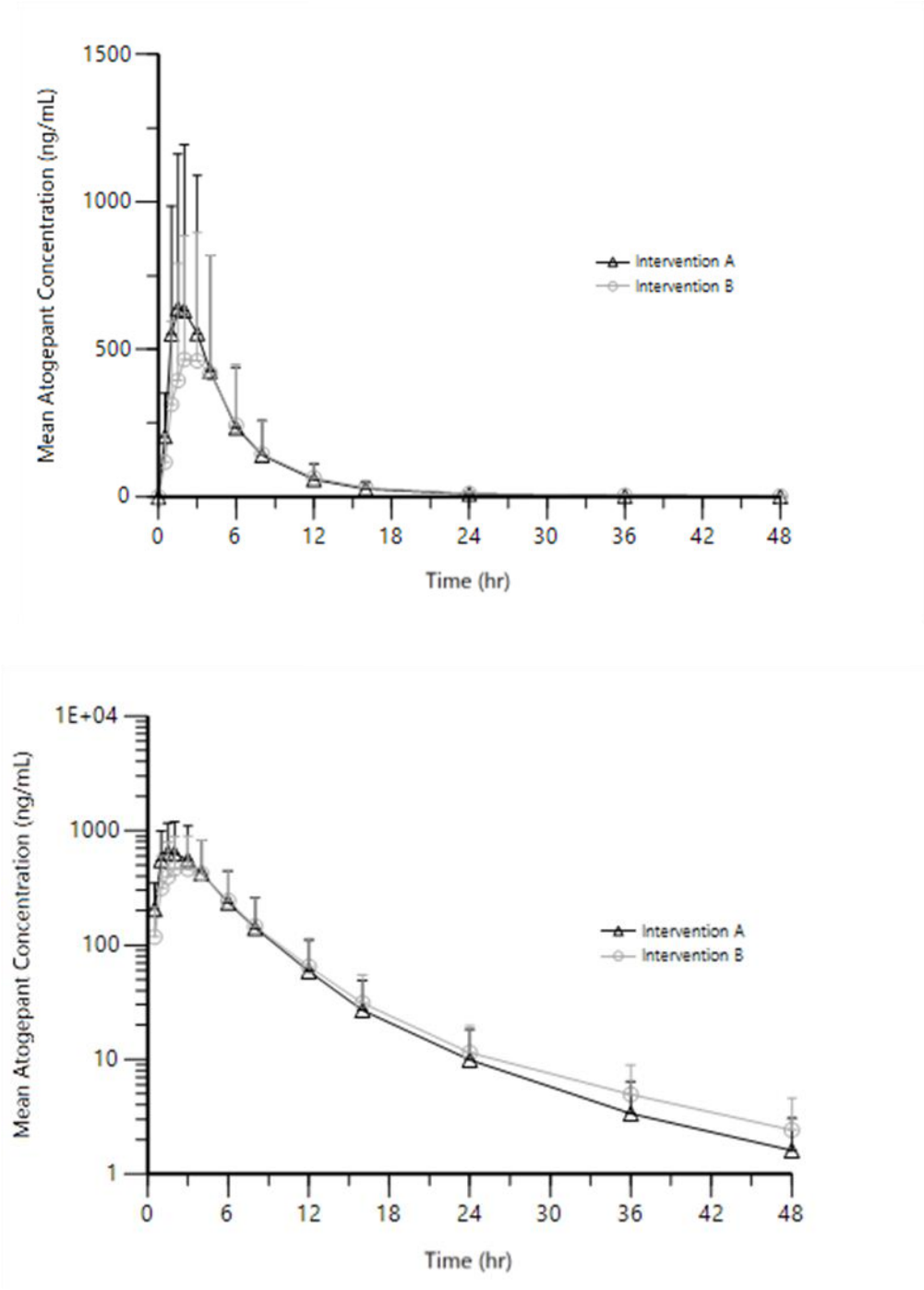
PK Parameter, Unit	Atogepant Alone	Atogepant + Esomeprazole	GMR (%) of Atogepant + Esomeprazole/Atogepant Alone (90% CI)
C_{max}, ng/mL	792 (368)	594 (230)	76.63 (68.19 86.11)
AUC_{0-t}, ng×h/mL	3810 (1590)	3410 (1200)	91.61 (83.67 100.29)
AUC_{0-inf}, ng×h/mL	3830 (1600)	3450 (1220)	92.04 (84.12 100.71)
T_{max}, h[a]	1.51 (1.00, 4.03)	3.00 (1.01, 6.03)	NC
$t_{1/2}$, h	8.48 (2.45)	9.80 (3.51)	NC
V_z/F, L	218 (101)	270 (132)	NC
CL/F, L/h	18.4 (7.8)	19.6 (7.1)	NC

N 29

a. Median (range)

Source: 3101 102 002 CSR, Table 11 1, Table 11 2

図 2.7.2-18. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与（Intervention A）又はエソメプラゾール 40 mg と併用投与（Intervention B）したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，3101-102-002 試験）



Top panel linear; bottom panel semi logarithmic
Source: 3101 102 002 CSR, Figure 11 1

以上まとめると，アトゲパントとエソメプラゾールを併用投与したとき，アトゲパントの吸収速度は低下したものの（C_{max} は 23%低下，T_{max} は遅延），吸収量（AUC）は変化しなかったことから，臨床的に意義のある DDI ではないと考えられる。アトゲパント 60 mg を単独投与又はエソメプラゾール 40 mg と併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.2.2.5.6 MK-8031 P005 試験－経口避妊薬を用いた DDI 試験

In vitro の結果から，アトゲパントが経口避妊薬（以下「OC」）の成分に対し重大な DDI を引き起こすことは予測されない。しかしながら，OC は対象患者で使用されることが予想され，OC は治療域の狭い薬剤と想定されることから，OC の成分（エチニルエストラジオール［以下「EE」］及びレボノルゲストレル［以下「LNG」］）の PK に対するアトゲパント反復投与の影響を評価した。

本試験は，非盲検，2 期，固定シークエンス試験であり，Nordette®-28 を単回投与したときの EE 及び LNG の PK に対するアトゲパント反復投与の影響を評価した。閉経後又は卵巣摘出した健康成人女性被験者（26 例）に対して，Period 1 で Nordette®-28 を単回投与し，Period 2 ではアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回 17 日間反復投与し，14 日目には Nordette®-28 も単回投与した。

Nordette®-28 を単独で投与したとき及びアトゲパント 60 mg（反復投与）と併用投与したときの EE 及び LNG の PK パラメータを表 2.7.2-35 に示す。EE の $ACU_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} 並びに LNG の C_{max} においては，Nordette®-28 とアトゲパントと併用時/Nordette®-28 単独投与時の GMR の 90% CI は 0.80–1.25 の範囲内であった。LNG の $ACU_{0\text{-}inf}$ では，GMR の 90% CI は 0.80–1.25 の範囲内ではなかったものの，上限がわずかに外れた程度であった（1.13，1.26）。OC に対する DDI の主な関心は有効性であり，GMR の 90% CI の下限に関連するが，本試験の結果から下限は下回らなかった。GMR の 90% CI の上限は安全性に関連するが，LNG で $AUC_{0\text{-}inf}$ の増加が認められものの 19%とわずかな増加であり，また，OC の安全性に関する懸念はエストロゲン濃度の増加によるものが多いため，臨床的に意義のある影響となる可能性は低いと考えられる。

定常状態でのアトゲパントの PK パラメータを表 2.7.2-36 に，血漿中濃度　時間プロファイルを図 2.7.2-19 に示す。

表 2.7.2-35. 健康成人女性被験者に Nordette®-28 を単独で投与したとき及びアトゲパント 60 mg と併用投与したときの EE 及び LNG の PK パラメータの算術平均値（標準偏差）及び統計学的比較（MK-8031 P005 試験）

Nordette-28 Component	Pharmacokinetic Parameter	Nordette-28 Alone (Reference)		Nordette-28 With Atogepant (Test)		(Nordette-28 With Atogepant / Nordette-28 Alone)		Pseudo Within Subject %CV[b]
		N	Arithmetic Mean (SD)	N[a]	Arithmetic Mean (SD)	GMR	90% CI	
Ethinyl Estradiol	$AUC_{0\text{-}inf}$ (pg•h/mL)	26	872 (221)	22	887 (227)	1.00	(0.96, 1.05)	8.35
	C_{max} (pg/mL)	26	77.9 (20.6)	23	71.5 (19.8)	0.90	(0.84, 0.96)	12.51
	T_{max}[c] (h)	26	1.01 (0.56, 2.00)	23	1.51 (1.00, 2.01)	NC	NC	NC
	Apparent terminal $t_{1/2}$ (h)	26	19.43 (3.92)	22	22.04 (5.18)	NC	NC	NC
Levonorgestrel	$AUC_{0\text{-}inf}$[d] (ng•h/mL)	26	42.2 (13.6)	22	50.7 (15.8)	1.19	(1.13, 1.26)	10.32
	C_{max} (ng/mL)	26	3.10 (0.95)	23	3.46 (0.94)	1.09	(1.03, 1.17)	12.73
	T_{max}[c] (h)	26	1.04 (1.00 3.00)	23	1.50 (0.50 4.00)	NC	NC	NC
	Apparent terminal $t_{1/2}$[e] (h)	26	41.23 (13.00)	22	39.78 (11.05)	NC	NC	NC

Nordette 28 Alone: Single oral dose of 0.03 mg EE/0.15 mg LNG (1 Nordette 28 tablet) on Day 1 of Period 1 (Reference).
Nordette 28 With atogepant: Multiple oral doses of 60 mg of atogepant (6 × 10 mg tablets) once daily for 17 consecutive days, starting on Day 1 of Period 2 and a single oral dose of 0.03 mg EE/0.15 mg LNG (1 Nordette 28 tablet) on Day 14 (Test).

a. Three subjects withdrew from study voluntarily and 1 subject was discontinued due to requirement for concomitant medication use for treatment of unrelated adverse events of sprained ankle and pneumonia. C_{max} and T_{max} were possible to obtain for one of these 4 subjects as they withdrew after administration of Nordette 28 in Period 2. None of these discontinuations were considered likely to be drug related.

b. Pseudo Within Subject %CV 100*Sqrt[(σA2 + σB2 2*σAB)/2],where σA2 and σB2 are the estimated variances on the log scale for the 2 treatment groups, and σAB is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.

c. Median (range) reported for T_{max}

d. > 25% of the LNG $AUC_{0\text{-}inf}$ for 4 subjects following NORDETTE® 28 alone and for 1 subject following Nordette 28 with atogepant were extrapolated.

e. Terminal $t_{1/2}$ values for LNG < 3× sampling duration for most subjects.

Source: MK 8031 P005 CSR, Table 11 2, Table 11 3

表 2.7.2-36. 健康成人女性被験者にアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与した Period 2 Day 10 でのアトゲパントの PK パラメータ算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P005 試験）

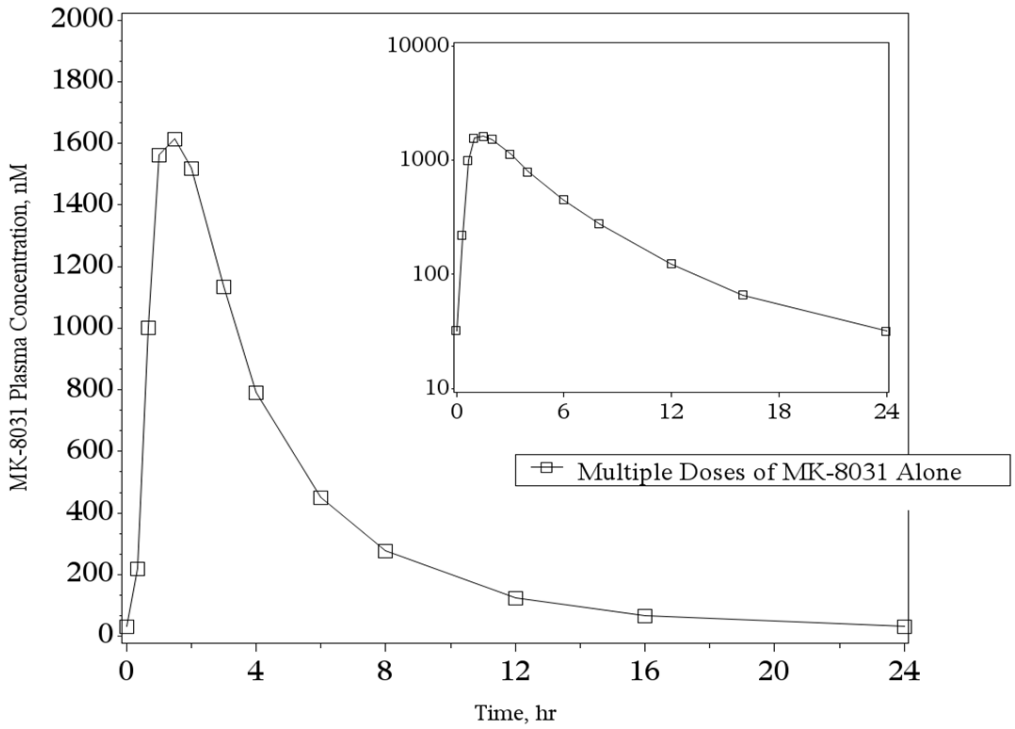
PK Parameter, Unit	Atogepant Alone
C_{max}, ng/mL	1164.8 ± 381.4
AUC_{0-24}, ng×h/mL	4779.7 ± 1925.2
T_{max}, h[a]	1.50 (0.68, 2.02)

Day 10 of Period 2, N 23

a. Median (range)

Source: MK 8031 P005 CSR, Table 11 4

図 2.7.2-19. 健康成人女性被験者にアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与した Period 2 Day 10 での血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，MK-8031 P005 試験）



Day 10 of Period 2, N 23

Inset semi log scale

Source: MK 8031 P005 CSR, Figure 11 5

以上まとめると，Nordette®-28 単回投与後の EE の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} には，アトゲパントの反復投与による顕著な影響は認められなかった。一方，LNG の $AUC_{0\text{-}inf}$ は約 19%増加したが，C_{max} は変化が認められなかった。健康成人女性被験者にアトゲパントを反復経口投与及び Nordette®-28 を単回経口投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

2.7.2.2.5.7 CGP-PK-06 試験－ナプロキセン及びアセトアミノフェンを用いた DDI 試験

本治験は，健康成人男女被験者を対象とした単一施設，非盲検，無作為化，5 期クロスオーバーの DDI 試験であった。本試験では，（1）アトゲパントとアセトアミノフェン，及び（2）アトゲパントとナプロキセンの DDI を評価した。被験者を 10 投与シークエンスのいずれかに無作為に割り付け，以下の Treatment A，B，C，D 及び E を空腹時に投与した。なお，シークエンス間には 7 日間の休薬期間を設けた。40 例を各投与シークエンスに無作為に割り付け，35 例が試験を完了した。

Treatment A：アトゲパント 60 mg を単回投与
Treatment B：アセトアミノフェン 1000 mg を単回投与
Treatment C：アトゲパント 60 mg 及びアセトアミノフェン 1000 mg を単回併用投与
Treatment D：ナプロキセン 500 mg を単回投与
Treatment E：アトゲパント 60 mg 及びナプロキセン 500 mg を単回併用投与

アトゲパントとアセトアミノフェンを併用投与したときのアトゲパントの T_{max} の中央値及び見かけの $t_{1/2}$ の平均値は，アトゲパントを単独投与したときと概して類似していた（表 2.7.2-37 及び図 2.7.2-20）。また，アセトアミノフェンと併用投与したとき，アトゲパントの C_{max} 及び AUC はアトゲパントを単独投与したときと比べ変化は認められなかった。

表 2.7.2-37. 健康成人被験者にアトゲパント 60 mg を単独で投与したとき及びアセトアミノフェン 1000 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-06 試験）

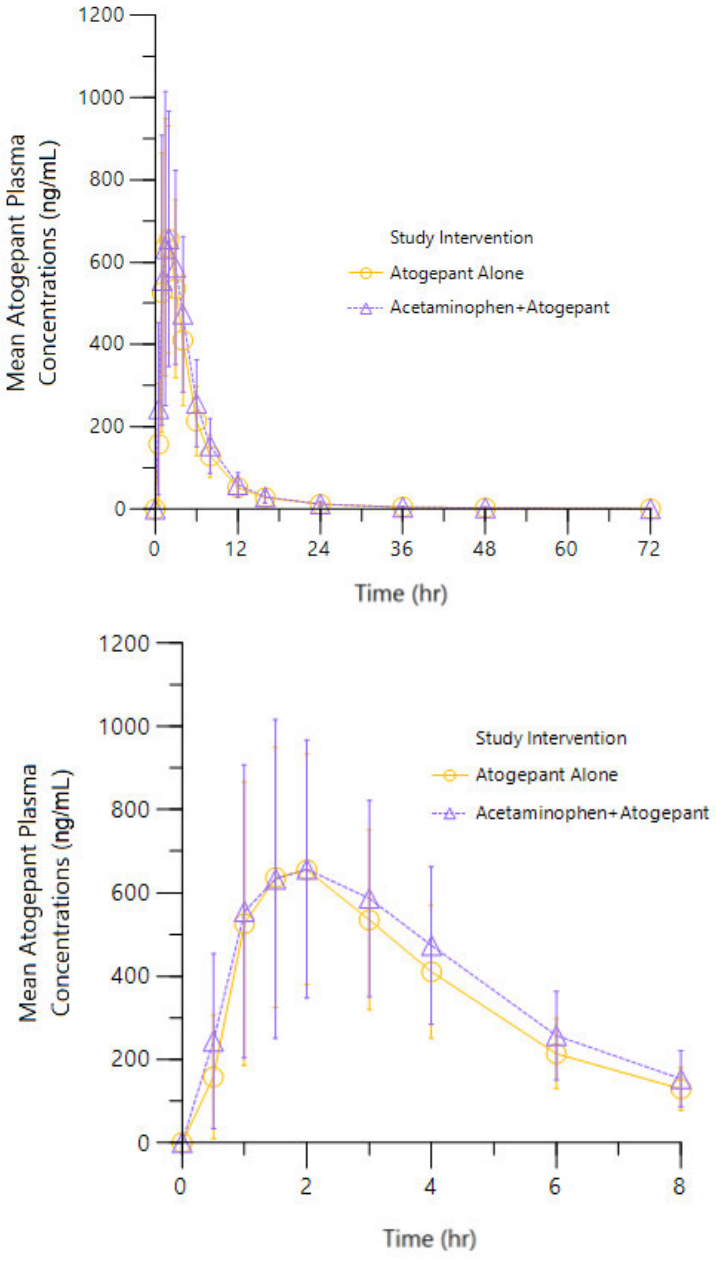
PK Parameter	Atogepant Administered Alone	Atogepant in Combination with Acetaminophen
C_{max} (ng/mL)	788.10 (327.82)	761.56 (339.08)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	3628.02 (1201.26)	4125.64 (1428.11)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	3673.44 (1208.61)	4161.84 (1434.23)
T_{max} (h)[a]	1.50 (1.00 4.00)	2.00 (1.00 4.00)
$t_{1/2}$ (h)	14.44 (7.91)	13.13 (7.10)
λ_z (1/h)	0.06 (0.04)	0.07 (0.04)
V_z/F (L)	369.45 (255.68)	297.56 (196.01)
CL/F (L/h)	18.88 (9.28)	16.33 (6.11)

N 37

a. Median (range)

Source: CGP PK 06 CSR, Table 11 1

図 2.7.2-20. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はアセトアミノフェン 1000 mg 単回経口投与と併用したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-06 試験）



N 38 atogepant alone; N 37 atogepant + acetaminophen

Top panel linear, full profile; Bottom panel linear, profile truncated to 8 hours

Source: CGP PK 06 CSR, Figure 11 1

アトゲパント 60 mg を単独単回投与（Reference）と，アセトアミノフェン 1000 mg 単回投与と併用（Test）したときのアトゲパントの PK を比較した（表 2.7.2-38）。アトゲパントの C_{max} はアセトアミノフェンとの併用により変化しなかった。また，アトゲパントの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} はアセトアミノフェンとの併用によりいずれも約 13%増加した。全体として，アセトアミノフェンと併用投与したとき，アトゲパントの PK に臨床的に意義のある影響は認められなかった。

表 2.7.2-38. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はアセトアミノフェン 1000 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-06 試験）

	Geometric LSM		Ratio of Geometric Means, % (Lower 90% CI - Upper 90% CI)
PK Parameter	Atogepant + Acetaminophen (Test)	Atogepant Alone (Reference)	Test/Reference
C_{max} (ng/mL)	717.17	717.19	100.00 (90.37 110.66)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	3794.44	3349.76	113.27 (104.85 122.38)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	3828.79	3395.58	112.76 (104.49 121.68)

N 37

Source: CGP PK 06 CSR, Table 11 2

アトゲパントとナプロキセンを併用投与したときのアトゲパントの T_{max} の中央値及び見かけの $t_{1/2}$ の平均値は，アトゲパントを単独投与したときと概して類似していた。また，ナプロキセンと併用投与したとき，アトゲパントの C_{max} 及び AUC はアトゲパントを単独投与したときと比べ変化は認められなかった（表 2.7.2-39 及び図 2.7.2-21）。

表 2.7.2-39. 健康成人被験者にアトゲパント 60 mg を単独で投与したとき及びナプロキセン 500 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-06 試験）

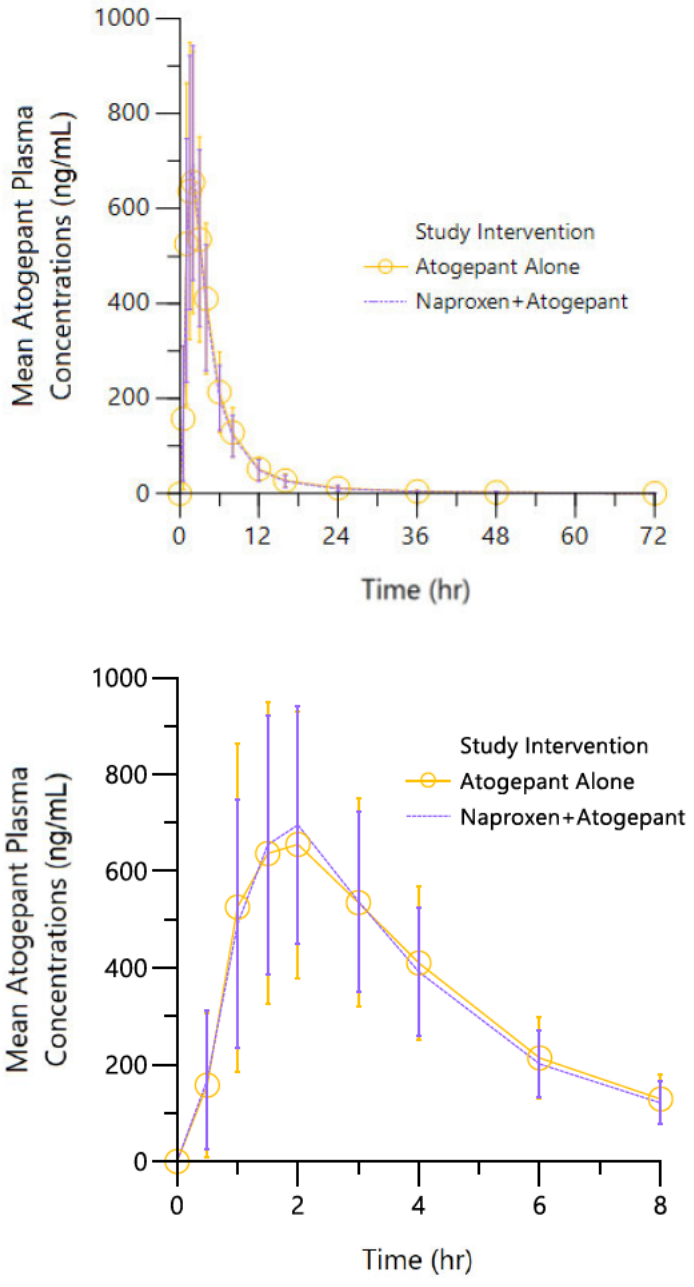
PK Parameter	Atogepant Administered Alone	Atogepant in Combination with Naproxen
C_{max} (ng/mL)	788.10 (327.82)	765.26 (257.10)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	3628.02 (1201.26)	3537.08 (1081.78)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	3673.44 (1208.61)	3577.09 (1088.98)
T_{max} (h)[a]	1.50 (1.00 4.00)	2.00 (1.00 3.00)
$t_{1/2}$ (h)	14.44 (7.91)	13.47 (7.69)
λ_z (1/h)	0.06 (0.04)	0.07 (0.03)
V_z/F (L)	369.45 (255.68)	359.61 (247.99)
CL/F (L/h)	18.88 (9.28)	18.80 (7.78)

N 38

a. Median (range)

Source: CGP PK 06 CSR, Table 11 3

図 2.7.2-21. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はナプロキセン 500 mg 単回経口投与と併用したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-06 試験）



N 38

Top panel linear, full profile; Bottom panel linear, profile truncated to 8 hours

Source: CGP PK 06 CSR, Figure 11 3

アトゲパント 60 mg を単独単回投与（Reference）と，ナプロキセン 500 mg 単回投与と併用（Test）したときのアトゲパントの PK を比較した（表 2.7.2-40）。アトゲパントの C_{max} はナプロキセンとの併用により変化しなかった。また，アトゲパントの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} はナプロキセンとの併用によりいずれも約 1%低下した。全体として，ナプロキセンと併用投与したとき，アトゲパントの PK に臨床的に意義のある影響は認められなかった。

表 2.7.2-40. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はナプロキセン 500 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-06 試験）

	Geometric LSM		GMR, % (90% CI)
PK Parameter	Atogepant + Naproxen (Test)	Atogepant Alone (Reference)	Test/Reference
C_{max} (ng/mL)	718.00	717.19	100.11 (90.70 110.50)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	3312.38	3349.76	98.88 (91.72 106.61)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	3351.17	3395.58	98.69 (91.65 106.28)

N 38

Source: CGP PK 06 CSR, Table 11 4

アセトアミノフェンの T_{max} の中央値及び見かけの $t_{1/2}$ の平均値は，アトゲパントとの併用投与により変化しなかった（表 2.7.2-41）。また，アセトアミノフェンの C_{max} 及び AUC に対し，アトゲパントとの併用投与は臨床的に意義のある影響を与えなかった。

表 2.7.2-41. 健康成人被験者にアセトアミノフェン 1000 mg を単独で投与したとき及びアトゲパント 60 mg と併用投与したときのアセトアミノフェンの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-06 試験）

PK Parameter	Acetaminophen Administered Alone	Acetaminophen in Combination with Atogepant
C_{max} (µg/mL)	15.82 (5.25)	15.04 (6.54)
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	60.80 (18.61)	59.32 (18.42)
AUC_{0-inf} (µg•h/mL)	62.30 (19.01)	60.97 (18.86)
T_{max} (h)[a]	1.00 (0.50 2.00)	1.00 (0.50 4.00)
$t_{1/2}$ (h)	4.67 (1.48)	5.16 (1.68)
λ_z (1/h)	0.16 (0.05)	0.15 (0.05)
V_z/F (L)	117.16 (46.91)	132.39 (53.52)
CL/F (L/h)	17.80 (6.29)	18.54 (8.26)

N 39 acetaminophen alone; N 38 acetaminophen + atogepant

a. Median (range)

Source: CGP PK 06 CSR, Table 11 5

アセトアミノフェン 1000 mg とアトゲパント 60 mg を併用投与したとき，アセトアミノフェン 1000 mg を単独投与したときと比べ，アセトアミノフェンの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は，それぞれ 11%，6%及び 6%低下し，有意な影響は認められなかった（表 2.7.2-42）。全体として，アトゲパントを併用投与したとき，アセトアミノフェンの PK に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

表 2.7.2-42. 健康被験者にアセトアミノフェン 1000 mg を単独単回経口投与又はアトゲパント 60 mg と併用投与したときのアセトアミノフェンの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-06 試験）

	Geometric LSM		Ratio of Geometric Means, % (Lower 90% CI - Upper 90% CI)
PK Parameter	Acetaminophen + Atogepant (Test)	Acetaminophen Alone (Reference)	Test/Reference
C_{max} (µg/mL)	13.27	14.96	88.71 (81.03 97.12)
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	54.13	57.88	93.52 (88.58 98.73)
AUC_{0-inf} (µg•h/mL)	55.61	59.29	93.80 (88.9 98.96)

N 38
Source: CGP PK 06 CSR, Table 11 6

ナプロキセンの T_{max} の中央値及び見かけの $t_{1/2}$ の平均値は，アトゲパントとの併用投与により変化しなかった（表 2.7.2-43）。また，ナプロキセンの C_{max} 及び AUC に対し，アトゲパントとの併用投与は臨床的に意義のある影響を与えなかった。

表 2.7.2-43. 健康成人被験者にナプロキセン 500 mg を単独で投与したとき及びアトゲパント 60 mg と併用投与したときのナプロキセンの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-06 試験）

PK Parameter	Naproxen Administered Alone	Naproxen in Combination with Atogepant
C_{max} (µg/mL)	79.86 (12.27)	74.52 (14.71)
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	1209.99 (170.55)	1183.01 (186.88)
AUC_{0-inf} (µg•h/mL)	1292.47 (201.56)	1268.05 (218.17)
T_{max} (h)[a]	1.00 (0.50 4.00)	1.50 (0.50 6.00)
$t_{1/2}$ (h)	18.66 (2.99)	19.14 (2.67)
λ_z (1/h)	0.04 (0.01)	0.04 (0.01)
V_z/F (L)	10.55 (1.77)	11.05 (1.55)
CL/F (L/h)	0.40 (0.06)	0.41 (0.07)

N 36 naproxen alone; N 38 naproxen + atogepant

a. Median (range)

Source: CGP PK 06 CSR, Table 11 7

ナプロキセン 500 mg とアトゲパント 60 mg を併用投与したとき，ナプロキセン 500 mg を単独投与したときと比べ，ナプロキセンの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は，それぞれ 6%，2%及び 2%低下し，有意な影響は認められなかった（表 2.7.2-44）。全体として，アトゲパントを併用投与したとき，ナプロキセンの PK に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

表 2.7.2-44. 健康被験者にナプロキセン 500 mg を単独単回経口投与又はアトゲパント 60 mg と併用投与したときのナプロキセンの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-06 試験）

	Geometric LSM		Ratio of Geometric Means, % (Lower 90% CI - Upper 90% CI)
PK Parameter	Naproxen + Atogepant (Test)	Naproxen Alone (Reference)	Test/Reference
C_{max} (µg/mL)	73.76	78.67	93.76 (90.19 97.46)
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	1172.17	1197.13	97.92 (96.01 99.86)
AUC_{0-inf} (µg•h/mL)	1253.82	1275.90	98.27 (96.2 100.38)

N 36

Source: CGP PK 06 CSR, Table 11 8

以上まとめると，アトゲパントとアセトアミノフェン，及び，アトゲパントとナプロキセンとの間に DDI は認められなかった。アトゲパントとアセトアミノフェン，及び，アトゲパントとナプロキセンの併用投与は，安全かつ良好な忍容性を示し，各薬物の単剤投与と比較して安

全性プロファイルに重大な変化は認められなかった。アトゲパントはアセトアミノフェン又はナプロキセンと安全に併用投与できることが示された。

2.7.2.2.5.8 CGP-PK-13 試験－スマトリプタンを用いた DDI 試験

本試験は，18 歳以上 45 歳以下の健康成人男女被験者 30 例を対象としたアトゲパントとスマトリプタンの DDI を検討する，第 I 相，単一施設，非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー，DDI 試験であった。

本試験では，主要目的としてアトゲパントとスマトリプタンの DDI の可能性を評価した。被験者を 6 つの投与シークエンスのいずれかに無作為に割り付け，以下に示す Treatment A，B 及び C を空腹時に投与した。Treatment 間には 7 日間の休薬期間を設けた。

Treatment A：アトゲパント 60 mg を単回投与
Treatment B：スマトリプタン 100 mg を単回投与
Treatment C：アトゲパント 60 mg 及びスマトリプタン 100 mg を単回併用投与
登録され無作為化された計 30 例のうち，27 例が 3 期の Treatment を完了した。

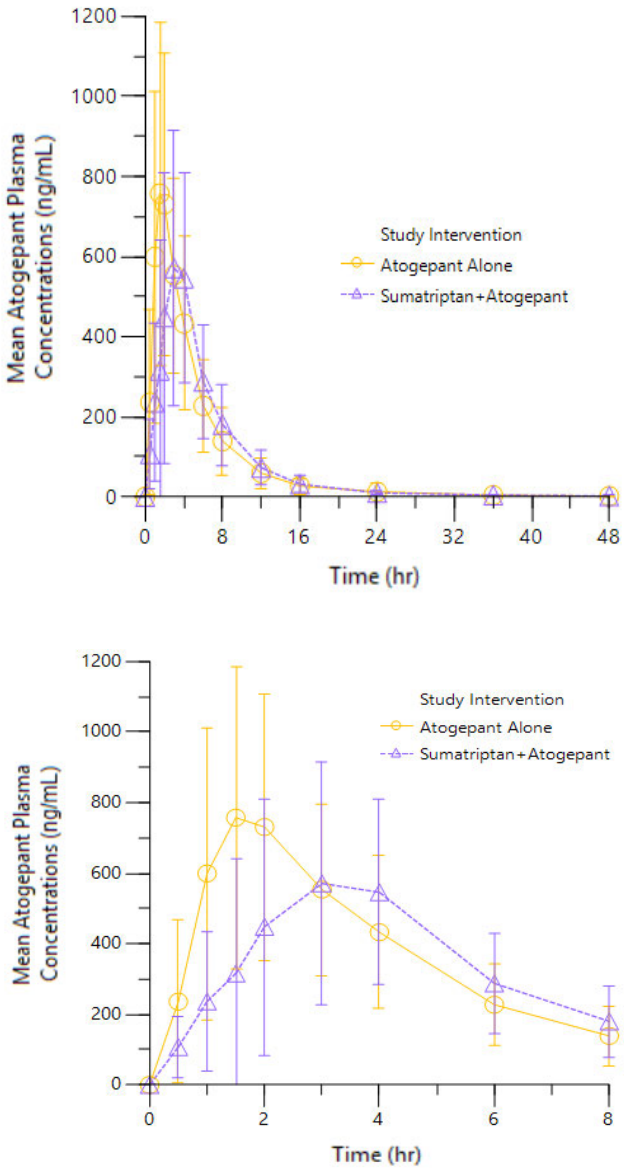
アトゲパントとスマトリプタンを併用投与したとき，アトゲパント単独投与と比べ，アトゲパントの T_{max} の中央値は 1.5 時間遅延したが，見かけの終末相 $t_{1/2}$ は概して類似していた（表 2.7.2-45 及び図 2.7.2-22）。

表 2.7.2-45. 健康成人被験者にアトゲパント 60 mg を単独で経口投与したとき及びスマトリプタン 100 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-13 試験）

PK Parameter	Atogepant Administered Alone	Atogepant in Combination with Sumatriptan
C_{max} (ng/mL)	840.78 (436.13)	667.72 (363.42)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	3873.05 (1974.58)	3695.23 (1913.98)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	3899.30 (1985.73)	3729.28 (1925.51)
T_{max} (h)[a]	1.50 (0.50　4.00)	3.00 (1.00　4.00)
$t_{1/2}$ (h)	8.24 (2.98)	8.67 (3.91)
λ_z (1/h)	0.10 (0.04)	0.10 (0.04)
V_z/F (L)	223.76 (119.90)	233.10 (120.01)
CL/F (L/h)	19.34 (9.30)	20.43 (10.78)

N　27
a.　Median (range)
Source: CGP PK 13 CSR, Table 11 1

図 2.7.2-22. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はスマトリプタン 100 mg 単回経口投与と併用したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-13 試験）



N 28 for atogepant alone; N 27 for sumatriptan + atogepant
Top panel linear, full profile; Bottom panel linear, profile truncated to 8 hours
Source: CGP PK 13 CSR, Figure 11.1

アトゲパント 60 mg を単独単回投与（Reference）と，スマトリプタン 100 mg 単回投与と併用（Test）したときのアトゲパントの PK を比較した（表 2.7.2-46）。アトゲパントの C_{max} はスマトリプタンとの併用により 22%低下した。アトゲパントの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} はスマトリプタンとの併用によりいずれも 5%増加した。

表 2.7.2-46. 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回経口投与又はスマトリプタン 100 mg と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-13 試験）

	Geometric LSM		%GMR (90% CI)
PK Parameter	**Atogepant + Sumatriptan (Test)**	**Atogepant Alone (Reference)**	**Test/Reference**
C_{max} (ng/mL)	616.41	785.65	78.46 (69.43 88.66)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	3407.59	3594.30	94.81 (85.60 105.00)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	3439.75	3619.91	95.02 (85.81 105.23)

N 27

Source: CGP PK 13 CSR, Table 11 2

スマトリプタンの T_{max} の中央値及び見かけの終末相 $t_{1/2}$ の平均値，並びにスマトリプタンの C_{max} 及び AUC は，スマトリプタン単独投与時とアトゲパントと併用投与時とで類似していた（表 2.7.2-47）。

表 2.7.2-47. 健康成人被験者にスマトリプタン 100 mg を単独で経口投与したとき及びアトゲパント 60 mg と併用投与したときのスマトリプタンの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-13 試験）

PK Parameter	**Sumatriptan Administered Alone**	**Sumatriptan in Combination with Atogepant**
C_{max} (ng/mL)	74.14 (33.06)	71.27 (36.15)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	306.44 (87.61)	311.30 (91.43)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)[a]	306.86 (94.23)	316.64 (97.14)
T_{max} (h)[b]	2.00 (0.50 4.00)	2.00 (0.50 4.00)
$t_{1/2}$ (h)[a]	3.89 (3.21)	4.14 (4.63)
λ_z (1/h)[a]	0.24 (0.09)	0.23 (0.08)
V_z/F (L)[a]	1803.87 (1079.84)	1985.05 (1813.18)
CL/F (L/h)[a]	355.59 (109.96)	345.19 (106.13)

N 27

a. N 24, 5 subjects in Study Treatment B group and 3 subjects in Study Treatment C group were excluded from descriptive statistics calculations since the terminal elimination phase could not be reliably estimated (adjusted Rsq < 0.8)

b. Median (range)
Source: CGP PK 13 CSR, Table 11 3

スマトリプタン 100 mg を単独投与したときと比べ，スマトリプタン 100 mg とアトゲパント 60 mg を併用投与したときのスマトリプタンの C_{max} は 5%低下し，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 2%増加した（表 2.7.2-48）。

表 2.7.2-48. 健康被験者にスマトリプタン 100 mg を単独単回経口投与又はアトゲパント 60 mg と併用投与したときのスマトリプタンの PK パラメータの統計的比較（CGP-PK-13 試験）

	Geometric LSM		Ratio of Geometric Means (%) (Lower 90% CI - Upper 90% CI)
PK Parameter	Sumatriptan + Atogepant (Test)	Sumatriptan Alone (Reference)	Test/Reference
C_{max} (ng/mL)	61.98	64.94	95.45 (84.95 107.24)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	292.29	286.56	102.00 (96.43 107.89)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	302.58	296.13	102.18 (96.58 108.11)

N 27
Source: CGP PK 13 CSR, Table 11 4

以上まとめると，アトゲパントとスマトリプタンを併用投与したとき，アトゲパント又はスマトリプタンの PK に臨床的に意義のある変化は認められなかった。また，アトゲパントとスマトリプタンを併用投与したときの忍容性は良好で，安全性の懸念は認められなかった。

2.7.2.2.5.9 CGP-PK-14 試験－トピラマートを用いた DDI 試験

本試験は，健康成人被験者を対象とした単一施設，非盲検，反復投与，2 コホート，DDI 試験であった。被験者を以下の 2 つのコホートのいずれかに組み入れた。本試験では主に，健康成人被験者におけるアトゲパントの PK に対するトピラマートの影響及びトピラマートの PK に対するアトゲパントの影響を評価した。

コホート 1：
Intervention A：Day 1–8 の朝にアトゲパント 60 mg を単独で 1 日 1 回投与
Intervention B：Day 8 の夜にトピラマート 25 mg を投与；Day 9 の朝にアトゲパント 60 mg とトピラマート 25 mg を投与し，夜にトピラマート 25 mg を投与；Day 10 の朝にアトゲパント 60 mg とトピラマート 50 mg を投与し，夜にトピラマート 50 mg を投与；Day 11 の朝にアトゲパント 60 mg とトピラマート 50 mg を投与し，夜にトピラマート 75 mg を投与；Day 12 の朝にアトゲパント 60 mg とトピラマート 75 mg を投与し，夜にトピラマート 75 mg を投与；Day 13–

17 の朝にアトゲパント 60 mg とトピラマート 100 mg を投与し，夜にトピラマート 100 mg を投与

コホート 2：

Intervention C：Day 1 の夜にトピラマート 25 mg を投与；Day 2 に 1 日 2 回トピラマート 25 mg を投与；Day 3 に 1 日 2 回トピラマート 50 mg を投与；Day 4 の朝にトピラマート 50 mg を投与し，夜に 75 mg を投与；Day 5 に 1 日 2 回トピラマート 75 mg を投与；Day 6–10 に 1 日 2 回トピラマート 100 mg を投与

Intervention D：Day 11–16 の朝にトピラマート 100 mg とアトゲパント 60 mg を投与し，夜にトピラマート 100 mg を投与；Day 17 の朝にトピラマート 100 mg とアトゲパント 60 mg を投与

コホート 1 で健康被験者に Intervention A（1 日 1 回アトゲパント 60 mg）及び Intervention B（1 日 1 回アトゲパント 60 mg＋定常状態のトピラマート）を投与したときのアトゲパントの定常状態での PK パラメータ及び統計的比較の結果を表 2.7.2-49 に示す。また，健康被験者に 1 日 1 回アトゲパント 60 mg を単独投与したとき又は定常状態のトピラマートと併用投与したときの定常状態のアトゲパントの血漿中濃度　時間プロファイルを図 2.7.2-23 に示す。

表 2.7.2-49.　健康被験者に Intervention A（1 日 1 回アトゲパント 60 mg）及び Intervention B（1 日 1 回アトゲパント 60 mg＋定常状態のトピラマート）を投与したときのアトゲパントの定常状態での PK パラメータの平均値（標準偏差）及び統計的比較（コホート 1，CGP-PK-14 試験）

PK Parameter	Atogepant Alone (Intervention A; Day 7, N=25)	Atogepant + Topiramate (Intervention B; Day 17, N=21)	GM Ratio (%) Intervention B/ Intervention A	90% CI
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	626.06 (376.90)	491.38 (263.03)	75.82	67.53　85.13
$T_{max,ss}$ (h)	2.0 (1　4)*	2.0 (1　3)*	0**	NA
$AUC_{0\text{-}tau,ss}$ (ng.h/mL)	3015.38 (1477.03)	2298.75 (1200.84)	74.55	68.72　80.87
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	10.20 (13.09)	6.32 (4.91)	NA	NA
$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	125.64 (61.54)	95.78 (50.04)	NA	NA

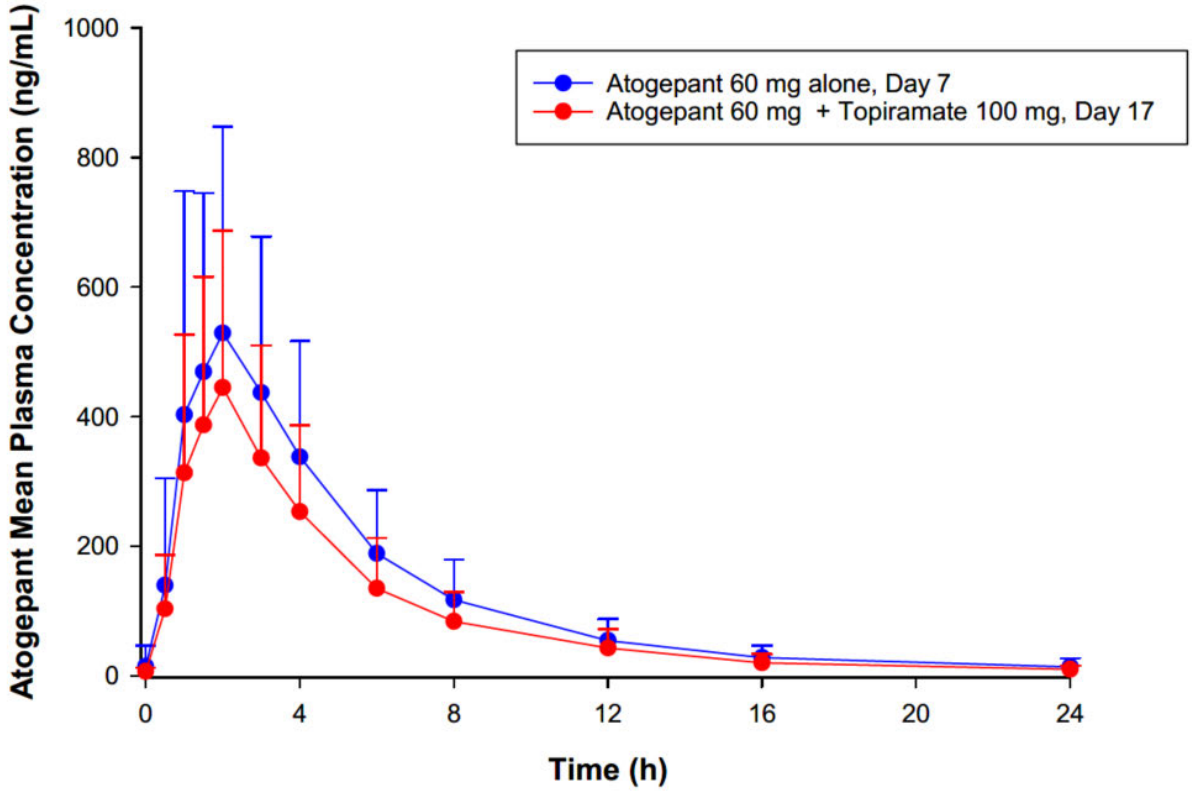
$AUC_{0\text{-}tau,ss}$　area under the plasma concentration versus time curve during dosing interval at steady state; CI　confidence interval; $C_{max,ss}$　maximum plasma drug concentration at steady state; $C_{min,ss}$　minimum plasma drug concentration at steady state; $C_{avg,ss}$　average plasma drug concentration at steady state; GM　geometric mean; PK　pharmacokinetic; $T_{max,ss}$　time of maximum plasma drug concentration at steady state; NA　not applicable.

*　Median (Minimum Maximum)

**　Difference of medians

Source: CGP PK 14 CSR, Table 11 9

図 2.7.2-23. 健康被験者に 1 日 1 回アトゲパント 60 mg を単独投与したとき又は定常状態のトピラマートと併用投与したときの定常状態のアトゲパントの血漿中濃度－時間プロファイル（平均値±標準偏差）（コホート 1，線形スケール，CGP-PK-14 試験）



Source: CGP PK 14 CSR, Figure 11.1

コホート 2 で健康被験者に Intervention C（1 日 2 回トピラマート 100 mg）及び Intervention D（1 日 2 回トピラマート 100 mg＋定常状態のアトゲパント）を投与したときのトピラマートの定常状態での PK パラメータ及び統計的比較の結果を表 2.7.2-50 に示す。また，健康被験者に 1 日 2 回トピラマート 100 mg を単独投与したとき又は定常状態のアトゲパントと併用投与したときの定常状態のトピラマートの血漿中濃度　時間プロファイルを図 2.7.2-24 に示す。

表 2.7.2-50. 健康被験者に Intervention C（1 日 2 回トピラマート 100 mg）及び Intervention D（1 日 2 回トピラマート 100 mg＋定常状態のアトゲパント）を投与したときのトピラマートの定常状態での PK パラメータの平均値（標準偏差）及び統計的比較（コホート 2，CGP-PK-14 試験）

PK Parameter	Topiramate Alone (Intervention C; Day 10, N=24)	Topiramate + Atogepant (Intervention D; Day 17, N=22)	GM Ratio (%) Intervention D/ Intervention C	90% CI
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	7.71 (1.62)	7.28 (1.78)	93.81	87.00 101.17
$T_{max,ss}$ (h)	1.5 (0 4)*	2.0 (0 4)*	0.5**	NA
$AUC_{0\text{-}tau,ss}$ (µg.h/mL)	76.51 (15.69)	72.57 (16.86)	94.53	88.14 101.38
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	5.20 (1.23)	4.70 (1.39)	NA	NA
$C_{avg,ss}$ (µg/mL)	6.38 (1.31)	6.05 (1.41)	NA	NA

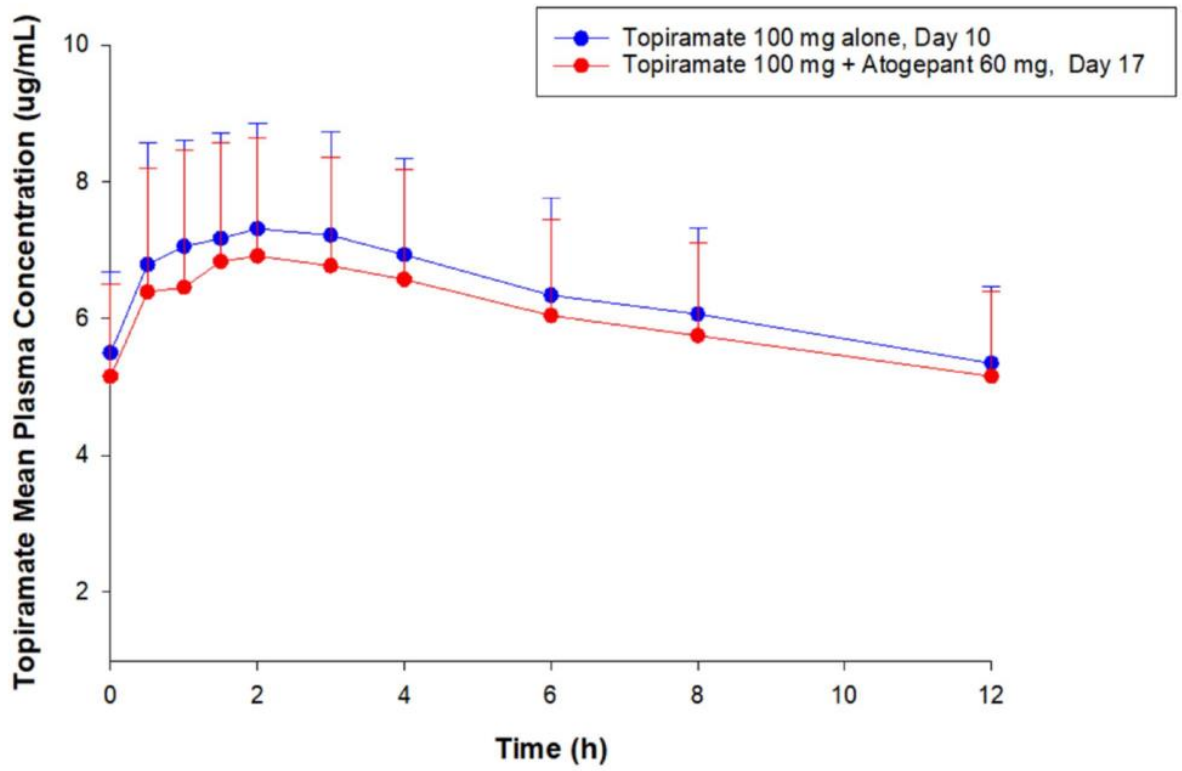
$AUC_{0\text{-}tau,ss}$ area under the plasma concentration versus time curve during dosing interval at steady state; BID twice daily; CI confidence interval; $C_{max,ss}$ maximum plasma drug concentration at steady state; $C_{min,ss}$ minimum plasma drug concentration at steady state; $C_{avg,ss}$ average plasma drug concentration at steady state; GM geometric mean; PK pharmacokinetic; $T_{max,ss}$ time of maximum plasma drug concentration at steady state; NA not applicable.

* Median (Minimum Maximum)

** Difference of medians

Source: CGP PK 14 CSR, Table 11.10

図 2.7.2-24. 健康被験者に 1 日 2 回トピラマート 100 mg を単独投与したとき又は定常状態のアトゲパントと併用投与したときの定常状態のトピラマートの血漿中濃度－時間プロファイル（平均値±標準偏差）（コホート 2，線形スケール，CGP-PK-14 試験）



Source: CGP PK 14 CSR, Figure 11 2

以上まとめると，アトゲパント及びトピラマートを単剤又は併用投与したとき，コホート 1 及び 2 のいずれにおいても安全性及び忍容性は良好であった。トピラマートによりアトゲパントの定常状態での C_{max} 及び定常状態での投与間隔の AUC（以下「$AUC_{0\text{-}tau,ss}$」）はそれぞれ 24%及び 25%低下し，この低下はトピラマートによる軽度の CYP3A4 誘導作用に起因すると考えられる。アトゲパントの広い有効用量範囲を考慮すると，この程度の変化が臨床的に意義のある影響となる可能性は低い。コホート 1 の Day 6 では朝の投与後 2 時間又は 6 時間に，同意が得られた一部の被験者から脳脊髄液（以下「CSF」）検体を採取し，CSF 中アトゲパント濃度を測定した。定常状態でのアトゲパントの CSF/血漿中濃度比の平均値は，投与後 2 時間で 0.1%，投与後 6 時間で 0.7%であった。定常状態でのトピラマートの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau,ss}$ は，トピラマートを単独投与したときとアトゲパントと併用投与したときで類似していた。アトゲパントとトピラマートを併用投与する際は，いずれの用量調節も不要と考える。

2.7.2.2.5.10 3101-106-002 試験（M21-212 試験）－Ubrogepant を用いた DDI 試験

本試験は，片頭痛と診断されてから 1 年以上経過した 18 歳以上 65 歳以下の男女被験者 31 例を対象とした第 Ib 相，多施設共同，非盲検，固定シークエンス，安全性，忍容性及び DDI 試験であった。被験者は以下の Study Intervention を受けた。本試験では主に，片頭痛の既往歴を有する被験者における単回投与時の ubrogepant の PK に対する定常状態のアトゲパントの影響及び定常状態のアトゲパントの PK に対する ubrogepant の単回投与の影響を評価した。

Study Intervention A：Day 1 に ubrogepant 100 mg を単独単回経口投与

Study Intervention B：Day 2–6 に 1 日 1 回アトゲパント 60 mg を単独経口投与

Study Intervention C：Day 7–28 に 1 日 1 回アトゲパント 60 mg を経口投与し，Day 7，10，13，16，19，22，25 及び 28 では，ubrogepant 100 mg と経口投与と併用

片頭痛の既往歴を有する被験者に Intervention B（1 日 1 回アトゲパント 60 mg）及び Intervention C（1 日 1 回アトゲパント 60 mg＋ubrogepant 100 mg 単回投与）を投与したときのアトゲパントの定常状態での PK パラメータ及び統計的比較の結果を表 2.7.2-51 に示す。また，片頭痛の既往歴を有する被験者に 1 日 1 回アトゲパント 60 mg を単独投与したとき又は ubrogepant 100 mg の単回投与と併用したときの定常状態のアトゲパントの血漿中濃度　時間プロファイルを図 2.7.2-25 に示す。

表 2.7.2-51. 片頭痛の既往歴を有する被験者に Intervention B（1 日 1 回アトゲパント 60 mg）及び Intervention C（1 日 1 回アトゲパント 60 mg＋Ubrogepant 100 mg 単回投与）を投与したときのアトゲパントの定常状態での PK パラメータの平均値（標準偏差）及び統計的比較（3101-106-002 試験）

Pharmacokinetic Parameters (Units)	Atogepant Intervention B Day 6 (N = 31)	Atogepant + Single Dose Ubrogepant Intervention C Day 7 (N = 31)	Geometric Mean Ratio (%) Intervention C/ Intervention B	90% CI
C_{max} (ng/mL)	942.68 (384.05)	998.15 (437.14)	104.09	94.02　115.25
T_{max}[a] (h)	1.5 (1.0　4.0)	1.5 (1.0　4.0)	0[b]	NA
AUC_{tau} (ng•h/mL)	4368.95 (1901.34)	4604.24 (2128.97)	104.48	97.59　111.86

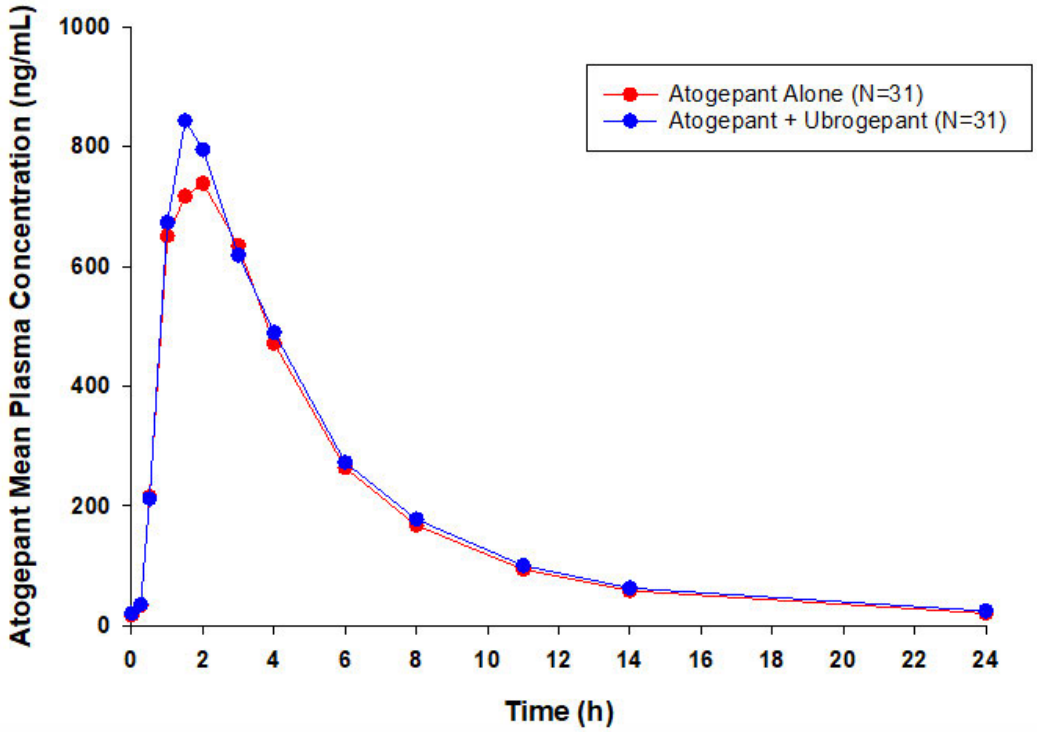
NA　Not applicable

a.　Median (Min Max).

b.　Difference of medians.

Source: 3101 106 002 CSR, Table 5

図 2.7.2-25. 片頭痛の既往歴を有する被験者に 1 日 1 回アトゲパント 60 mg を単独投与したとき又は Ubrogepant 100 mg の単回投与と併用したときの定常状態のアトゲパントの血漿中濃度－時間プロファイル（平均値）（線形スケール，3101-106-002 試験）



Source: 3101 106 002 CSR, Figure 3

片頭痛の既往歴を有する被験者に Intervention A（Ubrogepant 100 mg 単回投与）及び Intervention C（Ubrogepant 100 mg 単回投与＋定常状態のアトゲパント）を投与したときの Ubrogepant の PK パラメータ及び統計的比較の結果を表 2.7.2-52 に示す。また，片頭痛の既往歴を有する被験者に Ubrogepant 100 mg を単独単回投与したとき又は定常状態のアトゲパントと併用投与したときの Ubrogepant の血漿中濃度　時間プロファイルを図 2.7.2-26 に示す。

表 2.7.2-52. 片頭痛の既往歴を有する被験者に Intervention A（Ubrogepant 100 mg 単回投与）及び Intervention C（Ubrogepant 100 mg 単回投与＋定常状態のアトゲパント）を投与したときの Ubrogepant の PK パラメータの平均値（標準偏差）及び統計的比較（3101-106-002 試験）

Pharmacokinetic Parameters (Units)	Ubrogepant Intervention A Day 1 (N = 31)	Ubrogepant + Atogepant Intervention C Day 7 (N = 31)	Geometric Mean Ratio (%) Intervention C/ Intervention A	90% CI
C_{max} (ng/mL)	437.27 (190.26)	569.34 (284.11)	125.63	105.58 149.48
T_{max}[a] (h)	1.5 (1.0 4.0)	1.5 (1.0 4.0)	0[b]	NA
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	1861.26 (705.64)	2252.81 (966.45)	118.80	108.69 129.84
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	1894.68 (716.70)	2292.84 (973.11)	118.93	108.99 129.78
λz (1/h)	0.159 (0.042)	0.160 (0.044)	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	4.60 (1.06)	4.59 (1.05)	NA	NA
CL/F (L/h)	60.76 (20.69)	52.41 (23.61)	NA	NA
Vz/F (L)	403.39 (166.68)	349.68 (177.80)	NA	NA

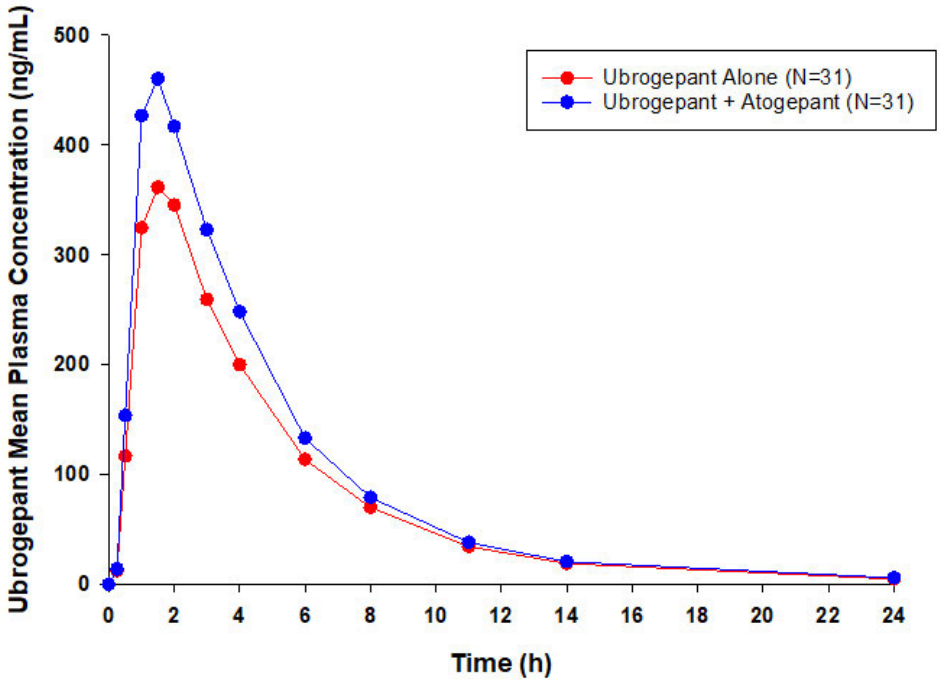
NA Not applicable

a. Median (Min Max).

b. Difference of medians.

Source: 3101 106 002 CSR, Table 4

図 2.7.2-26. 片頭痛の既往歴を有する被験者に Ubrogepant 100 mg を単独単回投与したとき又は定常状態のアトゲパントと併用投与したときの Ubrogepant の血漿中濃度－時間プロファイル（平均値）（線形スケール，3101-106-002 試験）



Source: 3101 106 002 CSR, Figure 2

以上まとめると，ubrogepant の AUC 及び C_{max} はアトゲパントとの併用によりそれぞれ 19%及び 26%増加したが，この ubrogepant の曝露量の増加は臨床的に重大な影響ではないと考える。また，ubrogepant の単回投与は，定常状態のアトゲパントの PK に重大な影響を及ぼさないと考えられる。アトゲパントと ubrogepant を併用投与したときの安全性のプロファイルは，いずれの薬剤を単独で投与したときと一貫しており，本試験で新たな安全性のシグナルは特定されなかった。

2.7.2.2.5.11 3101-105-002 試験－食事の影響を評価した試験

本試験は，健康成人男女被験者を対象とした単一施設，非盲検，無作為化，2 期クロスオーバー試験であった。本試験では主に，アトゲパント IR 錠を投与したときのアトゲパントの曝露量に対する高脂肪食の影響を評価した。被験者を以下の 2 つの投与シークエンス（Treatment A 及び B）のいずれかに無作為に割り付け，各 Treatment 間に 7 日以上の休薬期間を設けた。20 例の被験者が投与シークエンスに組み入れられ，19 例が試験を完了した。

Treatment A：食後にアトゲパント 60 mg を単回投与
Treatment B：空腹時にアトゲパント 60 mg を単回投与

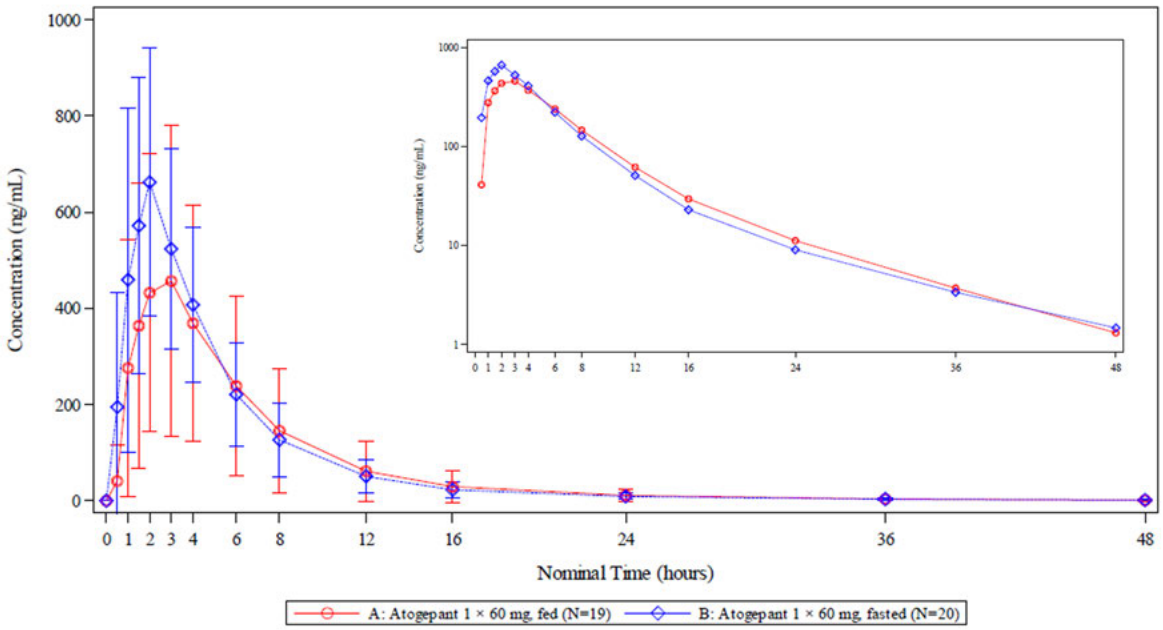
アトゲパントを食後及び空腹時に投与したときのアトゲパントの PK パラメータの要約を表 2.7.2-53 に，血漿中濃度　時間プロファイルを図 2.7.2-27 に示す。アトゲパントを食後に投与したときの C_{max} 及び AUC は空腹時に投与したときと比べやや低かったものの，T_{max} 及びラグタイム（以下「T_{lag}」）の中央値に差はなく，$t_{1/2}$，見かけの全身クリアランス（以下「CL/F」）及び見かけの終末相分布容積（以下「V_z/F」）も同程度であった。

表 2.7.2-53.　健康被験者に食後又は空腹時にアトゲパント 60 mg を投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（3101-105-002 試験）

Parameter	Study Treatment A: Atogepant 1 × 60 mg, Fed (N = 19)	Study Treatment B: Atogepant 1 × 60 mg, Fasted (N = 20)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	3088.54 (2207.78)	3460.48 (1564.37)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	3204.51 (2246.31)[a]	3486.77 (1568.33)
C_{max} (ng/mL)	593.75 (309.74)	731.64 (288.61)
T_{max} (h)[b]	2.01 (1.01　6.01)	2.01 (1.01　4.01)
T_{lag} (h)[b]	0.00 (0.00　1.01)	0.00 (0.00　0.00)
λ_z (1/h)	0.08 (0.03)[a]	0.08 (0.03)
$t_{1/2}$ (h)	9.41 (4.13)[a]	9.71 (3.30)
CL/F (L/h)	26.10 (15.20)[a]	21.03 (9.87)
V_z/F (L)	368.01 (299.19)[a]	298.95 (192.93)

a.　N　18
b.　Median (range)
Source:　3101 105 002 CSR, Table 14.2.2

図 2.7.2-27. 健康被験者に食後又は空腹時にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］）（3101-105-002 試験）



Inset: Mean profile, semilogarithmic scale
Source: 3101 105 002 CSR, Figure 11 1

食事の影響についての統計的解析の結果を表 2.7.2-54 に示す。$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} に対するシークエンスの影響は認められなかった（$P \geq 0.6831$）。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する期間の影響に関する p 値は 0.0170 及び 0.0375 であったが，投与間の差を考慮するとこの影響は除外された。C_{max} に対する期間は統計的に有意でなかった（$P = 0.0696$）。

表 2.7.2-54. 健康被験者に食後又は空腹時にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータの統計的比較（3101-105-002 試験）

	Fed (Test)		Fasted (Ref)		Ratios of GLSMs (%)			Intra-CV%		
								A	B	Inter-
Parameter (units)	N	GLSM	N	GLSM	Test/Ref	90% CIs		(Test)	(Ref)	CV%
AUC_{0-t} (h*ng/mL)[a]	19	2558.05	20	3130.99	81.70	71.57	93.26	23.80[a]		50.29
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	18	2606.55	20	3158.38	82.53	71.77	94.89	34.50	3.62	49.89
C_{max} (ng/mL)	19	527.40	20	677.01	77.90	64.14	94.62	40.75	29.73	30.32

a. Results for AUC_{0-t} were provided from a model without the repeated statement (which allowed the variance of the response to vary across different treatments), because the model did not converge.

Mixed effects model with natural logarithm transformed values of AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max}, as the dependent variable, terms for study treatment, sequence, and period as fixed independent variables and subject nested in sequence as a random effect.

Study treatment was a single dose of 60 mg atogepant immediate release formulation (1 × 60 mg tablet), under fed and fasted conditions.

Source: 3101 105 002 CSR, Table 14.2.3, Table 14.2.2

AUC_{0-t}，AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は，80.00%–125.00%の範囲内でなかった。食後投与により曝露量は低下したものの，AUC は約 18%，C_{max} は約 22%の低下であり，T_{max} の中央値には変化がなかった。

以上まとめると，個別の血漿中アトゲパント濃度　時間プロファイルから，いずれの Treatment においても大きな被験者内及び被験者間変動が認められた。IR 錠のアトゲパント 60 mg の PK に対し，統計的に有意な食事の影響が認められたものの，軽度であった。食後にアトゲパント 60 mg の IR 錠を投与したとき，空腹時に投与したときと比べ，AUC は約 18%低下し，C_{max} は約 22%低下したものの，T_{max} の中央値は変化しなかった。

2.7.2.2.6 薬力学

2.7.2.2.6.1 MK-8031 P001 試験－単回投与後の薬力学

MK-8031 P001 試験のパート II は，16 例の健康男性被験者にアトゲパント 0.4，2.5 及び 30 mg（経口液剤）又はプラセボを単回経口投与した，4 期クロスオーバー試験であり，アトゲパントの CIDV 阻害作用の PD 評価を行った。MK-8031 P001 試験のパート II の PK パラメータを表 2.7.2-55 に示す。

表 2.7.2-55. 健康男性被験者にアトゲパント 0.4，2.5 及び 30 mg（経口液剤）を空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P001 試験［パート II］）

Dose (mg)	AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{24h} (ng/mL)	T_{max} (h)[a]
0.4	7.97 (3.34)	1.59 (0.57)	0.0 (0.0)	1.50 (0.50 2.00)
2.5	62.76 (40.19)	10.92 (4.60)	0.32 (0.40)	1.05 (0.48 3.00)
30	772.48 (340.37)	138.20 (41.64)	3.24 (2.57)	1.50 (1.03 2.00)

a. Median (range)

Source: MK 8031 P001 CSR, Table 14.2 12 through Table 14.2 14

被験者は，アトゲパント又はプラセボ投与と同時に，各前腕の掌側に 10 mm のゴム製 O リングを装着し，2 時点でカプサイシン溶液（エタノール/ポリソルベート 20/水［3:3:4］溶液，300 µg/20 µL 及び 1000 µg/20 µL）を 2 回局所投与した（計 4 回カプサイシン投与）。各腕部へのカプサイシン投与のタイミングは，最大血流反応とアトゲパントの PK プロファイルの適切な時点が一致するように，0.5 及び 4.5 時間とした。ベースライン，投与後 1 及び 5 時間に，レーザードップラースキャンにより被験者の前腕の血流を測定し，また，アトゲパント PK 評価のための血液検体を採取した。

PD の結果の要約を表 2.7.2-56 に示す。CIDV 阻害に対するアトゲパントの EC_{50} 及び EC_{90} を推定したところ，それぞれ約 1.51 及び約 13.6 nM であった（MK-8031 P001 試験 CSR 11.3 項）[1]。EC_{50} の結果からアトゲパントは ubrogepant（MK-1602，EC_{50} は約 2.6 nM）より約 2 倍強力であると予測された。また，PK の結果から，アトゲパント 10 mg では投与後 12 時間まで，アトゲパント 30 及び 60 mg ではそれぞれ投与後 16 時間及び 24 時間まで，CGRP 受容体が 90%阻害されると予測された。

表 2.7.2-56. カプサイシン投与と共にアトゲパント又はプラセボを単回経口投与したときの皮膚血流量（Mean Perfusion）の要約（MK-8031 P001 試験［パート II］）

Time	Capsaicin Concentration (µg/20µL)	Treatment	Mean Perfusion N	Mean Perfusion GM[a] (Arbitrary)	Mean Perfusion GMR (Active/Placebo) (90% CI)[a]	Mean Perfusion % Inhibition (90% CI)[b]
1 hr	300	Placebo	15	1.98		
		0.4 mg	15	1.89	0.96 (0.77, 1.19)	4.5 (19.2, 23.5)
		2.5 mg	16	0.86	0.43 (0.35, 0.54)	56.6 (46.1, 65.1)
		30 mg	15	0.74	0.38 (0.30, 0.47)	62.5 (53.2, 69.9)
	1000	Placebo	16	2.19		
		0.4 mg	15	2.01	0.92 (0.74, 1.15)	8.1 (14.6, 26.3)
		2.5 mg	16	0.95	0.43 (0.35, 0.54)	56.6 (46.2, 64.9)
		30 mg	15	0.79	0.36 (0.29, 0.45)	64.1 (55.2, 71.2)
5 hr	300	Placebo	16	2.19		
		0.4 mg	15	0.89	0.41 (0.34, 0.48)	59.4 (51.6, 66.0)
		2.5 mg	16	0.77	0.35 (0.29, 0.42)	65.0 (58.4, 70.5)
		30 mg	15	0.73	0.33 (0.28, 0.40)	66.8 (60.4, 72.2)
	1000	Placebo	16	2.38		
		0.4 mg	15	1.06	0.44 (0.38, 0.52)	55.7 (48.1, 62.1)
		2.5 mg	16	0.83	0.35 (0.30, 0.41)	65.0 (59.3, 70.0)
		30 mg	15	0.77	0.32 (0.27, 0.38)	67.9 (62.4, 72.5)

a: Back transformed least squares mean (mean difference) and confidence interval from linear mixed effects model performed on natural log transformed values, separately at each time point and capsaicin concentration

b: Percent inhibition of dermal blood flow, calculated as (1 GMR) x 100 percent

Root mean square error on log scale from model: 0.356 at 1 hr and 300 µg/20 µL, 0.290 at 5 hr and 300 µg/20 µL, 0.341 at 1 hr and 1000 µg/20 µL, 0.241 at 5 hr and 1000 µg/20 µL

Source: MK 8031 P001 CSR, Table 11 5

2.7.2.2.6.2 CGP-PK-04 試験－Thorough QT 評価

本試験は，第 I 相単一施設試験であり，パート A 及びパート B の 2 つのパートで構成され，別々の被験者群で実施した。

パート A は，18 歳以上 45 歳以下の健康男女被験者 8 例を対象とした，単回投与，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，並行群間サブスタディであった。各被験者を 3:1 の比でアトゲパント又はプラセボに無作為に割り付けた。パート A では主に治療用量を上回る用量のアトゲパント（300 mg）を単回投与したときの安全性，忍容性及び PK を評価した。

本試験の主要パートであるパート B は，18 歳以上 45 歳以下の健康男女被験者 60 例を対象とした，無作為化，二重盲検（アトゲパント及びプラセボのみ），3 期，6 投与シークエンス，単回投与クロスオーバー試験であった。被験者に，アトゲパント，モキシフロキサシン及びプラセボを無作為に割り付けられたシークエンスで空腹時にそれぞれ単回投与した。休薬期間として 7 日間以上の投与間隔を設けた。パート B では主に，治療用量を上回る用量のアトゲパントが心再分極に及ぼす影響を評価した。

パート A では計 8 例の被験者が登録され，全ての被験者（6 例にアトゲパント，2 例にプラセボを投与）が試験を完了した。パート B では計 60 例（6 つの投与シークエンスに各 10 例）の被験者が登録された。全 60 例にアトゲパントが投与され，59 例にモキシフロキサシンが投与され，59 例にプラセボが投与された。

アトゲパントの PK パラメータは，パート A 及びパート B で類似していた（表 2.7.2-57）。パート B でのアトゲパントの血漿中濃度　時間プロファイルを図 2.7.2-28 に示す。なお，アトゲパントを 300 mg 単回投与したときに得られた PK パラメータは，低用量のアトゲパントが投与された過去の試験結果から用量比例性を想定して予測される値と一貫していた。

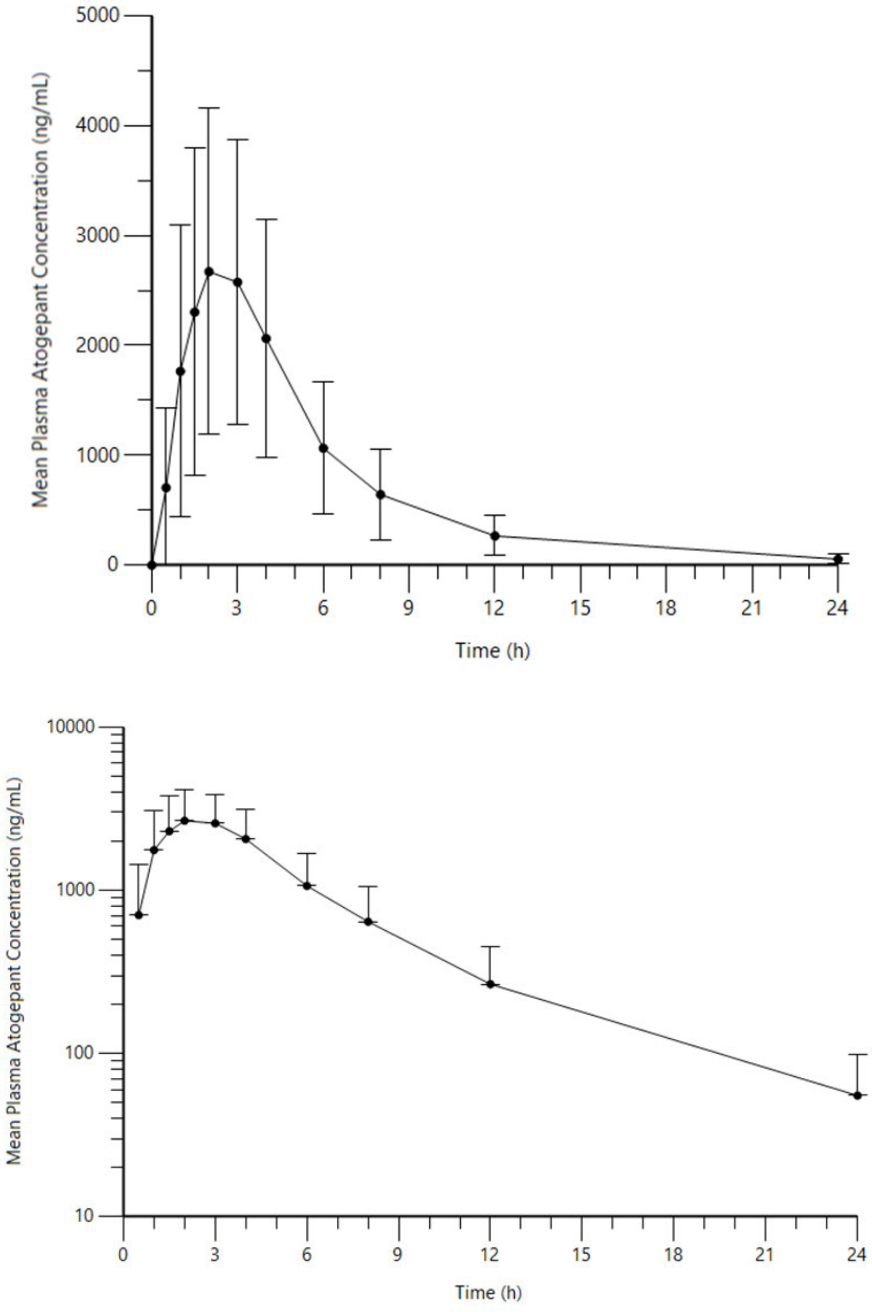
表 2.7.2-57.　健康男女被験者にアトゲパント 300 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（CGP-PK-04 試験）

PK Parameter	Part A (N = 6)	Part B (N = 60)
C_{max} (ng/mL)	2893.7 (2181.7)	3197.2 (1530.9)
T_{max} (h)[a]	3.50 (1.50　4.00) [a]	2.08 (1.08　6.08) [a]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng•h/mL)	15917.7 (9861.2)	16606.9 (8242.4)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	17076.6 (9746.8)	16640.2 (8254.4)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	17284.4 (9689.7)	NC
λ_z (1/h)	0.07 (0.04)	NC
$t_{1/2}$ (h)	13.31 (7.49)	NC
CL/F (L/h)	24.0 (11.1)	NC
V_z/F (L)	458.0 (291.7)	NC

a.　Median (range)

Source: CGP PK 04 Table 11 1

図 2.7.2-28. 健康被験者にアトゲパント 300 mg を単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度－時間プロファイル（算術平均値［標準偏差］，CGP-PK-04 試験［パート B］）



Top panel linear scale; Bottom panel semilogarithmic scale
Source: CGP PK 04 CSR, Figure 11 2

陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を投与したとき，事前に規定した時点（2，3 及び 4 時間時点）での QTcF 間隔に統計学的に有意な延長（ベースライン及びプラセボで補正した QTcF の両側 90% CI の下限値が閾値である 5 msec を上回る）が認められ，十分な分析感度が示された。

アトゲパント投与時（300 mg 単回経口投与）とプラセボ投与時の QTcF 間隔の差の最小二乗平均値の点推定値及び最小二乗平均値の両側 90% CI の上限値は，すべての時点で閾値である 10 msec を下回った（表 2.7.2-58）。平均 ΔΔQTcF の最大変化量は，アトゲパント 300 mg 投与 24 時間後で+0.6 msec であった。

表 2.7.2-58. アトゲパント 300 mg 単回経口投与後の各時点でのアトゲパント投与時とプラセボ投与時での QTcF 間隔の時間を一致させた変化量の差の平均値（CGP-PK-04 試験）

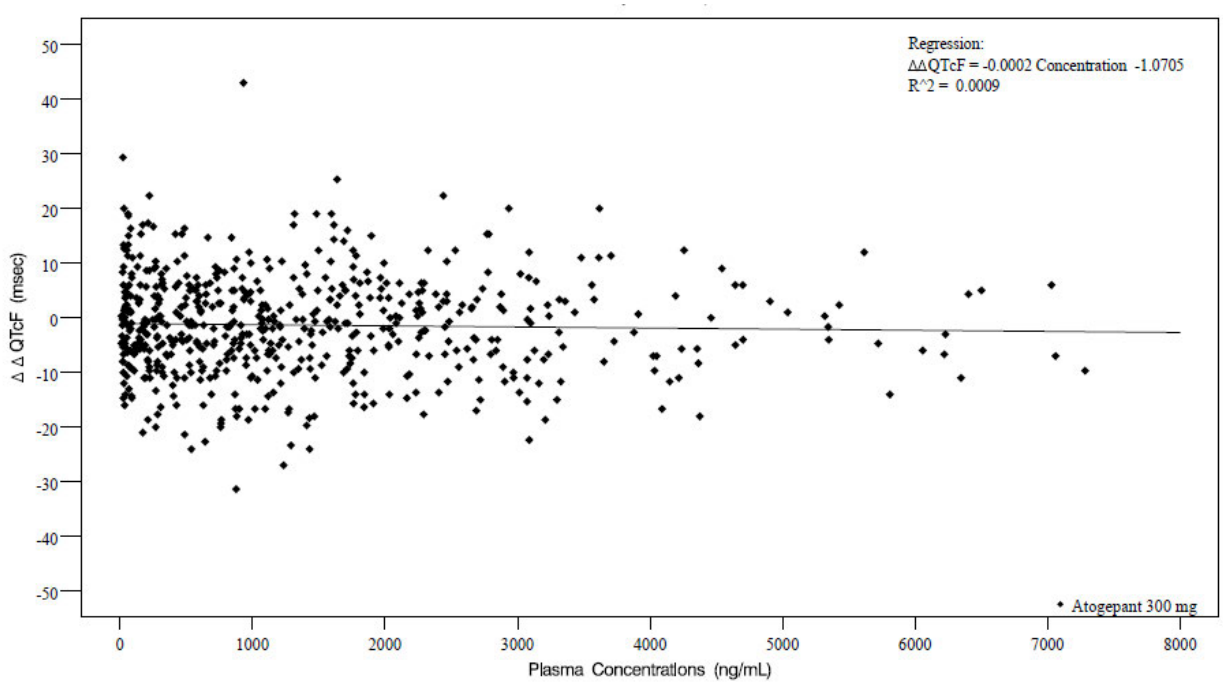
Timepoint	LS Mean Difference (Atogepant-Placebo)	90% Confidence Intervals	
		Lower	Upper
0.5	1.9	3.9	0.0
1	2.1	4.0	0.2
1.5	0.2	1.9	1.5
2	1.5	3.4	0.3
3	3.8	5.9	1.8
4	4.5	6.5	2.5
6	2.1	4.3	0.1
8	2.9	4.7	1.2
12	1.8	3.9	0.3
24[a]	0.6	1.4	2.6

a. The largest upper limit of the 2 sided 90% CI of atogepant 300 mg versus placebo out of all time points

Source: CGP PK 04 CSR, Table 11 4

アトゲパント 300 mg を投与したときの血漿中アトゲパント濃度とプラセボ及びベースラインで補正した QTcF 間隔の変化量との散布図を図 2.7.2-29 に示す。血漿中アトゲパント濃度の増加とベースラインからの QTcF 間隔の変化量の間に傾向は認められなかった。そのため，血漿中アトゲパント濃度と QT に関する更なる解析は実施しなかった。

図 2.7.2-29. 血漿中アトゲパント濃度と ΔΔQTcF との散布図（CGP-PK-04 試験）



Source: CGP PK 04 CSR, Figure 11 7

その他の解析として，QTcF 間隔が 450 msec 超 480 msec 以下の極値を示した被験者は，モキシフロキサシン 400 mg 投与時では 8 例（投与後 1–4 時間）であったのに対し，アトゲパント 300 mg 投与時では 1 例（投与後 6 時間）であった。プラセボ投与時では QTcF 間隔が 450 msec を超える極値を示した被験者は認められなかった。モキシフロキサシン投与時ではベースラインからの QTcF 間隔の変化量が 30 msec 超 60 msec 以下の極値を示した被験者が 1 例（投与後 1 時間）認められたが，アトゲパント又はプラセボ投与時では認められなかった。心電図（以下「ECG」）の異常所見の分布は治験薬間で類似していた。

以上まとめると，陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を投与したとき，事前に規定した時点での QTcF 間隔に統計学的に有意な延長（ベースライン及びプラセボで補正した QTcF の両側 90% CI の下限値が閾値である 5 msec を上回る）が認められ，十分な分析感度が示された。治療用量を上回る用量（300 mg）のアトゲパントを投与したとき，プラセボ補正及びベースライン補正した QTcF 間隔に意義のある変化は認められなかった（ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限は閾値である 10 msec を下回った）。健康成人被験者においてアトゲパントは心再分極に影響を及ぼさなかった。アトゲパントの PK パラメータは，パート A 及びパート B で類似していた。得られた PK パラメータは，これまでの低用量のアトゲパントが投与された試験で用量比例性が

認められていることから予測される値と一貫していた。治療用量を上回る用量のアトゲパントを単回投与したとき，安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.2.3 モデリング&シミュレーション

母集団解析である CGP-MS-01，CGP-MS-02，CGP-MS-03，3101-S02-000，3101-S03-000，R&D/23/2537 及び R&D/24/1436 はそれぞれ，第 II/III 相 CGP-MD-01 試験開始前（CGP-MS-01），第 II/III 相 CGP-MD-01 試験終了後（CGP-MS-02），第 III 相 3101-301-002 試験終了後（CGP-MS-03），第 III 相 3101-303-002 試験終了後（3101-S02-000），第 III 相 3101-304-002 試験終了後（3101-S03-000 及び R&D/23/2537）及び第 II/III 相 M22-056 試験終了後（R&D/24/1436）に実施した。CGP-MS-01 での母集団 PK モデルは，第 I 相試験 5 試験から得られたデータを用いて構築した予備的な母集団 PK モデルであり，以降の解析により置き換わるため，本項で詳細は記載しない。CGP-MS-02，CGP-MS-03，3101-S02-000，3101-S03-000，R&D/23/2537 及び R&D/24/1436 は，いずれも母集団 PK モデルの再解析及び主要な臨床試験から得られた臨床データの結果を用いた曝露　反応解析を含む。

全ての母集団解析は一貫した方法により実施した。母集団 PK 解析については，健康被験者及び片頭痛患者にアトゲパントを単回又は反復投与して得られたデータを用いて，非線形混合効果モデルによりアトゲパントの PK を記述する構造モデルを構築した。その後，ステップワイズ法を用いて，重要となる共変量（体重，用量，人種，性別，製剤等）を探索した。確立した母集団 PK モデルを用いて，主要な試験における被験者の曝露パラメータ（C_{max}，C_{min}，平均血漿中濃度（以下「C_{avg}」），閾値を超える時間等）を個別に算出した。これらの曝露パラメータを用いて曝露　反応解析を実施した。各解析では，パラメータの数値や Goodness of fit（以下「GOF」）の確認，並びに，Visual predictive check（以下「VPC」）を実施し，適切な母集団 PK モデル及び曝露　反応モデルを選択した。

3101-S04-000 では，PBPK モデルを用いて，弱い若しくは中等度の CYP3A4 阻害剤，又は，P-gp 若しくは BCRP の阻害剤と併用したときのアトゲパントの曝露量を予測した。更に，PBPK モデルを用いて，アトゲパントがスタチン（OATP の基質）又はメトホルミン（MATE1 及び OCT2 の基質）の PK に及ぼす影響，並びに，重度の腎機能障害がアトゲパントの PK に及ぼす影響を評価した。

2.7.2.3.1 CGP-MS-02

CGP-MS-02 は第 II/III 相 CGP-MD-01 試験終了後に実施した。第 I 相試験 9 試験から得られた血漿中濃度及び第 II/III 相 CGP-MD-01 試験から得られた血液中濃度（乾燥血液検体）について，631 例の被験者から得られた 7940 件のアトゲパント濃度データ（このうち，1431 件のデータは CGP-MD-01 試験での 414 例から得られた）を母集団 PK 解析に含めた。また，有効性データとして，CGP-MD-01 試験でプラセボ投与を含む 795 例の被験者から得られた 3052 件の月間片頭痛時間及び片頭痛日数を用いた。

非線形混合効果モデルを用いて，CGP-MS-01 で構築した母集団 PK モデルを更新した。構造モデル構築後に，共変量探索として個々の患者特性（体重，用量，人種，性別など）や剤形などの影響を評価した。最終モデルの適格性は，数値や GOF 及び VPC により確認した。典型的な母集団 PK プロファイルをシミュレートし，CGP-MD-01 試験での各患者個別の C_{max}，AUC，C_{avg} 及び 1 日当たりの閾値レベルを超える時間を算出した。これらの曝露量を用いて有効性における曝露　反応関係を評価した。月間片頭痛日数のデータは，ゼロ過剰ポアソン分布を用いて計数データとして解析した。その後，モデルを拡張し，時間推移，プラセボ反応及びアトゲパントの曝露　反応関係等の潜在的な構造要素を記述した。最終モデルの適格性は，パラメータ精度の数値的確認及び VPC により確認した。月間片頭痛時間のデータは，産生又は消失を含む暫定的なアトゲパントの効果を含めたターンオーバーモデルを用いて解析した。最終モデルの適格性は，数値や GOF 及び VPC により確認した。

母集団 PK 解析

アトゲパントの PK プロファイルは，ラグタイムを含む一次吸収及び中央コンパートメントからの一次消失を仮定した 3 コンパートメントモデルで最もよく記述された。最終母集団 PK モデルでのパラメータの推定値は CGP-MS-02 報告書 Table 9 に記載した。本母集団 PK 解析の結果を以下に要約する。

- 典型的な見かけのクリアランス及び中央コンパートメントの見かけの分布容積の推定値はそれぞれ，18.2 L/h 及び 73 L であった。見かけのクリアランス，吸収速度及び見かけのコンパートメント間クリアランスにおける個体間変動（%CV）はそれぞれ，26.9%，82.6%及び 74.2%であった。
- 用量はアトゲパントの PK に統計学的に有意な影響を及ぼした。
  - 吸収速度は用量の増加に伴い低下した。
  - 相対的バイオアベイラビリティ（以下「F_{rel}」）はアトゲパントの用量の増加に伴い増大した。F_{rel} に対する用量 60 mg の効果は 10 mg と比べ 15.5%高かった。
- アトゲパントを経口液剤で投与したとき（第 I 相 MK-8031-P001 試験のみ），他の試験で錠剤を投与したときの F_{rel} より 54.7%低かった。
- 血液/血漿中濃度比の補正係数によりモデルの当てはまりが改善され，血液中濃度は血漿中濃度の 56.7%と予測された。

曝露－反応解析

片頭痛日数は，ゼロ過剰ポアソンモデルによりよく記述され，片頭痛日数に対する治療効果の導入によりモデルの当てはまりは改善した。しかしながら，治療効果を一定とし曝露量に依存しないモデルが，個別曝露量を考慮したモデルより性能が高かった。また，片頭痛時間についても，治療効果を一定としたモデルが個別曝露量を考慮したモデルより性能が高かった。

以上より，CGP-MD-01 試験で得られた月間片頭痛日数及び片頭痛時間に対し，アトゲパントの影響が認められたものの，この影響は検討した用量範囲においてアトゲパントの用量又は個別曝露量との関係性は認められなかった。

2.7.2.3.2 CGP-MS-03

CGP-MS-03 は第 III 相 3101-301-002 試験終了時に実施した。本母集団 PK モデルでは，第 III 相 3101-301-002 試験及び第 I 相臨床試験 4 試験から得られた血漿中濃度データを新たに追加し，計 1287 例の被験者から得られた 11763 件のデータを含めてモデルを構築した。このうち，1431 件のデータは第 II/III 相 CGP-MD-01 試験の 414 例の被験者から，2192 件のデータは第 III 相 3101-301-002 試験の 522 例から得られた。

曝露　反応解析モデルでは，第 III 相 3101-301-002 試験でプラセボ投与を含む 873 例の被験者から得られた月間片頭痛日数に関する 3419 件のデータを CGP-MS-02 の ER 解析データセットに追加した。

母集団 PK 解析

アトゲパントの PK プロファイルは，ラグタイムを含む逐次 0 次/1 次吸収モデル及び中央コンパートメントからの線形消失を仮定した 3 コンパートメントモデルで最もよく記述された。構造モデルの吸収コンポーネントを修正することにより，吸収相の当てはまりが数値的及び視覚的に改善した。最終母集団 PK モデルでのパラメータの推定値は CGP-MS-03 報告書 Table 14 に記載した。本母集団 PK 解析の結果を以下に要約する。

- 典型的な見かけのクリアランスは，健康被験者（22.9 L/h）と比べ患者（17.4 L/h）で 23.7%低かった。
- 典型的な見かけの分布容積の推定値は 86.1 L であった。健康被験者と患者の間で差は認められなかった。
- 見かけのクリアランス，吸収時間（0 次），見かけの rapid コンパートメント間クリアランス及び rapid 末梢コンパートメントの見かけの分布容積の個体間変動（%CV）を推定したところ，それぞれ 15.6%，40.4%，68.6%及び 77.5%であった。
- 本モデルでの解析から，経口投与した薬物量の約 69%は 0 次過程により吸収され，残りは 1 次過程により吸収されることが示唆された。これまでのモデル解析結果と同様に吸収は高用量でやや延長した。
- F_{rel} は用量の増大に伴い増加した。F_{rel} に対するアトゲパントの用量 60 mg による影響は 10 mg と比べ 24%高かった。
- 中央コンパートメントの分布容積は体重による影響を受け，0.41 をべき数とした指数関数としてモデルに組み込んだ。
- 血液/血漿中濃度比の補正係数によりモデルの当てはまりが改善され，血液中濃度は血漿中濃度の 57.3%と予測された。
- 本母集団 PK 解析から得られた結果は，第 I 相臨床試験で得られた結果と概ね一貫していた。

曝露－反応解析

月間片頭痛日数は，ゼロ過剰ポアソンモデルによりよく記述された。CGP-MS-02 での結果と同様に，治療効果の導入によりモデルは改善したが，アトゲパント 1 日 1 回 10 mg 投与から 1 日 2 回 60 mg 投与の用量範囲でのアトゲパントの曝露量と治療効果に関係性は認められなかった。共変量（年齢，ベースライン時の月間片頭痛日数，性別，片頭痛歴の長さ，片頭痛予防薬の使用歴，及び急性期治療薬の使用）を評価したところ，ベースライン時の月間片頭痛日数のみが月間片頭痛日数の減少に対し影響を及ぼすことが示され，ベースライン時での月間片頭痛日数が長いほど治療効果は低かった（CGP-MS-03 報告書 Table 18）。3101-301-002 試験のみの部分集団を用いた感度分析でも，統計学的に有意な曝露　反応関係は認められなかった。また，データセットを 3101-301-002 試験で片頭痛予防薬の使用歴がある被験者のみ（約 70%）に限定した場合，数値的な曝露　反応の傾向はみられたものの，統計学的に有意ではなかった（CGP-MS-03 報告書 Figure A.7.4， Figure A.8.4， Figure A.9.4， Figure A.10.4， Figure A.11.4， Figure A.12.4 及び Figure A.13.4）。

2.7.2.3.3　3101-S02-000

3101-S02-000 は第 III 相 3101-303-002 試験終了時に実施した。本母集団 PK モデルでは第 III 相 3101-303-002 試験の血漿中濃度データを含め，1 日 1 回 60 mg 又は 1 日 2 回 30 mg のアトゲパントを投与された 350 例から得られた 1542 件のデータを用いた。曝露　反応解析モデルには，プラセボ投与を含む 596 例の被験者から得られた主要反応評価項目である月間片頭痛日数に関する 2339 件のデータを含めた。

これまでにアトゲパントの母集団 PK モデルとして構築した，ラグタイムを含む逐次 0 次/1 次吸収モデル及び中央コンパートメントからの線形消失を仮定した 3 コンパートメントモデルは，慢性片頭痛患者でのアトゲパントの PK についてもよく記述した。アジア諸国（中国，日本及び韓国）に居住する被験者と非アジア諸国（北米及び欧州）に居住する被験者での予測曝露量を探索的に比較したところ，地域による顕著な差は認められなかった（3101-S02-000 報告書 Table A.7.1 及び Table A.7.2）。

月間片頭痛日数に対し，アトゲパントの曝露量による影響が認められた。血漿中アトゲパント濃度が閾値である 8.4 ng/mL（13.6 nM，CIDV の EC_{90}）を超える時間は，用量や曝露量に依存しないアトゲパントの効果に基づくモデルをわずかに改善したが，1 日 2 回 30 mg 及び 1 日 1 回 60 mg のいずれのレジメンでも大部分の被験者における血漿中アトゲパント濃度は 1 日を通して 8.4 ng/mL 超であった。プラセボ反応は，ベースライン時の片頭痛日数が多い被験者で高く，東アジア諸国の被験者で低かった。シミュレーションの結果から，1 日 2 回 30 mg 及び 1 日 1 回 60 mg でのアトゲパント投与により，プラセボと比べ月間片頭痛日数が減少することが示されたが，1 日 2 回 30 mg と 1 日 1 回 60 mg のレジメン間で臨床的に意味のある差は認められなかった（3101-S02-000 報告書 Figure 34）。アトゲパントの C_{avg} が高いほど，経時的に体重が減少する傾向が認められた（3101-S02-000 報告書 Figure 27）。便秘の発現割合はプラセボと比べアトゲパントを投与した被験者で高かったが，曝露量との明らかな関係性はみられなかった（3101-S02-000 報告書 Figure 31）。また，悪心の発現割合はプラセボと比べアトゲパントを投与した被

験者で高かったが，C_{max} の増大と一貫した傾向はみられなかった（3101-S02-000 報告書 Figure 29）。

2.7.2.3.4 3101-S03-000

3101-S03-000 は第 III 相 3101-304-002 試験終了時に実施した。本解析の主な目的は，1）過去に 2–4 種類の片頭痛予防薬で効果不十分であった反復性片頭痛成人患者におけるアトゲパントの血漿中濃度推移を記述するため，既存の母集団 PK モデルの検証及び必要に応じて更新すること，2）この患者集団における主要評価項目（月間片頭痛日数の減少）に対する曝露　反応関係を記述するモデルを（再）構築し，潜在的な共変量効果の影響を評価することであった。モデル構築・評価のため，第 III 相 3101-304-002 試験で 127 例の被験者から得られた 562 件の PK データ，及び，280 例の被験者（プラセボ投与含む）から得られた 1108 件の月間片頭痛日数のデータを含めた。

MAXEVAL=0 を用いて新たなデータに既存の母集団 PK モデルを適用した。予測値と実測値の整合性を確認した後，3101-304-002 試験での被験者別の C_{max}，AUC，C_{avg}，C_{min}（トラフ血漿中濃度）及び 1 日あたりの閾値を超える時間を算出した。これらの曝露量は曝露　反応解析に用いた。これまでに構築した曝露　反応モデルを用いて月間片頭痛日数を計数データとして解析することでモデルの更新を開始し，モデルを拡張後，潜在的な共変量及びアトゲパントの曝露　反応性を検討した。最終モデルの適格性はパラメータ精度の数値的確認及び VPC により確認した。

既存の PK モデルは反復性片頭痛被験者にアトゲパントを 1 日 1 回 60 mg 投与したときの PK を良好に記述した。月間片頭痛日数はアトゲパントの効果を全か無かとした一般化ポアソンモデルによりよく記述され，曝露　反応関係は特定されなかった。過去に効果不十分であった薬剤の数やベースライン時の片頭痛日数などは，治療効果に顕著な影響を及ぼす共変量と特定されなかった（3101-S03-000 報告書 Figure 14 及び Figure 15）。

2.7.2.3.5 R&D/23/2537

R&D/23/2537 では，第 II/III 相 CGP-MD-01 試験，第 III 相 3101-301-002 試験及び第 III 相 3101-304-002 試験での反復性片頭痛患者，並びに，第 III 相 3101-303-002 試験での慢性片頭痛患者におけるアトゲパントの曝露　反応解析を評価した。本解析の目的は，反復性及び慢性片頭痛患者におけるアトゲパントの曝露量と月間片頭痛日数及びベースラインからの変化量との関係性を評価することであった。アトゲパントの曝露量パラメータ（C_{avg}，C_{max}，C_{min}，7 nM を超える時間［T1］，13.9 nM を超える時間［T2］及び 28 nM を超える時間［T3］）は過去の解析（CGP-MS-03，3101-S02-000 及び 3101-S03-000）で算出したものを用いた。アトゲパントの有効性に関する曝露　反応解析のため，第 II/III 相及び第 III 相試験のデータを併合したメタデータセットを用いて，経時的な月間片頭痛日数（ベースライン時，Week 1–4，Week 5–8 及び Week 8–12）を解析した。以下に示すように逐次的にモデルを構築した。

1. VPC によるプラセボモデルのポアソン分布，二項分布及び正規分布の評価
2. 目的関数値の比較による種々の曝露指標と曝露　反応関係の評価
3. ステップワイズ法による共変量の探索，及び VPC による最終モデルの評価

月間片頭痛日数に関する曝露　反応最終モデルは，曝露量を C_{min} とした E_{max} モデルを用いた正規分布により記述した。このモデルは十分に実測値を経時的に記述した。また，最終モデルで慢性片頭痛患者にアトゲパントを 1 日 1 回 60 mg で投与したときの月間片頭痛日数及びベースラインからの変化量をシミュレートしたところ，元の曝露量と最大 60%まで低下した曝露量との間に臨床効果の差は示唆されなかった（R&D/23/2537 報告書 Figure 6 及び Figure 7）。

2.7.2.3.6　R&D/24/1436

R&D/24/1436 では，第 II/III 相 M22-056 試験での日本人反復性片頭痛患者におけるアトゲパントの母集団 PK 及び曝露　反応解析を実施した。本解析の目的は，日本人反復性片頭痛患者におけるアトゲパントの母集団 PK を評価し，アトゲパントの曝露　反応関係（有効性及び安全性）を評価することであった。これまでに構築した母集団 PK モデルを用いて，第 II/III 相 M22-056 試験から得られた血漿中アトゲパント濃度の実測値を事後解析により記述した。第 II/III 相 CGP-MD-01 試験，第 III 相 3101-301-002 試験及び第 III 相 3101-304-002 試験での反復性片頭痛患者及び第 III 相 3101-303-002 試験での慢性片頭痛患者から得られた臨床データを用いて，経時的な月間片頭痛日数（ベースライン，Week 1–4，Week 5–8 及び Week 9–12）に対する曝露　反応モデルを構築した（2.7.2.3.5 項）。この曝露　有効性モデルとこれまでに構築した C_{min}，C_{max} 及び C_{avg} での基本モデルを用いて，第 II/III 相 M22-056 試験での月間片頭痛日数におけるアトゲパントの効果を記述した。モデルの適格性は VPC 及びシミュレーションにより確認した。アトゲパントの効果をより可視化するため，月間片頭痛日数は曝露量範囲を超えて予測値をプロットした。12 週間の二重盲検投与期間中のいずれかの時点での安全性事象に関する曝露　反応関係性を，アトゲパントの C_{avg} を曝露量の指標とした四分位プロットにより評価した。安全性事象に対しロジスティック回帰分析を実施し，予測変数としてアトゲパントの C_{avg} と M22-056 試験の特定の評価項目（便秘，悪心，立位及び座位収縮期血圧上昇，立位及び座位拡張期血圧上昇）との関係性を評価した。モデルの適格性は VPC 及びシミュレーションにより確認した。

過去に構築した反復性片頭痛患者における母集団 PK モデルから，日本人反復性片頭痛患者におけるアトゲパントの PK は十分に特徴付けられた。1 日 1 回 10 mg，30 mg 及び 60 mg を投与したときの C_{avg} のモデル推定値はそれぞれ 18.6 ng/mL，66.7 ng/mL 及び 137 ng/mL，C_{min} のモデル推定値はそれぞれ 2.21 ng/mL，8.31 ng/mL 及び 16.6 ng/mL であった。投与期間中で 1 日あたりの閾値（1.51 nM［0.91 ng/mL］，CIDV での EC_{50}）を超える時間は，すべての用量群で 24.0 時間以上であった。

曝露　反応モデルでは，有効性が確認されている片頭痛予防薬の使用歴を層別因子としてプラセボ及びアトゲパントの効果に追加し，これまでに構築した反復性及び慢性片頭痛患者における月間片頭痛日数に対する曝露　反応モデルを拡張した。このモデルは日本人反復性片頭痛

患者の経時的な実測データをよく記述した。日本人反復性片頭痛患者において最終モデルを用いて月間片頭痛日数に対する Week 9–12 でのアトゲパントの治療効果を予測したところ，治療効果はプラトーに達し，アトゲパントの C_{min} を曝露量の指標として算出された EC_{90} は 3.71 nM（2.23 ng/mL）であり，これは 1 日 1 回 10 mg 投与レジメンでの代表的な C_{min} と同程度であった（R&D/24/1436 報告書 Figure 6）。また，月間片頭痛日数及びそのベースラインからの変化量において，プラセボとアトゲパント投与レジメンとの間で差が認められたが，1 日 1 回 10 mg 投与レジメン，1 日 1 回 30 mg 投与レジメンと 1 日 1 回 60 mg 投与レジメンとの間で明確な差は認められなかった（R&D/24/1436 報告書 Figure 10 及び Figure 11）。検討した用量範囲で明確な曝露

反応関係が認められなかったのは，最低用量である 1 日 1 回 10 mg 投与レジメンにおいても，曝露量が CIDV モデルに基づく EC_{50}（1.51 nM［0.91 ng/mL］）を超える時間が 1 日あたり 24 時間以上であるためと考えられる（R&D/24/1436 報告書 Table 7）。

安全性に関する曝露　反応解析では，12 週間の二重盲検期間中のいずれかの時点での便秘又は悪心の発現割合は，アトゲパントの C_{avg} の増加に伴ってわずかに増加し，この曝露　反応関係は対数関数によりよく記述された（R&D/24/1436 報告書 Figure 15 及び Figure 16）。しかしながら，最終モデルにおいて曝露量は統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。二重盲検期間中，臨床検査値が一定の閾値（アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限［以下「ULN」］の 3 倍以上，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN の 3 倍以上又は総ビリルビンが ULN の 2 倍以上）を超えた有害事象又は立位収縮期血圧上昇は認められず，また，座位収縮期血圧及び立位又は座位拡張期血圧に関しては 10 件未満であったため，これらに対する曝露　反応解析は実施しなかった。

2.7.2.3.7　3101-S04-000

非臨床及び臨床データを用いてアトゲパントの PBPK モデルを構築し（Simcyp V17），弱い及び中等度の CYP3A4 阻害剤，並びに，P-gp 及び BCRP の阻害剤を併用投与したときのアトゲパントの曝露量を予測した。さらに，スタチン（OATP の基質）及びメトホルミン（MATE1 及び OCT2 の基質）の PK に対するアトゲパントの影響，並びに，アトゲパントの PK に対する重度の腎機能障害の影響を評価した。

シミュレーション結果と臨床での実測データを比較し，モデルの適格性を確認した。いずれの場合でも仮想集団の被験者数は実際の臨床試験の被験者数と同じとし，10 回シミュレートした。*In vitro* 及び *in vivo* データに基づくアトゲパントのメカニスティック PBPK モデルを用いて，健康成人被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中薬物濃度　時間プロファイル及び曝露量をシミュレートしたところ，モデル構築に用いなかった実測データ（CGP-PK-02 試験）と一貫した結果が得られた。複数のトランスポーターを介した過程（腸管分泌，肝取り込み及び胆汁排泄），CYP3A4 を介した代謝及び腎排泄を含めたモデルにより，CGP-PK-03 試験から得られた実測データと同程度の尿中排泄率及び未変化体糞中排泄率が得られた（CGP-PK-03 試験での尿中排泄率及び糞中排泄率はそれぞれ，4.8%及び 42%）。また，本モデルが，イトラコナゾールによる DDI（イトラコナゾールを 1 日 1 回 200 mg を 10 日間投

与し，8 日目にアトゲパントを 60 mg を経口投与）及びリファンピシンによる DDI（リファンピシン 600 mg［投与 1 日目］とアトゲパント 60 mg を経口投与）を精度良く予測することを確認し，シミュレートしたアトゲパントの曝露量は実測値の 1.25 倍以内であった（3101-S04-000 報告書 Table 11 及び Table 13）。

本モデルを用いて，フルコナゾール（中等度の CYP3A4 阻害剤，負荷用量 400 mg 投与後，1 日 1 回 200 mg），並びに，シメチジン（弱い CYP3A4 阻害薬，1 日 2 回 400 mg）と併用投与したときの DDI を予測したところ，アトゲパントの C_{max} 比及び AUC 比の幾何平均値はそれぞれ，1.21 及び 1.68，並びに，1.05 及び 1.08 であった。また，P-gp 並びに BCRP を完全に阻害した場合の影響を予測したところ，アトゲパントの C_{max} 比及び AUC 比の幾何平均値はそれぞれ，1.39（trial range: 1.29–1.50）及び 1.20（trial range: 1.11–1.29），並びに，1.29（trial range: 1.22–1.40）及び 1.18（1.11–1.30）であった。

また，OATP1B1/1B3 の基質としてプラバスタチン及びロスバスタチンを，MATE1 及び OCT2 の基質としてメトホルミンを用いたアトゲパントによるトランスポーター阻害作用の影響を予測した。全体として，スタチン及びメトホルミンの PK に対しアトゲパントによる顕著な DDI は認められなかった。*In vitro* のトランスポーター阻害試験で得られたパラメータの不確定要素を考慮し，ワーストケースとして 100 倍高い阻害効果でプラバスタチンの PK に対するアトゲパントの DDI を予測したところ，予測されるプラバスタチンの C_{max} 及び AUC の増大はそれぞれ 65%及び 57%であった。同様に，ワーストケースとして 20 倍高い阻害効果でメトホルミンの PK に対するアトゲパントの DDI を予測したところ，予測されるメトホルミンの C_{max} 及び AUC の増大はそれぞれ 55%及び 65%であった。

さらに，軽度，中等度及び重度の腎機能障害による影響をシミュレーションしたところ，アトゲパントの曝露量の増加は最大で 43%であった。重度の腎機能障害で OATP が阻害され，アトゲパントの肝取り込みが 52%減少したワーストケースを想定した場合，予測されるアトゲパントの曝露量の増加は 2.3 倍であった。

2.7.2.4 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.4.1 代謝

ヒト，ラット及びサルの肝ミクロソーム及び肝細胞におけるアトゲパントの消失は低かった。ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞で 2 種類の酸化代謝物（M1 及び M2）が認められた。ヒト肝細胞で認められた全ての代謝物は非臨床毒性試験動物種であるマウス，ラット又はサル肝細胞でも認められた。ヒトにアトゲパントを経口投与したときの血漿検体を分析したところ，血中での主要な成分はアトゲパントであり，代謝物 M1 が微量に検出された（2.7.2.2.1.2 項）。

ヒトでのマスバランス試験（CGP-PK-03 試験，2.7.2.2.2.4.1 項）において，健康男性被験者に ^{14}C–アトゲパントを単回経口投与したときの血漿中代謝物プロファイルから，代謝物 M23 が血漿中放射能曝露量（AUC）の約 15%を占め，その他の代謝物は 1%未満であった。アトゲパント及び総放射能の $t_{1/2}$ は同程度であったことから（それぞれ 18.46 ± 11.88 時間及び 11.64 ± 6.84 時

間），長時間持続する代謝物はなく，反復投与したときに顕著に蓄積する代謝物はないと予測される。また，特性解析の結果，代謝物 M23 はアシルグルクロン酸抱合体ではなかった（2.7.2.2.1.2 項）。代謝物 M23 はグルクロン酸抱合体であるため，薬理活性を示す可能性は低い。また，血漿中で検出された放射能ピークは，アトゲパント及び代謝物 M23 の 2 つのみであり，代謝物 M23 の血漿中放射能曝露量（AUC）は約 15%であったことから，未変化体の放射能曝露量（AUC）の 25%未満と考えられる。そのため，「医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」）ガイドライン薬物相互作用試験 M12（令和 6 年 11 月 27 日付け医薬薬審発 1127 第 2 号）」に基づき，代謝物 M23 に関する DDI 試験は実施しなかった。

2.7.2.4.2 血漿中タンパク結合及び血球移行性

平衡透析法により *in vitro* での血漿中タンパク結合を測定した結果，ラット，サル及びヒトにおけるアトゲパントの血漿中非タンパク結合率（平均値）はそれぞれ，0.043，0.113 及び 0.047 であり，0.1–10 μM の濃度範囲で濃度依存性は認められなかった（2.7.2.2.1.1.1 項）。また，平衡時でのアトゲパント（1 μM）の血液/血漿中濃度比は，ラット，サル及びヒトでそれぞれ 0.64，0.88 及び 0.77 であった（2.7.2.2.1.1.2 項）。

2.7.2.4.3 単回投与及び反復投与後の薬物動態

複数の異なる製剤（経口液剤，[redacted] 製剤及び [redacted] 製剤）を用いてアトゲパントを単回及び反復投与したときのアトゲパントの PK を評価した。

空腹時にアトゲパント（経口液剤，1–50 mg）を単回経口投与したとき，アトゲパントは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は投与後 1.0–2.0 時間であった。血漿中濃度プロファイルは，C_{max} 到達後は概ね二相性の消失を示し，見かけの $t_{1/2}$ の平均値は 1–50 mg の用量範囲で 4.37–17.3 時間であった。低用量での見かけの $t_{1/2}$ は消失相に達する前に血漿中濃度が LLOQ を下回ったため，終末相を表していない可能性がある。AUC の約 90%は最初の 24 時間に含まれていたことから，連日投与による蓄積はごくわずかと予測された。

経口液剤を投与したときの結果と同様に，健康被験者に [redacted] 製剤でアトゲパント 40–200 mg を単回経口投与したとき，アトゲパントは速やかに吸収された。T_{max} の中央値は投与後 1.0–1.5 時間であった。血漿中濃度プロファイルは，C_{max} 到達後概ね二相性の消失を示し，見かけの終末相 $t_{1/2}$ は約 11 時間であった。[redacted] 製剤でアトゲパント 40 mg を単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は，経口液剤でアトゲパントを 40 mg 経口投与したときと比べ，それぞれ約 2 倍及び 3 倍高かった。この結果から，錠剤は経口液剤よりバイオアベイラビリティが高く，吸収速度が速い可能性が示唆された。アトゲパント [redacted] 製剤（40 mg）を標準的な高脂肪朝食後に投与したとき，アトゲパントの吸収速度はわずかに遅延したが，吸収量にはほとんど影響が認められなかったことから，食事の影響はほとんどないと考えられる。食後及び空腹時での $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比（食後/空腹時）はそれぞれ 0.96 及び 0.78 であり，C_{max} でみられたわずかな差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる（表 2.7.2-59）。

健康被験者に [redacted] 製剤でアトゲパント 300 mg を単回経口投与したときの PK パラメータは，低用量でのアトゲパントの PK 結果から用量比例性を想定して予測される値と一貫していた（表 2.7.2-59）。そのため，全体として健康被験者にアトゲパント 1–300 mg の用量で単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は，いずれも用量にほぼ比例して増加すると考えられる（表 2.7.2-59）。

表 2.7.2-59. 健康被験者にアトゲパントを空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P001 試験，MK-8031 P002 試験及び CGP-PK-04 試験）

Dose (mg)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{24h} (ng/mL)	T_{max} (h)[a]	Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)
MK-8031 P001: Single Oral Doses (AIB for on-site formulation)						
1	27.2 (12.5)	26.6 (12.3)	5.5 (1.9)	0.11 (0.10)	1.00 (0.67 1.50)	4.37 (0.76)
2.5	56.2 (22.0)	53.5 (20.2)	9.7 (3.5)	0.26 (0.18)	1.00 (0.67 1.50)	6.5 (2.67)
5 (Per 2)[b]	116.5 (37.4)	110.4 (33.8)	21.1 (4.9)	0.44 (0.17)	1.50 (0.67 2.00)	10.8 (8.25)
5 (Per 5)[b]	120.1 (34.4)	112.3 (31.8)	24.8 (7.5)	0.45 (0.14)	1.25 (0.67 2.00)	10.8 (3.55)
10 (Per 2)[c]	190.1 (61.0)	178.6 (53.4)	34.5 (11.0)	0.71 (0.23)	1.50 (1.00 2.00)	11.1 (7.70)
10 (Per 4)[c]	217.9 (70.6)	202.2 (60.4)	39.4 (10.4)	1.06 (0.52)	1.00 (1.00 2.00)	10.4 (6.59)
10 (Per 5)[c]	304.2 (101.4)	294.5 (100.2)	67.6 (23.6)	0.80 (0.24)	2.00 (1.00 2.00)	8.28 (3.16)
20	465.9 (76.6)	441.2 (74.2)	92.3 (13.9)	1.61 (0.45)	1.50 (0.67 2.00)	11.0 (5.44)
40	838.9 (314.4)	772.5 (285.5)	149.1 (46.3)	3.77 (2.40)	1.75 (1.00 2.00)	17.3 (10.60)
50	1418.2 (251.1)	1279.4 (239.6)	237.2 (79.7)	5.49 (1.25)	1.53 (1.00 3.00)	17.1 (8.28)
MK-8031 P002: Single Oral Doses [redacted]						
40	1750.2 (379.0)	NC	494.9 (117.7)	4.4 (1.9)	1.00 (0.67 1.50)	11.3 (3.17)
100	5365.1 (1032.0)	NC	1249.2 (362.1)	15.7 (6.3)	1.50 (1.00 2.00)	9.68 (3.63)
170	11526.9 (3397.7)	NC	2691.6 (850.9)	36.3 (15.5)	1.50 (1.50 2.00)	9.27 (2.5)
200	11707.9 (4315.0)	NC	2504.5 (820.8)	27.5 (11.7)	1.25 (1.00 2.00)	11.7 (3.46)
40 (Fed)	1750.2 (651.8)	NC	425.5 (237.8)	5.4 (3.1)	1.25 (0.67 3.00)	9.06 (0.94)
GMR[d]	0.96 (27)	NC	0.78 (70)	NC	NC	NC
CGP-PK-04: Single Oral Dose [redacted]						
300 mg (Part A)	17284.4 (9689.7)	15917.7 (9861.2)	2893.7 (2181.7)	NC	3.50 (1.50 4.00)	13.31 (7.49)
300 mg (Part B)	NC	16606.9 (8242.4)	3197.2 (1530.9)	NC	2.08 (1.08 6.08)	NC

a. Median (range)

b. Atogepant 5 mg was administered to the same subjects in Period 2 and Period 5. The intra subject %CV was about 12% and 14% for $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max}, respectively.

c. Atogepant 10 mg was administered to the same subjects in Period 2 (10 mL of 1 mg/mL solution with a 10 mL [redacted]

Dose (mg)	AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	AUC_{0-24h} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{24h} (ng/mL)	T_{max} (h)[a]	Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h)

vehicle wash), Period 4 (10 mL of 1 mg/mL solution without a [redacted] wash), and Period 5 (0.5 mL of 20 mg/mL solution without a [redacted] wash).

d. Geometric mean ratio (fed/fasted, 40 mg)

Source: MK 8031 P001 CSR, Table 14.2 1 through Table 14.2 10; MK 8031 P002 CSR, Table 14.2 1 through Table 14.2 4; CGP PK 04, Table 11 1

健康被験者に [redacted] 製剤でアトゲパントを 1 日 1 回 10 日間反復投与したとき，大部分の被験者は Day 3 までに定常状態に達した。アトゲパントの AUC_{0-24h} 及び C_{max} の幾何平均値の蓄積比（Day 10/Day 1）は 0.77–1.07 であったことから，蓄積はほとんどないことが示唆された。この結果は単回投与後のアトゲパントの PK プロファイルと矛盾しない（二相性の消失を示し，終末相 $t_{1/2}$ が約 11 時間）。単回投与及び反復投与したときの PK データから，[redacted] 製剤及び [redacted] 製剤で投与したときのアトゲパントの AUC 及び C_{max} はほぼ用量に比例して増加した。アトゲパント 30 mg を 1 日 2 回投与したとき，アトゲパント 60 mg を 1 日 1 回投与したときと比べ，C_{max} は約 1/2，C_{min} は約 2 倍であった。午後に投与したときは，午前に投与したときと比べ C_{max} はわずかに低く，C_{12h} はやや高かった。夜間のアトゲパントの吸収速度，分布，又はクリアランスは日中と比べ差がある可能性があるが，その差はわずかであり，臨床的に意味がある差と予測されない（表 2.7.2-60）。

アトゲパント 170 mg を 1 日 1 回 28 日間投与したとき，アトゲパントの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の平均値は Day 1 及び Day 28 で類似していたが，Day 28 の C_{24h} は Day 1 と比較して 75%高かった（表 2.7.2-60）。

授乳婦にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したとき，アトゲパントの乳汁中への移行はわずかであった。RID は約 0.19%であり，乳汁/血漿中濃度比は約 0.08 であった。24 時間でのアトゲパントの乳汁中累積移行量は微量であった（0.01 mg 未満）。授乳中の乳児に対するアトゲパントの影響及び乳汁産生に対するアトゲパントへの影響に関するデータはない。そのため，治療上の有益性及び母乳栄養の有益性，並びに，授乳中の乳児に対する潜在的な有害作用を考慮して，アトゲパント投与中の授乳の継続又は中止を検討すべきである。

表 2.7.2-60. 健康被験者にアトゲパントを空腹時に反復経口投与したときのアトゲパントの血漿中 PK パラメータの算術平均値（標準偏差）（MK-8031 P002 試験及び MK-8031 P004 試験）

Dose (mg)	**Day**	**AUC_{0-24h} (ng*h/mL)[a]**	**C_{max} (ng/mL)[a]**	**C_{24h} (ng/mL)[a]**	**T_{max} (h)[b]**	**Apparent terminal $t_{½}$ (h)[a]**
MK-8031 P002: Once daily doses for 10 days						
50	1	2474.4 (887.1)	651.8 (210.6)	6.9 (2.5)	1.00 (0.67 1.50)	NC
50	10	2275.2 (694.0)	576.3 (163.5)	9.2 (3.4)	1.49 (1.00 1.50)	10.7 (6.44)
GMR	Day 10/ Day 1	0.94 (26)	0.91 (33)	NC	NC	NC
100	1	3729.6 (1454.4)	1013.9 (448.4)	9.2 (3.6)	1.75 (1.00 2.00)	NC
100	10	3965.0 (1545.0)	989.7 (557.0)	14.8 (7.2)	1.25 (1.00 2.00)	14.6 (6.41)
GMR	Day 10/ Day 1	1.07 (19)	0.96 (24)	NC	NC	NC
170	1	10863.0 (3741.7)	2124.3 (675.9)	30.7 (12.5)	2.50 (2.00 3.00)	NC
170	10	9475.0 (3482.2)	1707.9 (766.4)	50.5 (15.2)	1.75 (1.00 3.00)	15.1 (9.11)
GMR	Day 10/ Day 1	0.86 (18)	0.77 (32)	NC	NC	NC
MK-8031 P002: Twice daily doses for 10 days						
Dose (mg)	**Day**	AUC_{0-12h} (ng*h/mL)[a]	C_{max} (ng/mL)[a]	$C_{12h\ (AM\ Dose)}$ (ng/mL)[a]	$C_{12h\ (PM\ Dose)}$ (ng/mL)[a]	T_{max} (h)[b]
30 (BID)	1	1376.0 (402.5)	392.9 (173.2)	18.1 (5.1)	35.4 (16.4)	1.50 (1.00 2.00)
30 (BID)	10	1442.4 (488.8)	444.8 (152.7)	27.3 (16.7)	33.8 (16.3)	1.00 (1.00 1.50)
GMR	Day 10/ Day 1	1.03 (23)	1.16 (23)	NC	NC	NC
MK-8031 P004: Once daily doses for 28 days						
Dose (mg)	**Day**	AUC_{0-24h} (ng*h/mL) [a,c]	C_{max} (ng/mL) [a,c]	C_{24h} (ng/mL) [a,c]	T_{max} (h)[b]	**Apparent terminal $t_{½}$ (h)[a]**
170	1	9052.5 (2758.0)	1967.4 (627.6)	32.6 (13.6)	2.02 (1.00 6.00)	NC
170	28	9897.4 (4037.4)	1943.3 (784.6)	59.0 (32.1)	1.52 (0.67, 4.20)	10.6 (4.05)
GMR	Day 28/ Day 1	1.05 (0.88, 1.26)	0.98 (0.78, 1.22)	1.75 (1.37, 2.24)	NC	NC

a. Arithmetic mean and SD

b. Median (range)

c. Back transformed least squares mean and confidence interval from linear mixed effects model, performed on natural log transformed values

Source: MK 8031 P002 CSR, Table 14.2 5 through Table 14.2 8, Table 14.2 9 through Table 14.2 12; MK 8031 P004 CSR, Table 11 1

2.7.2.4.4 内因性要因

肝機能障害の影響を評価した（CGP-PK-01 試験，2.7.2.2.4.3.1 項）。軽度，中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者でのアトゲパントの C_{max} は，肝機能正常被験者と比べ顕著な変化は認められず（それぞれ+9%，-12%及び-4%），AUC はわずかに高かった（14%–38%）。全体として，軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者ではアトゲパントの PK に臨床的に意義のある変化はなかったが，重度の肝機能障害を有する被験者ではアトゲパントの血漿中非結合率が肝機能正常被験者の 2.6 倍高かった。なお，肝機能障害を有する被験者にアトゲパント 60 mg を単回投与したとき，安全性上の懸念は認められなかった。

アトゲパントの PK に対する性別及び年齢の影響を評価した（MK-8031 P003 試験，2.7.2.2.4.1 項）。アトゲパント 40 mg を単回投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ は，高齢男性よりも高齢女性で 10%高く（GMR［90% CI］は 1.10［0.59，2.05］），C_{max} は 38%高かった（GMR［90% CI］は 1.38［0.73，2.60］）ものの，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} に高齢男女被験者間で臨床的に意義のある差は示唆されなかった。T_{max} の中央値は，高齢男性（2.00 時間）より高齢女性（1.26 時間）で早かった。高齢女性及び高齢男性での見かけの終末相 $t_{1/2}$ は，それぞれ 9.97 時間及び 8.31 時間であった。また，母集団 PK 解析でも性別はアトゲパントの PK に影響しなかった。

高齢男性（MK-8031 P003 試験）と若年男性（MK-8031 P002 試験）での年齢間比較は試験間比較により実施した（2.7.2.2.4.1 項）。若年男性と比べ高齢男性で曝露量がわずかに高い可能性が示唆されたが，臨床的に重要となる可能性は低いと考えられる。アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（90% CI）はそれぞれ，1.39（1.08，1.78）及び 0.91（0.67，1.25）であった。高齢男性及び若年男性の T_{max} の中央値はそれぞれ，2.00 及び 1.00 時間であり，見かけの終末相 $t_{1/2}$ はそれぞれ，8.31 及び 11.3 時間であった。また，母集団 PK 解析でも年齢はアトゲパントの PK に影響しなかった。

アトゲパントの PK に対する人種の影響を評価した（3101-101-002 試験及び 3101-104-002 試験，2.7.2.2.4.2 項）。日本人被験者におけるアトゲパントの曝露量は用量に伴って増加した。日本人被験者に 1 日 1 回アトゲパントを投与したとき，アトゲパントの蓄積は認められず，1 日 2 回投与したときの蓄積は軽微であった（約 20%）。定常状態でのアトゲパントの曝露量は白人被験者と比べ日本人被験者でわずかに低く，日本人被験者での定常状態でのアトゲパントの C_{max} 及び AUC は白人被験者と比べそれぞれ約 22%及び約 29%低かった。この曝露量におけるわずかな差は，臨床的に問題となる可能性は低いと考えられる。中国人健康被験者にアトゲパント 10，30 及び 60 mg を単回投与，並びにアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したとき，アトゲパントは速やかに吸収され，単回投与後のアトゲパントの T_{max} は投与後 1.00–1.75 時間であった。単回投与したときのアトゲパントの PK は 10–60 mg の用量範囲でほぼ用量比例性を示した。アトゲパント 60 mg を 1 日 1 回投与したとき，3 回目の投与でおおむね定常状態に達し，平均蓄積比は 1.18 であった。中国人被験者と白人被験者におけるアトゲパントの PK を試験間で比較したところ，臨床的に意義のある差は示唆されなかった。

以上より，年齢，性別，人種，並びに，軽度及び中等度の肝機能障害は，アトゲパントの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼす共変量ではないことが示唆された。これは，母集団 PK 解析の結果からも支持されている。

2.7.2.4.5 外因性要因

2.7.2.4.5.1 薬物相互作用

***In Vitro* 評価**

アトゲパントは主に CYP3A4 を介して代謝され，CYP2D6 でわずかに代謝されることが示された（2.7.2.2.1.2.2 項）。モノクローナル抗体共存下でのヒト肝ミクロソーム，化学的阻害剤共存下でのヒト肝ミクロソーム及び組換え CYP 酵素を用いて CYP reaction phenotyping を実施した。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では，選択的 CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール及び抗 CYP3A4/5 抗体がヒト肝ミクロソームでの酸化的代謝物の生成を完全に阻害したことから，アトゲパントの酸化的代謝は主に CYP3A を介することが示唆された。アトゲパントを組換え CYP 酵素（CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4）とインキュベーションしたとき，CYP3A4 では M1 及び M2 が生成され，CYP2D6 では微量の M2 が生成された。

In vitro 試験の結果から，アトゲパントは被相互作用薬として，強力な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤により曝露量の増加又は減少が引き起こされる可能性がある一方，CYP1A2，2C9，2C19 及び 2D6 などの CYP 阻害剤又は誘導剤による相互作用の可能性は低いことが示唆された。

アトゲパントは CYP1A2 及び CYP3A4（ミダゾラム及びテストステロン）に対して阻害を示さなかった（IC_{50} > 100 μM）。アトゲパントは CYP2B6（IC_{50} = 83 μM），CYP2C8（IC_{50} = 41 μM），CYP2C9（IC_{50} = 16 μM），CYP2D6（IC_{50} = 34 μM）及び CYP2C19（IC_{50} = 59 μM）に対し弱い阻害を示した。アトゲパントは CYP の時間依存的阻害を示さなかった（2.7.2.2.1.2.3 項）。50 × 血漿中 C_{max}（非結合型）である 2.88 μM をカットオフとして用いて（アトゲパント 60 mg 投与時），臨床 DDI 試験の要否を検討した。検討した全ての薬物代謝酵素において *in vitro* で得られた IC_{50} はカットオフ値よりも高かったことから，アトゲパントによる薬物代謝酵素の阻害作用の影響を評価する臨床 DDI 試験は不要と考えられる。

アトゲパントをヒト肝細胞とインキュベーションしたとき，濃度依存的な CYP3A4 の誘導が認められたが，アトゲパント 20 μM での CYP3A4 の mRNA の増加は，リファンピシン 10 μM での増加の約 30%であった。治療用量で予想される血漿中非結合型 C_{max}（0.1 μM 未満）及び Relative Induction Score モデリングから，消失経路が主に CYP3A4 である化合物に対しアトゲパントは臨床的に重要な DDI を引き起こさないと予測される。ヒト肝細胞において，アトゲパントによる CYP1A2 及び CYP2B6 の誘導は認められなかった（2.7.2.2.1.2.4 項）。

In vitro でアトゲパントがトランスポーターの基質となる可能性を評価したところ，アトゲパントは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT1 の基質であり，OAT3，OCT2 及び MATE1 の基質でないことが示された（2.7.2.2.1.3 項）。

トランスポーターの阻害作用を「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）」に基づき静的薬物速度論モデルを用いて評価したところ，臨床においてアトゲパントによる P-gp，BCRP，BSEP，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B3，MATE2-K，MRP3，MRP4 又は NTCP の阻害は予測されず，OATP1B1，MATE1 及び OCT1 については軽度に阻害する可能性が示唆された。PBPK モデルを用いて，OATP1B1/1B3 基質（プラバスタチン及びロスバスタチン）又は MATE1/OCT2 基質（メトホルミン）の PK に対しアトゲパントが及ぼす影響を予測したところ，アトゲパントとの併用はプラバスタチン，ロスバスタチン又はメトホルミンの全身曝露量に顕著な影響を与えないことが予測された（2.7.2.3.7 項）。OCT1 に対する阻害作用については「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）」で臨床 DDI 試験を求められていないことから，更なる検討は実施しなかった。

***In Vivo* 評価**

以下の薬物と併用した臨床 DDI 試験を実施した。

- イトラコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤及び P-gp 阻害剤，CGP-PK-02 試験［2.7.2.2.5.1 項］）
- リファンピシン（強力な CYP3A4 及び P-gp 誘導剤［反復投与］，及び OATP 阻害剤［単回投与］，CGP-PK-12 試験［2.7.2.2.5.2 項］）
- トピラマート（弱い CYP3A4 誘導剤，CGP-PK-14 試験［2.7.2.2.5.9 項］）
- グルコン酸キニジン（P-gp 阻害剤，3101-103-002 試験［2.7.2.2.5.3 項］）

アトゲパントを単独投与及び CYP3A4 及び P-gp 阻害剤又は誘導剤，若しくは OATP 阻害剤と併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータの要約を表 2.7.2-61 に示す。

表 2.7.2-61. アトゲパントを単独投与及び CYP3A4 及び P-gp 阻害剤又は誘導剤，若しくは OATP 阻害剤と併用投与したときの PK パラメータ

Study	Atogepant	CYP/ P-gp/ OATP Inhibitor or Inducer	Daily Dose (timing)	N	C_{max}[a] (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$[a] (ng•h/mL)	GM Ratio (90% CIs) C_{max}	GM Ratio (90% CIs) AUC
CGP PK 02	60 mg single dose			40	740	3470	NC	NC
		Itraconazole	200 mg, QD (7 days)	40	1580	18900	2.15 (1.95, 2.37)	5.51 (5.09, 5.96)
CGP PK 12	60 mg single dose			31	711	3000	NC	NC
		Rifampin	600 mg single dose	31	1550	8130[b]	2.23 (1.99, 2.50)	2.85 (2.60, 3.12)
		Rifampin	600 mg QD (5 days)	31	487	1130[c]	0.70 (0.60, 0.81)	0.39 (0.35, 0.44)
CGP PK 14	Atogepant	60 mg	Atogepant	25	626.06	3015.38[d]	NC	NC
	Atogepant + Topiramate	60 mg + 25 through 100 mg	Atogepant	21	491.38	2298.75[d]	75.8 (67.5, 85.1)	74.6 (68.7, 80.9)
	Topiramate	25 through 100 mg	Topiramate	24	7.71	76.51[d]	NC	NC
	Atogepant + Topiramate	60 mg + 200 mg	Topiramate	22	7.28	72.57[d]	93.8 (87.0, 101)	94.5 (88.1, 101)
3101 103 002	60 mg single dose			24	660	2902	NC	NC
		Quinidine gluconate	648 mg BID (3 days)	24	644	3527	1.04 (0.89, 1.22)	1.26 (1.11, 1.43)

a. Arithmetic Mean

b. $AUC_{0\text{-}24h}$

c. N 28

NC Not calculated

Source: CGP PK 02 CSR, Table 11 1; CGP PK 12 CSR Table 11 1, Table 11 2, Table 11 3; CGP PK 14 CSR Table 11 9, Table 11 10; 3101 103 002 CSR, Table 11 1

イトラコナゾールと併用投与したとき，アトゲパント（60 mg）の C_{max} は 2.15 倍，AUC は 5.51 倍増加した。したがって，イトラコナゾール等の強い CYP3A4 阻害剤と併用すると，アトゲパントの曝露量に臨床的に意義のある増加が予測される。強い CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール，イトラコナゾール，クラリスロマイシンなど）と併用する場合，アトゲパントの用量は低用量である 10 mg を推奨する。

リファンピシン（600 mg）単回投与を併用したとき，アトゲパント（60 mg）単独単回投与と比べアトゲパントの曝露量に統計学的に有意な増加が認められた（$AUC_{0\text{-}24h}$ は 2.85 倍，C_{max} は 2.23 倍）。そのため，OATP 阻害剤と併用投与したとき，アトゲパントの曝露量に臨床的に意義のある増加が予測され，OATP 阻害剤（シクロスポリンなど）と併用する場合，アトゲパントの用量は低用量である 10 mg 又は 30 mg を推奨する。

リファンピシン（600 mg）反復投与を併用したとき，アトゲパント（60 mg）単独単回投与と比べアトゲパントの曝露量に統計学的に有意に低下した（$AUC_{0\text{-}inf}$ は 61%，$AUC_{0\text{-}t}$ は 60%，C_{max} は 30%低下）。そのため，強力な CYP3A4 及び P-gp の誘導薬と併用投与したとき，アトゲパントの曝露量が低下する可能性がある。

トピラマートにより CYP3A4 が軽度に誘導された場合，アトゲパントの定常状態での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau,ss}$ はそれぞれ 24%及び 25%低下した。アトゲパントの有効用量範囲が広いことを考慮すると，この曝露量の変化が臨床的に重要である可能性は低い。また，トピラマートを単独投与したときの定常状態での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau,ss}$ は，アトゲパントと併用投与したときと同程度であった。アトゲパントとトピラマートを併用投与する際は，いずれの用量調節も不要と考える。

グルコン酸キニジン（P-gp 阻害薬）と併用投与したとき，アトゲパントの C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 4%及び約 26%増加した。この結果から，P-gp 基質であるアトゲパントは P-gp 阻害剤により臨床的に重要な DDI を受ける可能性は低いと予測され，用量調節は不要と考える。

プロトンポンプ阻害薬や H_2 遮断薬等の胃酸分泌抑制剤との DDI

アトゲパントとプロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾールを併用投与し，胃内 pH の変化がアトゲパントの PK に及ぼす影響を評価した（3101-102-002 試験［2.7.2.2.5.5 項］）。エソメプラゾール（40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与）を併用投与時にアトゲパント（60 mg）を単回投与したとき，吸収速度は低下したが（C_{max} が約 23%低下，T_{max} が遅延），吸収量（AUC）は変化しなかった。

同様に，アトゲパントと H_2 遮断薬であるファモチジンを併用投与し，胃内 pH の変化がアトゲパントの PK に及ぼす影響を評価した（MK-8031 P008 試験［2.7.2.2.5.4 項］）。ファモチジン（Day -1 の夜及び Day 1 の朝に 20 mg）を併用投与時にアトゲパント（60 mg）を単回投与したとき，アトゲパントのバイオアベイラビリティは低下したが，C_{max} が約 50%，AUC が約 20%低下した程度であり，T_{max} は変化しなかった。

これらの結果から，胃酸分泌抑制剤と併用しても臨床的に重要な影響はないと予測される。

片頭痛患者が一般的に使用する薬剤との DDI

経口避妊薬：閉経後又は卵巣摘出した健康成人女性被験者を対象として，Period 1 では OC である Nordette®-28 を単独単回投与し，Period 2 ではアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回 17 日間反復投与し，14 日目には Nordette®-28 も単回投与した（MK-8031 P005 試験［2.7.2.2.5.6 項］）。EE の $ACU_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} 並びに LNG の C_{max} においては，Nordette®-28 とアトゲパントと併用時/Nordette®-28 単独投与時の GMR の 90% CI は 0.80–1.25 の範囲内であった。LNG の $ACU_{0\text{-}inf}$ では，

GMR の 90% CI は 0.80–1.25 の範囲内ではなかったものの，上限がわずかに外れた程度であったことから（1.13，1.26），臨床的に重大な差となる可能性は低い（表 2.7.2-62）。全体として，アトゲパントと OC を併用投与したとき，OC の成分である EE 及び LNG に対しアトゲパントの投与が臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

アセトアミノフェン及びナプロキセン：健康成人被験者にアトゲパント（60 mg）を単独単回経口投与，アセトアミノフェン（1000 mg）を単独単回経口投与，ナプロキセン（500 mg）を単独単回経口投与，及び，アトゲパントとアセトアミノフェン又はナプロキセンを併用投与した（CGP-PK-06 試験［2.7.2.2.5.7 項］）。全体として，アトゲパントとアセトアミノフェン，及び，アトゲパントとナプロキセンの間に PK の相互作用は認められなかった（表 2.7.2-62）。そのため，アトゲパントはアセトアミノフェン又はナプロキセンと安全に併用投与することが可能である。

スマトリプタン：健康成人被験者にアトゲパント（60 mg）を単独単回経口投与，スマトリプタン（100 mg）単独単回経口投与，及び，アトゲパントとスマトリプタンを併用投与した（CGP-PK-13 試験，2.7.2.2.5.8 項）。全体として，アトゲパントとスマトリプタンを併用投与したとき，アトゲパント又はスマトリプタンの PK に臨床的に意義のある変化は認められなかった（表 2.7.2-62）。

表 2.7.2-62. アトゲパント単独投与及び片頭痛患者が一般的に使用する薬剤と併用投与したときの PK パラメータ

Study	Treatment	Daily Dose (timing)	Analyte	n	C_{max}[a] (ng/mL)	AUC_{0-inf}[a] (ng•h/mL)	GM Ratio	
							C_{max}	AUC
MK 8031 P005	Nordette 28	0.03 mg EE/0.15 mg LNG	Ethinyl estradiol	26	75.92[b]	846.45[b]	NC	NC
	Atogepant + Nordette 28	60 mg + 0.03 mg EE/0.15 mg LNG	Ethinyl estradiol	26	68.34[b]	848.36[b]	0.90 (0.84, 0.96)	1.00 (0.96, 1.05)
	Nordette 28	0.03 mg EE/0.15 mg LNG	Levonorgestrel	26	2.95[b]	40.09[b]	NC	NC
	Atogepant + Nordette 28	60 mg + 0.03 mg EE/0.15 mg LNG	Levonorgestrel	26	3.22[b]	47.89[b]	1.09 (1.03, 1.17)	1.19 (1.13, 1.26)
	Atogepant	60 mg	Atogepant	23	1164.8	NC	NC	NC
CGP PK 06	Atogepant	60 mg	Atogepant	37	788.10	3673.44	NC	NC
	Atogepant + Acetaminophen	60 mg + 1000 mg	Atogepant	37	761.56	4161.84	1.00 (0.90, 1.11)	1.13 (1.04, 1.22)
	Atogepant + naproxen	60 mg + 500 mg	Atogepant	38	765.26	3577.09	1.00 (0.91, 1.11)	0.99 (0.92, 1.06)
	Acetaminophen	1000 mg	Acetaminophen	39	15.82[c]	62.30[c]	NC	NC
	Atogepant + acetaminophen	60 mg + 1000 mg	Acetaminophen	38	15.04[c]	60.97[c]	0.89 (0.81, 0.97)	0.94 (0.89, 0.99)
	Naproxen	500 mg	Naproxen	36	79.86[c]	1292.47[c]	NC	NC
	Atogepant + naproxen	60 mg + 500 mg	Naproxen	38	74.52[c]	1268.05[c]	0.94 (0.90, 0.97)	0.98 (0.96, 1.00)
CGP PK 13	Atogepant	60 mg	Atogepant	27	840.78	3899.30	NC	NC
	Atogepant + Sumatriptan	60 mg + 100 mg	Atogepant	27	667.72	3729.28	0.79 (0.69, 0.89)	0.95 (0.86, 1.05)
	Sumatriptan	100 mg	Sumatriptan	27	74.14	306.86	NC	NC
	Atogepant + Sumatriptan	60 mg + 100 mg	Sumatriptan	27	71.27	316.64	0.95 (0.85, 1.07)	1.02 (0.97, 1.08)

a. Geometric mean
b. For ethinyl estradiol, C_{max} units pg/mL, $AUC_{0\text{-}inf}$ units pg.h/mL
c. For acetaminophen and naproxen, C_{max} units µg/mL, $AUC_{0\text{-}\infty}$ units µg.h/mL
d. $AUC_{0\text{-}tau}$ or $AUC_{0\text{-}tau,ss}$

Source: MK 8031 P005 CSR, Table 11 1; CGP PK 06 CSR, Table 11 1 through Table 11 8; CGP PK 13 CSR, Table 11 1 through Table 11 4;

以上より，いずれの試験においても臨床的に重要な DDI は認められなかった。そのため，経口避妊薬，アセトアミノフェンやナプロキセン等の非ステロイド性抗炎症薬，及び，スマトリプタン等のトリプタン系薬剤とアトゲパントを併用投与する場合，いずれの薬剤についても用量調節は不要と考えられる。

2.7.2.4.5.2 食事の影響

標準的な高脂肪朝食後に [redacted] 製剤（錠剤）でアトゲパント（40 mg）を単回経口投与したとき，アトゲパントの吸収速度がわずかに低下したものの（C_{max} が約 20%低下），吸収量にはほとんど影響がなかった（食後/空腹時での $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR はそれぞれ 0.96 及び 0.78）（MK-8031 P002 試験［2.7.2.2.2.2.1 項］）。

また，市販予定製剤である [redacted] 製剤（IR 錠，60 mg）を用いてアトゲパントの PK に対する食事の影響を評価したところ，食事の影響は統計的に有意ではあったものの，軽微であった。アトゲパント 60 mg IR 錠を食後投与したとき，空腹時投与と比べ AUC が約 18%，C_{max} は約 22%低下し，T_{max} は変化しなかった。全ての主要な第 II/III 相及び第 III 相試験では，アトゲパントの投与に食事の制限は設けておらず，観察された軽微な影響は臨床的に重要なものではないと考えられる（3101-105-002 試験［2.7.2.2.5.11 項］）。

2.7.2.4.6 薬力学

2.7.2.4.6.1 QT 評価

QTcF 測定値を用いて，治療用量を上回る用量（300 mg）のアトゲパントを単回投与したときの心再分極に及ぼす影響を評価した（CGP-PK-04 試験［2.7.2.2.6.1 項］）。陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を投与したとき，事前に規定した時点（2，3 及び 4 時間時点）での QTcF 間隔に統計学的に有意な延長（ベースライン及びプラセボで補正した QTcF の両側 90% CI の下限値が閾値である 5 msec を上回る）が認められ，十分な分析感度が示された。

アトゲパント投与時（300 mg 単回経口投与）とプラセボ投与時の QTcF 間隔の差の最小二乗平均値の点推定値及び最小二乗平均値の両側 90% CI の上限値は，すべての時点で閾値である 10 msec を下回った。また，血漿中アトゲパント濃度の増加とベースラインからの QTcF 間隔の変化量の間に傾向は認められなかった。

QTcF 間隔が 450 msec 超 480 msec 以下の極値を示した被験者は，モキシフロキサシン 400 mg 投与時では 8 例（投与後 1–4 時間）であったのに対し，アトゲパント 300 mg 投与時では 1 例

（投与後 6 時間）であった。プラセボ投与時では QTcF 間隔が 450 msec を超える極値を示した被験者は認められなかった。ベースラインからの QTcF 間隔の変化量が 30 msec 超 60 msec 以下の極値を示した被験者が，モキシフロキサシン投与時では 1 例（投与後 1 時間）認められたが，アトゲパント又はプラセボ投与時では認められなかった。ECG の異常所見の分布は治験薬間で類似していた。治療用量を上回る用量のアトゲパントを単回投与したとき，安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.2.4.6.2 その他の薬力学

MK-8031 P001 試験は，健康成人男性被験者を対象として，アトゲパントを経口液剤で投与したときの安全性，忍容性及び PD を評価した First-in-human 用量漸増単回投与試験であった。本試験のパート II で PD の評価として，16 例の健康男性被験者にアトゲパント 0.4，2.5 及び 30 mg（経口液剤）又はプラセボを単回経口投与し，CIDV に対するアトゲパントの阻害作用を検討した。アトゲパントの CIDV 阻害に対する EC_{50} 及び EC_{90} はそれぞれ，約 1.51 及び 13.6 nM であった。アトゲパント 10 mg では，投与後 12 時間まで CGRP 受容体が 90%阻害されると予測される一方，アトゲパント 30 及び 60 mg ではそれぞれ，投与後 16 時間及び 24 時間まで 90%阻害されると予測され，片頭痛予防における有効性が示唆された。

主要な第 II/III 相試験及び第 III 相試験の有効性の結果は 2.7.3 項に記載した。臨床試験から得られたデータを用いた母集団 PK 解析及び曝露　反応解析については 2.7.2.3 項に記載し，以下に要約する。

- 反復性及び慢性片頭痛患者でのアトゲパントの PK プロファイルは，ラグタイムを含む逐次 0 次/1 次吸収モデル及び中央コンパートメントからの線形消失を仮定した 3 コンパートメントモデルで最もよく記述された。慢性片頭痛患者において，アジア諸国（中国，日本及び韓国）に居住する被験者と非アジア諸国（北米及び欧州）に居住する被験者での予測曝露量を探索的に比較したところ，地域による顕著な差は認められなかった（3101-S02-000）。非日本人反復性片頭痛患者のデータを用いて構築した母集団 PK モデルは，日本人反復性片頭痛患者におけるアトゲパントの PK も十分に記述した（R&D/24/1436）。
- 反復性片頭痛患者での月間片頭痛日数に関する曝露　反応解析では，治療効果の導入によりモデルは改善したが，アトゲパント 1 日 1 回 10 mg 投与から 1 日 2 回 60 mg 投与の用量範囲でのアトゲパントの曝露量と治療効果に関係性は認められなかった。年齢，ベースライン時の月間片頭痛日数，性別，片頭痛歴の長さ，片頭痛予防薬の使用歴，及び急性期治療薬の使用を共変量として評価したところ，ベースライン時の月間片頭痛日数のみが月間片頭痛日数の減少に影響を及ぼし，ベースラインでの日数が長いほど全体的な治療効果は低かった。3101-301-002 試験の被験者のうち，約 70%にあたる片頭痛予防薬の使用歴がある被験者にデータセットを限定したところ，統計学的に有意ではなかったものの曝露　反応関係に数値的な傾向が認められた（CGP-MS-03）。
- 慢性片頭痛患者における曝露　反応解析では，月間片頭痛日数に対しアトゲパントの曝露量による影響が認められた。用量又は曝露量に依存しないアトゲパントの効果に基づくモデルと比べ，CIDV に対する EC_{90} である 13.6 nM を上回る時間によりモデルはわずかに改善されたが，アトゲパント 1 日 2 回 30 mg 及び 1 日 1 回 60 mg 投与レジメンでは，大部分の被験者

で 13.6 nM を上回った時間は 1 日あたり 24 時間であった。有効性のシミュレーションでは，アトゲパント 1 日 2 回 30 mg 及び 1 日 1 回 60 mg 投与レジメンでは，プラセボ投与レジメンと比べ月間片頭痛日数は減少したが，両アトゲパント投与レジメン間で差は認められなかった。アトゲパントの C_{avg} が高いほど経時的に体重が減少する傾向が認められた。便秘の発現割合はプラセボ投与レジメンと比べアトゲパント投与レジメンで高かったが，曝露量との明らかな関係は認められなかった。悪心の発現割合はプラセボ投与レジメンと比べアトゲパント投与レジメンで高かったが，C_{max} との関係性は認められなかった（3101-S02-000）。

- 日本人反復性片頭痛患者に対する曝露　有効性シミュレーションの結果，月間片頭痛日数及びそのベースラインからの変化量において，プラセボとアトゲパント投与レジメンとの間で差が認められたが，1 日 1 回 10 mg 投与レジメン，1 日 1 回 30 mg 投与レジメンと 1 日 1 回 60 mg 投与レジメンとの間で明確な差は認められなかった。検討した用量範囲で明確な曝露　反応関係が認められなかったのは，最低用量である 1 日 1 回 10 mg 投与レジメンにおいても，曝露量が CIDV モデルに基づく EC_{50}（1.51 nM）を超える時間が 1 日あたり 24 時間以上であるためと考えられる。安全性に関する曝露　反応解析では，12 週間の二重盲検期間中のいずれかの時点での便秘又は悪心の発現割合は，アトゲパントの C_{avg} の増加に伴ってわずかに増加し，この曝露　反応関係は対数関数によりよく記述された。しかしながら，最終モデルにおいて曝露量は統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（R&D/24/1436）。

参考文献

1. Boinpally R, Depre M, Lancker GV, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments of atogepant in healthy male adults: Results from phase I studies. Cephalalgia Reports. 2023;6:1-12.

2.7.2.5　付録

表 2.7.2-63. ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約

Study (report location)	Study Objectives	Study Design	Results
PK003	To characterize the in vitro drug metabolism of atogepant	**Blood to plasma distribution ratio**: Incubation of [^{14}C]-atogepant with human, rat and monkey whole blood, and assessment of the concentration of [^{14}C]-atogepant in plasma. **Plasma protein binding**: The binding of atogepant to plasma proteins was determined by equilibrium dialysis using human, rat and monkey plasma. **CYP phenotyping**: immunoinhibition and chemical inhibition experiments were conducted with specific anti-CYP2C, 2D6, and 3A4/5 monoclonal antibodies or ketoconazole in human liver microsomes. In addition, recombinant P450's were tested for their ability to metabolize atogepant. **CYP inhibition/induction**: Incubation of atogepant with human liver microsomes, and human pooled cyropreserved hepatocytes pretreated with the positive control inducer rifampin, phenobarbital or omeprazole and metabolite formation assessed. **P-gp substrate**: The bidirectional permeability of atogepant from both apical to basolateral and basolateral to apical compartments were assessed using human colon adenoma (Caco-2) cell monolayers for the substrate assessment.	• Atogepant does not preferentially partition into red blood cells as indicated by the blood-to-plasma ratios of 0.6, 0.9, and 0.8 for rat, monkey, and human, respectively. • Atogepant is not extensively bound to plasma proteins, with free fractions being 0.043, 0.113, and 0.047 in rat, monkey and human, respectively. The extent of plasma protein binding is not concentration dependent in the range of 0.1 to 10 µM. • Atogepant oxidative metabolism is mediated primarily by CYP3A4. CYP2D6 might also contribute to the oxidative metabolism of atogepant. • Atogepant is not a potent reversible inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4 (IC_{50} >16 µM). Atogepant is not a time-dependent inhibitor of CYP3A4 at 10 or 50 µM with k_{obs} of 0.001 and 0.004 min^{-1}, respectively. • Atogepant does appear to induce CYP3A using a human hepatocyte assay; however Relative Induction Score modeling does not predict a clinically significant reduction of midazolam AUC at therapeutically relevant concentrations. Atogepant does not induce CYP1A2 or CYP2B6 when incubated with human hepatocytes. • In vitro permeability/transport studies indicate that atogepant demonstrates moderate passive permeability ($19x10^{-6}$ cm/sec) using LLC-PK1 cells and is a substrate for human (MDR1) P-glycoprotein (P-gp) with a B-A/A-B ratio of 24.5. Atogepant is not an inhibitor of human P-gp. • Atogepant is not an inhibitor of either MAO-A or UGT1A1. • In human hepatocytes and microsomes two oxidative metabolites, N-oxide formation on the azaoxindole moiety (M1), and 5-hydroxylation

Study (report location)	Study Objectives	Study Design	Results
		P-gp inhibition: Bi-directional P-gp mediated efflux transport of digoxin in LLC-MDR1 and LLC-PK1 cells, preincubated with 0, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, and 300 μM atogepant. **MAO inhibition**: MAO-A Supersomes were preincubated in the presence of atogepant (1-500 μM). **UGT1A1 inhibition**: Pooled human liver microsomes were incubated with estradiol and 0.78 to 100 μM of atogepant in Hepes buffer (pH 7.0) with $MgCl_2$, UDPGA, and alamethicin **Hepatocyte and microsome incubations**: Rat, monkey, and human hepatocytes and liver microsomes were incubated with atogepant and metabolites analyzed.	on the azaoxindole moiety (M2), were observed. All of the human metabolites were also observed in mouse, rat, and/or monkey hepatocytes, the preclinical toxicology species.
PK007	Profiling of atogepant human plasma metabolites	Human plasma samples from atogepant ascending multiple dose study (P002, 100 mg at Day 1 and Day 10) were pooled from 0-24 h. The plasma samples were profiled using liquid chromatography (LC) and high-resolution mass spectrometry (HRMS) as a preliminary evaluation for circulating metabolites.	• Atogepant was identified as the predominant circulating component in human plasma. • In addition, metabolite M1 was detected as a minor circulating metabolite in both Day 1 and Day 10 samples.
PK008	To study the potential for atogepant to inhibit human hepatic uptake transporters OATP1B1,	The inhibitory effect of atogepant on ATP-dependent [^{3}H]-methotrexate uptake was evaluated in membrane vesicles isolated from baculovirus infected Spodoptera frugiperda cells containing human BCRP (ABCG2). The potential for atogepant to inhibit organic anion	• Atogepant inhibited OATP1B1-mediated [^{3}H]-pitavastatin uptake with an estimated IC_{50} of 3.3 ± 0.2 μM, OATP1B3-mediated [^{3}H]-BSP uptake with an estimated IC_{50} of 8.4 ± 0.6μM. Atogepant inhibited 36% of OCT2-mediated [^{14}C]-metformin uptake (IC_{50} >10 μM) and 30% of BCRP-mediated uptake at 10 μM (IC_{50} >10 μM), the highest concentration tested.

<table>
<tr><th>Study (report location)</th><th>Study Objectives</th><th>Study Design</th><th>Results</th></tr>
<tr><td></td><td>OATP1B3, efflux transporter BCRP, human renal uptake transporters OAT1, OAT3 and OCT2</td><td>transporting polypeptide (OATP1B1 and OATP1B3), organic anion transporter (OAT1 and OAT3), and organic cation transporter (OCT2) was tested. The uptake of atogepant was tested in MDCKII cells stably transfected with the following transporters – OATP1B1, OATP1B3, OAT1, and OAT3. The uptake of atogepant was also measured in CHO-K1 cells and CHO-K1 cells stably transfected with OCT2.</td><td>• Atogepant did not inhibit OAT1 or OAT3 up to the highest concentration tested of 10 µM.
• Despite the high background observed in the MDCKII parental cells, atogepant was found to be a substrate of human hepatic uptake transporters OATP1B1, OATP1B3 and renal uptake transporter OAT1. Due to the higher background (likely due to endogenous transport) observed in MDCKII and CHO-K1 cells, it could not be reliably determined if atogepant was a substrate for OAT3 and OCT2.</td></tr>
<tr><td>110337</td><td>To evaluate the reversible inhibitory potential of atogepant towards eight human liver microsomal cytochrome P450 (CYP) activities.</td><td>The effect of atogepant on CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6, and CYP3A4 in pooled human liver microsomes was assessed.</td><td>Effect of L-004880174-006W004 on Cytochrome P450 Marker Enzyme Activities in Pooled Human Liver Microsomes (Reversible Inhibition)
<table>
<tr><th rowspan="2">CYP</th><th rowspan="2">Reaction</th><th colspan="2">Absolute IC_{50} (µM)[a]</th></tr>
<tr><th>Control Inhibitor</th><th>L-004880174</th></tr>
<tr><td>1A2</td><td>Phenacetin
O-Deethylation</td><td>0.010
α-Naphthoflavone</td><td>>100
(0%)[b]</td></tr>
<tr><td>2B6</td><td>Bupropion
Hydroxylation</td><td>0.44
Ticlopidine</td><td>83</td></tr>
<tr><td>2C8</td><td>Amodiaquine
N-Deethylation</td><td>0.33
Montelukast</td><td>41</td></tr>
<tr><td>2C9</td><td>Diclofenac
4′-Hydroxylation</td><td>0.79
Sulfaphenazole</td><td>16</td></tr>
<tr><td>2C19</td><td>S-Mephenytoin
4′-Hydroxylation</td><td>0.20
Benzylnirvanol</td><td>59</td></tr>
<tr><td>2D6</td><td>Dextromethorphan
O-Demethylation</td><td>0.18
Quinidine</td><td>34</td></tr>
<tr><td>3A4</td><td>Midazolam
1′-Hydroxylation</td><td>0.035
Ketoconazole</td><td>>100
(41 ± 0.39%)</td></tr>
<tr><td>3A4</td><td>Testosterone
6β-Hydroxylation</td><td>0.036
Ketoconazole</td><td>>100
(26 ± 0.12%)</td></tr>
</table>
[a] The absolute IC_{50} is defined as the inhibitor concentration that yields 50% of the mean control activity.
[b] The values in parentheses represent the percent inhibition (mean ± standard deviation) observed at 100 µM.</td></tr>
</table>

Study (report location)	Study Objectives	Study Design	Results
301002785-Set 017	To evaluate the cytochrome P450 induction potential of atogepant.	Induction was measured by changes in enzyme activity, using probe substrates selective for CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 and also by quantifying changes in CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 mRNA transcription using RT-PCR in cultured cryopreserved human hepatocytes. Hepatocytes were cultured with atogepant at 0.1, 0.5, 1, 5, 10 and 20 μM.	• Hepatocytes treated with atogepant caused no induction of mRNA or enzyme activity for CYP1A2. • Atogepant at 20 μM caused a slight increase in both CYP2B6 activity and mRNA with a maximal 2.6-fold or 17.4% of positive control effect. • Similarly, treatment with atogepant resulted in a maximal 3.4-, 3.8-, and 3.3-fold increase for CYP3A4 activity at 10 or 20 μM, which represents 54.3%, 35.0% and 74.4% of positive control effect for lots 246, 285 and 295, respectively. The mRNA data supported activity results showing a maximal 3.8- to 5.5-fold or 20.3% to 34.6% of positive control effect across all lots. No morphologic changes for all lots after 48-hour incubation were observed after treatment with atogepant.
CGP-PH-01	To evaluate the bidirectional permeability of atogepant across Caco-2 cells	The bidirectional permeability of atogepant (0.5, 5 and 50 μM) across Caco-2 cells was measured in the presence and absence of the specific P-gp inhibitor, valspodar.	• Atogepant had efflux ratios > 2 in the absence of inhibitor with a maximal efflux ratio of 16.6 at 0.5 μM atogepant. In all cases, the efflux ratios were decreased to < 2 in the presence of the specific P-gp inhibitor, valspodar. These results indicate atogepant is a substrate of the P-gp transporter under the conditions tested.
CGP-PH-03	To evaluate atogepant as an inhibitor of human transporters (namely, OCT1, MATE1 and MATE2-K) and as a substrate of human transporters (namely, BCRP, OAT3, OCT2 and MATE1).	Atogepant was evaluated for its ability to inhibit OCT1, MATE1 and MATE2-K by assessment of the accumulation of probe substrate into HEK293 cells expressing OCT1, MATE1 and MATE2-K. Atogepant was as a substrate of OAT3, OCT2 and MATE1 by assessment of the accumulation of the test article in HEK293 cells expressing OAT3, OCT2 and MATE1. Atogepant was also evaluated as a substrate of BCRP by assessment of the bidirectional permeability of atogepant in MDCKII-BCRP	• Atogepant inhibited OCT1 and MATE1 by > 50% with calculated IC_{50} values of 1.23 and 2.24 μM, respectively. • Atogepant was not a substrate of OAT3, OCT2 or MATE1 under the conditions tested with uptake ratios of < 2 in the absence and presence of inhibitor. • Atogepant was a substrate of BCRP under the conditions tested with efflux ratios > 2 in the absence of inhibitor and reduced in the presence of inhibitor

Study (report location)	Study Objectives	Study Design	Results
		cells.	
3101-N01-050	To provide data on the interaction of atogepant with the human ABC (efflux) transporters BSEP, MRP3, MRP4; and the human SLC (uptake) transporter NTCP	The potential for atogepant to inhibit bile salt export pump (BSEP), multidrug resistance protein (MRP3 and MRP4), and sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) was tested. Inside-out membrane vesicles from HEK293 cells overexpressing human ABC transporters BSEP, MRP3 and MRP4, and CHO cells stably expressing NTCP were used.	• Atogepant inhibited BSEP (34%) at the highest investigated soluble concentration of 15 µM. No IC_{50} value was determined. A Ki determination experiment produced a calculated Ki value of 79.0 µM. • Atogepant inhibited MRP3 (24%) and NTCP (36%) at the highest investigated soluble concentration of 15 µM (MRP3) and 20 µM (NTCP). No IC_{50} or Ki values were determined. • Atogepant did not inhibit MRP4 up to the highest investigated soluble concentration of 15 µM.
3101-N02-050	To (1) characterize if atogepant metabolite M23 in human plasma is acyl-glucuronide and (2) compare metabolite M23 exposure levels between human plasma and nonclinical safety	Selected (4 hour post 300 mg single dose [study CGP-PK-04]) human plasma samples (following 300 mg atogepant single dose administration in Study CGP-PK-04) were treated with hydroxylamine or incubated without chemical treatment, and then analyzed using high performance liquid chromatography coupled with high resolution mass spectrometry (HPLC-HRMS)	• Metabolite M23 did not react with hydroxylamine to form hydroxamic acid derivative, indicating that metabolite M23 is not an acyl-glucuronide. • Atogepant metabolite M23 was detected in monkey plasma following a single 10 mg/kg oral administration of ^{14}C-atogepant at levels higher than those measured in human plasma in a human mass balance study (CGP-PK-03). Assuming dose linear exposures, the plasma levels of metabolite M23 in monkey at the no-observed-adverse-effect level of 300 mg/kg in chronic toxicology studies were many fold higher than human plasma exposures at the highest clinical dose of 60 mg (approximately 64-fold), indicating that the nonclinical safety studies adequately assessed the safety of metabolite M23
3101-N03-050	To evaluate the potential for Atogepant to be a time-dependent inhibitor of CYP1A2, 2B6, 2C8,	The effect of pre-incubation with Atogepant (10 and 50 µM for 30 minutes) on the metabolism of selective CYP probe substrates was determined with and without NADPH co-factor.	• Atogepant pre-incubation caused ≤ 10% enzyme activity loss at concentrations up to 50 µM, suggesting minimal time dependent inhibition potential of CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4 in vitro in human liver microsomes.

Study (report location)	Study Objectives	Study Design	Results
	2C9, 2C19, 2D6 and 3A4 in vitro in human liver microsomes.		

表 2.7.2-64. 第 I 相臨床試験の要約

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
MK 8031 P001	Part I: to evaluate the safety, tolerability, and PK of atogepant in healthy male subjects Part II: to evaluate the effects of atogepant on CGRP induced dermal vasodilation in healthy male subjects	Part I: randomized, double blind, placebo controlled, single oral rising dose study Part II: randomized, double blind, placebo controlled, 4 period, cross over study	Part I Panel A: 17 M (13 active + 4 placebo), Healthy subjects Part II: 16 M, Healthy Subjects Total for study: 33 M, Healthy Subjects, 28.1 (19 49) years	1 mg, on site formulation (OSF), oral, Part I	ATO	5.5 (1.9)	1.00 (0.67 1.50)	26.6 (12.3)	27.2 (12.5)	4.37 (0.76)
				2.5 mg, OSF, oral, Part I		9.7 (3.5)	1.00 (0.67 1.50)	53.5 (20.2)	56.2 (22.0)	6.5 (2.67)
				5 mg, OSF, oral, Part I		21.1 (4.9)	1.50 (0.67 2.00)	110.4 (33.8)	116.5 (37.4)	10.8 (8.25)
				5 mg, OSF, oral, Part I		24.8 (7.5)	1.25 (0.67 2.00)	112.3 (31.8)	120.1 (34.4)	10.8 (3.55)
				10 mg, OSF, oral, Part I (Period 2)		34.5 (11.0)	1.50 (1.00 2.00)	178.6 (53.4)	190.1 (61.0)	11.1 (7.7)
				10 mg, OSF, oral, Part I (Period 4)		39.4 (10.4)	1.00 (1.00 2.00)	202.2 (60.4)	217.9 (70.6)	10.4 (6.59)
				10 mg, OSF, oral, Part I (Period 5)		67.6 (23.6)	2.00 (1.00 2.00)	294.5 (100.2)	304.2 (101.4)	8.28 (3.16)
				20 mg, OSF, oral, Part I		92.3 (13.9)	1.50 (0.67 2.00)	441.2 (74.2)	465.9 (76.6)	11.0 (5.44)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
				40 mg, OSF, oral, Part I		149.1 (46.3)	1.75 (1.00 2.00)	772.5 (285.5)	838.9 (314.4)	17.3 (10.6)
				50 mg, OSF, oral, Part I		237.2 (79.7)	1.53 (1.00 3.00)	1279.4 (239.6)	1418.2 (251.1)	17.1 (8.28)
				0.4 mg, OSF, oral Part II		1.59 (0.57)	1.50 (0.50 2.00)	7.97 (3.34)	NC	NC
				2.5 mg, OSF, oral Part II		10.92 (4.60)	1.05 (0.48 3.00)	62.76 (40.19)	NC	NC
				30 mg, OSF, oral Part II		138.20 (41.64)	1.50 (1.03 2.00)	772.48 (340.37)	NC	NC
MK 8031 P002	Part I: to evaluate the safety, tolerability, and PK of rising single doses of atogepant in healthy male subjects.	Part I: randomized, double blind, placebo controlled, single rising dose study Part II: randomized, double blind,	Part I: 8 M (6 active + 2 placebo) Part II, Panel B, C, D, E: 8 M (6 active + 2 placebo) each	40 mg [redacted] oral compressed tablet ([redacted] oral, Part I	ATO	494.9 (117.7)	1.00 (0.67 1.50)	NC	1750.2 (379.0)	11.3 (3.17)
				100 mg [redacted] oral, Part I		1249.2 (362.1)	1.50 (1.00 2.00)	NC	5365.1 (1032.0)	9.68 (3.63)
				170 mg [redacted] oral, Part I		2691.6 (850.9)	1.50 (1.50 2.00)	NC	11526.9 (3397.7)	9.27 (2.5)
				200 mg [redacted] oral, Part I		2504.5 (820.8)	1.25 (1.00 2.00)	NC	11707.9 (4315.0)	11.7 (3.46)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
	Part II: to evaluate the safety, tolerability and multiple dose PK of atogepant in healthy male subjects.	placebo controlled, multiple rising dose study	40 M, Healthy subjects, 29.4 (19 45) years	40 mg [redacted] (Fed), oral, Part I		425.5 (237.8)	1.25 (0.67 3.00)	NC	1750.2 (651.8)	9.06 (0.94)
				50 mg [redacted] QD, oral, D1, Part II		651.8 (210.6)	1.00 (0.67 1.50)	2474.4 (887.1)	NC	NC
				50 mg [redacted] QD, oral, D10, Part II		576.3 (163.5)	1.49 (1.00 1.50)	2275.2 (694.0)	NC	10.7 (6.44)
				100 mg [redacted] QD, oral, D1, Part II		1013.9 (448.4)	1.75 (1.00 2.00)	3729.6 (1454.4)	NC	NC
				100 mg [redacted] QD, oral, D10, Part II		989.7 (557.0)	1.25 (1.00 2.00)	3965.0 (1545.0)	NC	14.6 (6.41)
				170 mg [redacted] QD, oral, Day 1, Part II		2124.3 (675.9)	2.50 (2.00 3.00)	10863.0 (3741.7)	NC	NC
				170 mg [redacted] QD, oral, D10, Part II		1707.9 (766.4)	1.75 (1.00 3.00)	9475.0 (3482.2)	NC	15.1 (9.11)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
				30 mg [redacted] BID, oral, D1, Part II		392.9 (173.2)	1.50 (1.00 2.00)	1376.0 (402.5)[a]	NC	NC
				30 mg [redacted] BID, oral, D10, Part II		444.8 (152.7)	1.00 (1.00 1.50)	1442.4 (488.8)[a]	NC	NC
MK 8031 P003	To evaluate the effect of age and gender on the PK, safety and tolerability of atogepant	Double blind, randomized, placebo controlled, single dose study	8 elderly F, (6 active + 2 placebo), Healthy Subjects, 70 (65 78) years	40 mg, [redacted] oral	ATO	736.3 (396.5)	1.26 (0.67 2.00)	NC	3246.8 (1967.4)	9.97 (5.07)
			8 elderly M, (6 active + 2 placebo), Healthy Subjects, 70 (65 78) years	40 mg, [redacted] oral		457.5 (131.6)	2.00 (1.00 4.00)	NC	2456.2 (694.0)	8.31 (3.74)
MK 8031 P004	To evaluate the safety and tolerability of	Randomized, double blind, placebo	34 M+F, (23 active + 11 placebo),	170 mg [redacted] QD, Day 1, oral, Part II	ATO	1967.4 (627.6)	2.02 (1.00 6.00)	9052.5 (2758.0)	NC	NC

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
	multiple dose atogepant in healthy male and female subjects	controlled, unbalanced comparison, parallel group, single site, multiple dose study for 28 days	Healthy Subjects, 38 (23 55) years	170 mg [redacted] QD, Day 28, oral, Part II		1943.3 (784.6)	1.52 (0.67 4.20)	9897.4 (4037.4)	NC	10.6 (4.05)
MK 8031 P005	To evaluate the potential effect of multiple dose administration of atogepant on the PK of a single oral dose of oral contraceptive in healthy adult subjects	An open label, 2 period, fixed sequence, study	26 F, healthy postmeno pausal or oophorecto mized subjects, 56 (45 64) years	Nordette 28 (0.03 mg EE/ 0.15 mg LNG) oral	EE	77.9 (20.6)[b]	1.01 (0.56 2.00)	NC	872 (221)[b]	19.43 (3.92)
				Nordette 28 (0.03 mg EE/ 0.15 mg LNG) + 60 mg atogepant oral		71.5 (19.8)[b]	1.51 (1.00 2.01)	NC	887 (227)[b]	22.04 (5.18)
				Nordette 28 (0.03 mg EE/ 0.15 mg LNG) oral	LNG	3.10 (0.952)	1.04 (1.00 3.00)	NC	42.2 (13.6)	41.23 (13.00)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
				Nordette 28 (0.03 mg EE/ 0.15 mg LNG) + 60 mg atogepant oral		3.46 (0.937)	1.50 (0.50 4.00)	NC	50.7 (15.8)	39.78 (11.05)
				Atogepant 60 mg [redacted]	ATO	1164.8 (381.4)	1.50 (0.68 2.02)	4779.7 (1925.2)	NC	NC
MK 8031 P008	To evaluate the bioavailability of different premarketed formulations of atogepant in healthy adult subjects.	Open label, single dose randomized, 5way crossover	15 M/F Healthy Subjects, 26.9 (18 41) years	60 mg [redacted] fasted, oral	ATO	1038.0 (917.3)	1.50 (0.67 2.00)	4616.8 (4713.3)	4906.5 (5153.9)	10.2 (9.22)
				60 mg PMF ([redacted]) tablet ([redacted]) fasted, oral		1019.9 (736.3)	1.50 (1.00 2.00)	4327.1 (3796.0)	4568.5 (4140.0)	8.02 (3.72)
				60 mg PMF ([redacted]) tablet ([redacted]) fasted, oral		959.6 (580.0)	1.50 (0.67 2.00)	4266.7 (3258.9)	4502.1 (3542.5)	8.98 (8.02)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
				60 mg PMF ([redacted] tablet ([redacted] + famotidine pretreatment, fasting, oral		568.5 (523.8)	1.50 (0.67 4.00)	3796.0 (4218.5)	4043.5 (4520.2)	9.15 (3.49)
CGP PK 01	To assess the PK, safety and tolerability profile of atogepant in healthy subjects with normal hepatic function and subjects with impaired hepatic function after a single dose	Open label, single dose, parallel group study in 4 groups of male and female subjects. 8 subjects each with mild, moderate, and severe hepatic impairment; and 8 subjects with	8 mild hepatic impaired subjects, M+F, 58.1 (51 66) years	60 mg atogepant tablets ([redacted]), oral	ATO	666.30 (372.13)	1.76 (1.00 4.00)	3472.65 (1424.90)	3495.31 (1425.30)	8.70 (4.06)
			8 moderate hepatic impaired subjects, M+F, 60.4 (45 72) years			528.60 (227.13)	1.50 (1.00 6.00)	3270.13 (1693.04)	3313.94 (1684.18)	11.90 (7.60)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
	administration.	normal hepatic function were enrolled	8 severe hepatic impaired subjects, M+F, 58.3 (46 67) years			542.87 (197.18)	1.00 (0.50 3.00)	3797.07 (1397.20)	3836.32 (1439.69)	7.54 (2.95)
			8 normal hepatic function subjects, M+F, 58.4 (55 63) years			588.65 (248.49)	1.75 (1.00 3.00)	2757.92 (918.96)	2779.79 (924.38)	9.40 (3.24)
CGP PK 02	To evaluate the potential PK	Open label, nonrandomized	40 M+F, healthy	60 mg atogepant ([redacted]	ATO	740 (231)	2.0 (1.0 3.0)	3440 (1030)	3470 (1040)	11.2 (7.78)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
	interaction when atogepant is co administered with strong CYP3A4 inhibitor	design to assess the effects of multiple oral doses of itraconazole (a strong CYP3A4 inhibitor) on the single dose PK of atogepant	subjects, 34.8 (19 45) years	60 mg atogepant ([redacted] + 200 mg itraconazole QD 7 days		1580 (469)	3.0 (1.5 4.0)	18500 (4860)	18900 (4990)	14.9 (3.96)
CGP PK 03	To quantitate total radioactivity and concentrations of atogepant in plasma after oral administration of a single 50 mg (~200 µCi) dose of [^{14}C] atogepant	A single dose, open label study to investigate the absorption, metabolism and excretion of [^{14}C] atogepant	6 M, healthy subjects, 33.3 (24 46) years	50 mg (~200 µCi) dose of [^{14}C] atogepant, Solution, oral	ATO	367.33 (189.44)	1 (0.98 2.98)	2176.33 (959.97)	2222.97 (965.55)	18.46 (11.88)
					Tot.R	349.31 (82.6)	1.5 (1 2.98)	2711.72 (758.86)	2967.43 (779.02)	11.64 (6.84)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
CGP PK 04	To assess the effects of a supra therapeutic dose (300 mg) of atogepant on cardiac repolarization as determined by measurement of QTcF	Part A: single dose, double blind, placebo controlled, parallel group Part B: randomized, double blind (atogepant and placebo only), 3 period, 6 sequence, single dose crossover study	Part A: 8 M+F, Healthy Subjects, 37.0 (30 45) years Part B: 60 M+F, Healthy Subjects, 33.6 (18 44) years	300 mg atogepant, tablets (5 X 60 mg [redacted]), oral (Part A)	ATO	2893.7 (2181.7)	3.50 (1.50 4.00)	17076.6 (9746.8)	17284.4 (9689.7)	13.31 (7.49)
				300 mg atogepant, tablets (5 X 60 mg ([redacted] oral (Part B)		3197.2 (1530.9)	2.08 (1.08 6.08)	16640.2 (8254.4)	NC	NC
				400 mg moxifloxacin tablets, oral	MOXI	2301.2 (572.7)	2.08 (0.58 6.08)	25930.8 (6037.3)	NC	NC
CGP PK 06	To determine whether a PK interaction is	Single center, open label, randomized,	40 M+F, Healthy Subjects,	60 mg atogepant tablets ([redacted]), oral	ATO	788.10 (327.82)	1.50 (1.00 4.00)	3628.02 (1201.26)	3673.44 (1208.61)	14.44 (7.91)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
	noted when atogepant is co administered with naproxen and acetaminophen.	5 way crossover, PK interaction study	30.0 (18 45) years	60 mg atogepant tablets ([redacted]) + 500 mg naproxen tablets, oral		765.26 (257.10)	2.00 (1.00 3.00)	3537.08 (1081.78)	3577.09 (1088.98)	13.47 (7.69)
				500 mg naproxen tablets, oral	NAP	79.86 (12.27)[c]	1.00 (0.50 4.00)	1209.99 (170.55)[c]	1292.47 (201.56)[c]	18.66 (2.99)
				60 mg atogepant tablets ([redacted]) + 500 mg naproxen tablets, oral		74.52 (14.71)[c]	1.50 (0.50 6.00)	1183.01 (186.88)[c]	1268.05 (218.17)[c]	19.14 (2.67)
				60 mg atogepant, tablets ([redacted]), oral	ATO	788.10 (327.82)	1.50 (1.00 4.00)	3628.02 (1201.26)	3673.44 (1208.61)	14.44 (7.91)
				60 mg atogepant tablets ([redacted]) + 1000 mg acetaminophen, oral		761.56 (339.08)	2.00 (1.00 4.00)	4125.64 (1428.11)	4161.84 (1434.23)	13.13 (7.10)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
				1000 mg acetaminophen tablets, oral	ACET	15.824 (5.25)[c]	1.00 (0.50 2.00)	60.80 (18.61)[b]	62.30 (19.01)[c]	4.67 (1.48)
				60 mg atogepant tablets ([redacted]) + 1000 mg acetaminophen, oral		15.04 (6.54)[c]	1.00 (0.50 4.00)	59.32 (18.42)[c]	60.97 (18.86)[c]	5.16 (1.68)
CGP PK 12	To assess the effect of OATP1B1 inhibition (single dose rifampin) and CYP 3A4 induction (multiple dose rifampin) on single dose PK of atogepant in healthy adult subjects	Single center, open label, 2 period, nonrandomized, crossover interaction study	32 M+F, Healthy Subjects, 31.3 (18 45) years	60 mg atogepant, tablets ([redacted]), oral	ATO	711 (328)	1.50 (0.50 2.00)	2960 (1100)	3000 (1100)	11.4 (5.55)
				60 mg atogepant, tablets ([redacted]) + single dose rifampin, oral		1550 (624)	2.00 (1.00 4.00)	8130 (3260)	NC	NC
				60 mg atogepant, tablets ([redacted]) + multiple dose rifampin, oral		487 (192)	1.50 (1.00 3.00)	1180 (358)	1130 (332)	2.39 (1.09)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
CGP PK 13	To evaluate the potential for a PK drug drug interaction between atogepant and sumatriptan	Single center, open label, randomized, 3 way crossover, single dose, PK interaction study	30 M+F, Healthy Subjects, 32.9 (19 44) years	60 mg atogepant tablets ([redacted]), oral	ATO	840.78 (436.13)	1.50 (0.50 4.00)	3873.05 (1974.58)	3899.30 (1985.73)	8.24 (2.98)
				60 mg atogepant, tablets ([redacted]) + 100 mg sumatriptan, oral		667.72 (363.42)	3.00 (1.00 4.00)	3695.23 (1913.98)	3729.28 (1925.51)	8.67 (3.91)
				100 mg sumatriptan tablets, oral	SUMA	74.14 (33.06)	2.00 (0.50 4.00)	306.44 (87.61)	306.86 (94.23)	3.89 (3.21)
				60 mg atogepant ([redacted] + 100 mg sumatriptan, oral		71.27 (36.15)	2.00 (0.50 4.00)	311.30 (91.43)	316.64 (97.14)	4.14 (4.63)
3101 101 002	To evaluate the PK and dose proportionality of atogepant in the dose range of 10 to 60 mg in healthy Japanese	A single center, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study in	Cohort 1 10 Japanese M+F, Healthy Subjects, 32.1 (23 47) years	10 mg atogepant tablet ([redacted]) QD, oral Day 1	ATO	109.38 (12.51)	1.00 (1.00 1.50)	320.20 (51.68)	328.07 (53.29)	2.97 (0.33)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
	subjects and to explore the differences in the PK and safety of atogepant in Japanese versus Caucasian subjects	50 healthy male and female subjects (8 active, 2 placebo in each group)	Cohort 2 10 Japanese M+F, Healthy Subjects, 38.0 (29 50) years	30 mg atogepant tablet ([redacted]) QD, oral Day 1		355.02 (171.46)	1.00 (1.00 3.00)	1343.04 (517.06)	1354.24 (518.88)	4.49 (3.42)
			Cohort 3 10 Japanese M+F, Healthy Subjects, 37.0 (27 49) years	60 mg atogepant tablet ([redacted]) QD, oral Day 1		665.58 (182.73)	1.50 (1.00 3.00)	2471.58 (864.94)	2480.34 (866.37)	4.43 (1.84)
			Cohort 4 10 Japanese M+F, Healthy Subjects, 35.4 (26 47) years	60 mg atogepant tablet ([redacted]), oral Day 1		626.94 (268.36)	1.00 (1.00 4.00)	2243.15 (708.78)	2258.12 (714.42)	6.00 (2.53)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
			Cohort 5 10 Caucasian M+F, Healthy Subjects, 41.7 (21 50) years	60 mg atogepant tablet ([redacted]), oral Day 1		573.72 (254.69)	2.00 (1.00 4.00)	2708.98 (1071.58)	2735.38 (1078.34)	9.53 (1.62)
			Cohort 1 10 Japanese M+F, Healthy Subjects, 32.1 (23 47) years	10 mg atogepant tablet QD, oral, Day 8		76.31 (23.07)	1.25 (1.00 2.00)	284.89 (59.69)	NC	3.04 (0.54)
			Cohort 2 10 Japanese M+F, Healthy Subjects, 38.0 (29 50) years	30 mg atogepant tablet QD, oral, Day 8		348.99 (76.17)	1.00 (1.00 3.00)	1483.72 (278.46)	NC	3.82 (1.15)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
			Cohort 3 10 Japanese M+F, Healthy Subjects, 37.0 (27 49) years	60 mg atogepant tablet QD, oral, Day 8		744.30 (207.79)	1.00 (1.00 2.00)	2914.98 (912.30)	NC	5.77 (3.09)
3101 102 002	To assess the effect of esomeprazole magnesium (Nexium® 24HR) capsules on atogepant bioavailability following administration of single dose atogepant 60 mg	Single center, open label, 2 treatment, 2 period, single sequence, nonrandomized, crossover interaction study	32 M+F, Healthy Subjects, 30.8 (19 42) years	60 mg atogepant, tablets ([redacted]), oral	ATO	792 (368)	1.51 (1.00 4.03)	3810 (1590)	3830 (1600)	8.48 (2.45)
				60 mg atogepant, tablets ([redacted]) + 40 mg esomeprazole capsule, oral		594 (230)	3.00 (1.01 6.03)	3410 (1200)	3450 (1220)	9.80 (3.51)
3101 103 002	To evaluate the potential for a PK drug drug	Single center, open label, randomized,	33 M+F, healthy subjects, 30.3	60 mg atogepant tablet ([redacted]), oral	ATO	660.15 (310.37)	1.50 (0.50 4.00)	2863.82 (1246.92)	2901.90 (1252.42)	11.39 (5.81)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
	interaction between single dose atogepant and multiple dose quinidine gluconate	3 way crossover, single dose, PK interaction study	(19 42) years	60 mg atogepant tablet ([redacted]) + 648 mg quinidine gluconate tablet, oral		644.0 (239.05)	1.50 (1.00 6.00)	3451.29 (1481.06)	3527.35 (1575.85)	9.11 (3.22)
3101 105 002	To evaluate the effect of a high fat meal on the PK of atogepant	Single center, open label, randomized, 2 period crossover study	20 M+F healthy subjects	60 mg atogepant, IR tablet ([redacted]), oral, fed	ATO	593.75 (309.74)	2.01 (1.01 6.01)	3088.54 (2207.78)	3204.51 (2246.31)	9.41 (4.13)
				60 mg atogepant, IR tablet ([redacted]), oral, fasted		731.64 (288.61)	2.01 (1.01 4.01)	3460.48 (1564.37)	3486.77 (1568.33)	9.71 (3.30)
CGP PK 14	To evaluate the effect of topiramate on the PK of atogepant and of atogepant on the PK of topiramate in	Single center, open label, multiple dose, 2 cohort PK drug drug interaction study	Cohort 1: 28 M+F healthy subjects, 33.3 (21 45) years	60 mg atogepant tablet, oral	ATO	626.06 (376.90)	2.0 (1 4)	3015.38 (1477.03)	NC	NC
				60 mg atogepant tablet, + 25 100 mg topiramate tablet, oral		491.38 (263.03)	2.0 (1 3)	2298.75 (1200.84)	NC	NC

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
	healthy adult participants		Cohort 2: 25 M+F healthy subjects, 33.6 (19 45) years	25 100 mg topiramate tablet, oral	TOP	7.71 (1.62)	1.5 (0 4)	76.51 (15.69)	NC	NC
				100 mg topiramate tablet + 60 mg atogepant tablet, oral		7.28 (1.78)	2.0 (0 4)	72.57 (16.86)	NC	NC
3101 104 002	To evaluate single dose and steady state PK[d] of atogepant in adult healthy Chinese participants	Single center, open label, study	12 M+F healthy Asian subjects, 30.8 (24 39) years	10 mg atogepant tablet, oral	ATO	117.64 (60.16)	1.00 (0.50 2.00)	386.62 (52.74)	394.54 (52.11)	4.23 (40.96)
				30 mg atogepant tablet, oral		444.89 (46.20)	1.50 (1.00 4.00)	1624.42 (39.12)	1642.18 (38.74)	7.73 (41.90)
				60 mg atogepant tablet, oral		905.66 (49.21)	1.75 (1.00 3.00)	3547.14 (42.95)	3574.48 (42.67)	8.35 (35.65)
				60 mg atogepant tablet, oral, 7 days QD		977.15 (49.96)	2.00 (1.00 3.00)	3927.93 (44.95)	NC	8.53 (33.79)
3101 106 002	To evaluate the effect of steady state atogepant	Multi center, open label, fixed sequence, safety,	31 M+F participants who have	100 mg ubrogepant alone, tablet, oral	UBRO	437.27 (190.26)	1.5 (1.0 4.0)	1861.26 (705.64)	1894.68 (716.70)	4.60 (1.06)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
	on the single dose pharmacokinetics of ubrogepant and of single dose ubrogepant on the steady state PK of atogepant in participants with a history of migraine.	tolerability, and DDI study	been diagnosed with migraine for at least 1 year, 45.1 (24 65) years	60 mg atogepant alone tablet, oral, Days 2 6 QD	ATO	942.68 (384.05)	1.5 (1.0 4.0)	4368.95 (1901.34)	NC	NC
				60 mg atogepant Days 7 to 28 +100 mg ubrogepant Days 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, oral	UBRO	569.34 (284.11)	1.5 (1.0 4.0)	2252.81 (966.45)	2292.84 (973.11)	4.59 (1.05)
M22 394	To evaluate the safety, plasma and milk pharmacokinetics (PK), excretion in breast milk, and the relative infant dose (RID) after a single oral dose	Multi center, open label, two arm study	12 F healthy lactating adults, 27.8 (23 34) years (Arm 2)	60 mg atogepant tablet, oral	ATO	779 (344)	2.0 (1.0 3.0)	3200 (1060)	3270 (1080)	4.69 (0.959)

Study Ref. No.	Study Objectives	Study Design	Subjects No. M/F, Type, Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Analyte	Main Pharmacokinetic Results [Arithmetic Mean (SD); Median (range) for T_{max}]				
						C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} or AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
	of ubrogepant or atogepant in healthy, lactating, adult women 1 6 months post partum at the time of study enrollment.				ATO[e]	57.0 (23.3)	1.0 (1.0 3.1)	230 (90.4)	238 (91.8)	NC

a. AUC_{0-12h}

b. C_{max} and AUC units for ethinyl estradiol are pg/mL and pg*h/mL

c. C_{max} and AUC units for both acetaminophen and naproxen are µg/mL and µg*h/mL

d. PK reported as Mean (CV%)

e. in breast milk

ACET acetaminophen; ATO atogepant; $AUC_{0-\infty}$ area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t; BID twice daily; C_{max} maximum plasma drug concentration; EE ethinyl estradiol; F female; [redacted]; IR, immediate release; M male; MD multiple dose; MOXI moxifloxacin; NAP naproxen; NC not calculated; PK pharmacokinetic; po oral administration; QD once daily; SD single dose; [redacted]; SUMA sumatriptan; T½ terminal elimination half life; T_{max} time to reach maximum; TOP Topiramate; UBRO Ubrogepant

表 2.7.2-65. 本申請に含まれるモデリング&シミュレーション

Study Ref. No.	Study Title	Study Objectives	Studies Included	No. of PK observations, No. of Subjects	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)
CGP MS 01	Population Pharmacokinetic Modeling & Simulation Report for AGN 241689 Incorporating Data from Five Phase I Studies	The objectives of the population PK analysis are: to characterize the population PK of AGN 241689 in healthy subjects to evaluate the impact of the following covariates on PK: ethnicity, body weight, formulation, sex, age, albumin, creatinine clearance, famotidine pre treatment, dose level to obtain individual exposure estimates of AGN 241689 for use in subsequent exposure response evaluations to evaluate through simulation the AGN 241689 treatment regimens that maintain exposures above the 90% inhibition threshold for CIDV	MK 8031 P001 MK 8031 P002 MK 8031 P003 MK 8031 P004 MK 8031 P008	3265 observations, 99 subjects MK 8031 P001: N 17 MK 8031 P002: N 32 MK 8031 P003; N 12 MK 8031 P004; N 23 MK 8031 P008; N 15	MK 8031 P001: 1 50 mg; oral solution MK 8031 P002: 30 200 mg [redacted] tablet MK 8031 P003: 40 mg; Phase I tablet MK 8031 P004: 170 mg; [redacted] tablet MK 8031 P008: 10 mg, [redacted] tablet; 60 mg, Phase I tablet, [redacted] tablet, [redacted] tablet
CGP MS 02	Population Pharmacokinetic Pharmacodynamic Analysis of Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine	To describe the PK of atogepant in healthy adult volunteers and adults with episodic migraine and to recommend doses and regimens for Phase 3.	MK 8031 P001 MK 8031 P002 MK 8031 P003 MK 8031 P004 MK 8031 P008 CGP PK 02 3101 101 002 CGP PK 03	7940 observations; 631 subjects: MK 8031 P001: N 17 MK 8031 P002: N 32 MK 8031 P003; N 12 MK 8031 P004; N 23 MK 8031 P008; N 15 CGP PK 02; N 40 3101 101 002; N 40	Oral tablets (except where indicated): MK 8031 P001: 1 50 mg; oral solution MK 8031 P002: 30 200 mg MK 8031 P003: 40 mg MK 8031 P004: 170 mg MK 8031 P008: 60 mg

Study Ref. No.	Study Title	Study Objectives	Studies Included	No. of PK observations, No. of Subjects	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)
			CGP PK 12 CGP MD 01	CGP PK 03; N 6 CGP PK 12; N 32 CGP MD 01; N 414	CGP PK 02: 60 mg 3101 101 002: 10 60 mg CGP PK 03: 50 mg CGP PK 12: 60 mg CGP MD 01: 10 60 mg
CGP MS 03	Population Pharmacokinetics and Exposure Response Analysis of Atogepant in the Prevention of Episodic Migraine	To describe the PK of atogepant in adult healthy volunteers and adult patients.	MK 8031 P002 MK 8031 P003 MK 8031 P004 MK 8031 P008 CGP PK 02 3101 101 002 CGP PK 03 CGP PK 12 CGP PK 04 3101 103 002 CGP PK 01 3101 105 002 CGP MD 01 3101 301 002	11763 observations; number of subjects 1287: MK 8031 P002: N 32 MK 8031 P003; N 12 MK 8031 P004; N 23 MK 8031 P008; N 15 CGP PK 02; N 40 3101 101 002; N 40 CGP PK 03; N 6 CGP PK 12; N 32 CGP PK 04; N 66 3101 103 002; N 33 CGP PK 01; N 32 3101 105 002; N 20 CGP MD 01; N 414 3101 301 002; N 522	Oral tablets: MK 8031 P002: 30 200 mg MK 8031 P003: 40 mg MK 8031 P004: 170 mg MK 8031 P008: 60 mg CGP PK 02: 60 mg 3101 101 002: 10 60 mg CGP PK 03: 50 mg CGP PK 12: 60 mg CGP PK 04: 300 mg 3101 103 002: 60 mg CGP PK 01: 60 mg 3101 105 002: 60 mg CGP MD 01: 10 60 mg 3101 301 002: 10 60 mg
3101 S04 000	Development of a Mechanistic	To develop a PBPK model for atogepant using nonclinical and clinical data to predict the	CGP PK 02 CGP PK 03	NA	NA

Study Ref. No.	Study Title	Study Objectives	Studies Included	No. of PK observations, No. of Subjects	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)
	Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model for Atogepant and Subsequent Evaluation of Drug Drug Interaction Potential as a Victim of CYP3A4 and Transporter Mediated Interactions in Healthy Adult Volunteers	exposure of the drug in adults following coadministration of weak and moderate CYP3A4 inhibitors and inhibitors of P gp and BCRP. The PBPK model was also used to assess the effect of atogepant on PK of statins (OATP substrates), metformin (substrate of OCT2 and MATE1) and to assess the effect of severe renal impairment on atogepant PK.	CGP PK 12 3101 101 002		
3101 S02 000	Population Pharmacokinetics and Exposure Response Analysis of Atogepant in the Prevention of Chronic Migraine	To characterize the population PK of atogepant in chronic migraine patients To explore atogepant exposure versus reduction in migraine days per month, in chronic migraine population Explore the relationship between atogepant exposure and change in body weight, the incidence constipation and nausea.	3101 303 002	1542 observations from 350 subjects for PopPK, 2339 observations on the primary response endpoint from 596 subjects	Oral tablets Placebo Atogepant 30 mg BID Atogepant 60 mg QD
3101 S03 000	Population Pharmacokinetics and Exposure Response Analysis of Atogepant for the Prophylaxis of Migraine in	Validate, and if necessary, update the current population PK model describing the plasma concentration of atogepant over time in adult patients with episodic migraine who have previously failed 2 to 4 classes of oral prophylactic treatments.	3101 304 002	A total of 562 observations from 127 subjects were included in model development. The Phase 3 study also contributed 1108 observations on the primary response endpoint	Oral tablets Placebo Atogepant 60 mg QD

Study Ref. No.	Study Title	Study Objectives	Studies Included	No. of PK observations, No. of Subjects	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)
	Participants with Episodic Migraine Who Have Previously Failed 2 to 4 Classes of Oral Prophylactic Treatments	(Re)Develop models describing the ERR for the primary endpoint, reduction in migraine days per month, in this population (patients with episodic migraine who have previously failed 2 to 4 classes of oral prophylactic treatments) and establish the impact of potential covariate effects (Graphically) Explore the relationship between atogepant exposure and change in body weight.		monthly migraine days, collected from 280 subjects, including placebo treated patients.	
R&D/23/2537	Exposure Response Analyses for Efficacy of Atogepant in Subjects with Episodic and Chronic Migraine: Analyses of Phase 2/3 Study CGP MD 01 and Phase 3 Studies 3101 301 002, 3101 303 002, and 3101 304 002	To characterize the relationships between atogepant systemic exposures and monthly migraine days and its change from baseline in subjects with EM/CM.	CGP MD 01 3101 301 002 3101 303 002 3101 304 002	Total number of subjects 2544: CGP MD 01: N 795 3101 301 002; N 873 3101 303 002; N 596 3101 304 002; N 280	Oral tablets: CGP MD 01: 10 mg QD, 30 mg QD, 30 mg BID, 60 mg QD, 60 mg BID 3101 301 002: 10 mg QD, 30 mg QD, 60 mg QD 3101 303 002: 30 mg BID, 60 mg QD 3101 304 002: 60 mg QD
R&D/24/1436	Population Pharmacokinetic and Exposure Response Analyses for Atogepant for the	To characterize atogepant population pharmacokinetics in Japanese subjects with episodic migraine (EM) and to characterize the relationships between atogepant plasma exposures and efficacy as well as safety	M22 056	366 Japanese subjects with EM; 1095 valid plasma concentrations	Oral tablets: Atogepant 10 mg QD, 30 mg QD, 60 mg QD; Placebo

Study Ref. No.	Study Title	Study Objectives	Studies Included	No. of PK observations, No. of Subjects	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)
	Prevention of Migraine in Japanese Subjects with Episodic Migraine: Analyses of Phase 2/3 Study M22 056	parameters in Japanese subjects with EM from Study M22 056.			

BCRP breast cancer resistance protein; BID twice daily; CIDV capsaicin induced dermal vasodilation; CYP cytochrome P450; NA not applicable; PBPK pharmacologically based pharmacokinetic; P gp P glycoprotein; PK, pharmacokinetic(s); QD once daily; [redacted]