目次

1. 背景及び概観....3
1.1 エレヌマブの原薬及び製剤....3
1.1.1 エレヌマブ原薬の開発....4
1.1.2 エレヌマブ製剤の開発....5
1.2 エレヌマブの臨床生物薬剤学プログラム....5
1.3 分析法の概括評価....6
1.3.1 血清中エレヌマブ濃度....6
1.3.2 薬物動態パラメータ....7
1.3.3 抗エレヌマブ抗体検出法....7
2. 個々の試験結果の要約....8
2.1 20140477試験....8
2.1.1 標題....8
2.1.2 目的及び試験デザイン....8
2.1.3 結果....8
2.1.4 結論....13
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....14
4. 参考文献....16
5. 付録....17
5.1 試験の表....17

略語一覧

略語又は用語	定義／説明
AMG 334	erenumab（エレヌマブ）
AI/Pen	autoinjector/Pen（ペン型プレフィルド自己注射器）
AML	Amgen Manufacturing Limited (Puerto Rico)
ANOVA	analysis of variance（分散分析）
ASM	Amgen Singapore Manufacturing Pte Ltd. (Singapore)
ATO	Amgen Thousand Oaks
AUC	area under the curve（曲線下面積）
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity （時間0から無限大までの血中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration （時間0から最終測定可能時点までの血中濃度－時間曲線下面積）
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）
C_{max}	maximum observed concentration（最高濃度）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫測定法）
IgG2	immunoglobulin G2（免疫グロブリンG2）
ISRs	injection site reactions（注射部位反応）
LLRD	lower limit of reliable detection（信頼性のある検出下限）
nRNS	non Rigid Needle shield
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
t_{max}	time of maximum observed concentration（最高濃度到達時間）

1. 背景及び概観

エレヌマブはヒト免疫グロブリンG2（immunoglobulin G2：IgG2）モノクローナル抗体であり、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide ：CGRP）受容体に結合し、CGRPの作用を阻害する。CGRPはカルシトニンファミリーに属するペプチドで、中枢及び末梢双方の神経系に発現し、片頭痛の病態生理に重要な役割を果たす伝達物質である。エレヌマブは、片頭痛患者における片頭痛の予防を効能効果として製造販売承認申請予定であり、推奨臨床用法・用量は、70 mgを4週間に1回の皮下投与である。エレヌマブは皮下投与用として、プレフィルドシリンジ（PFS）を組み入れたペン型プレフィルド自己注射器（AI/Pen）を製造販売予定である。

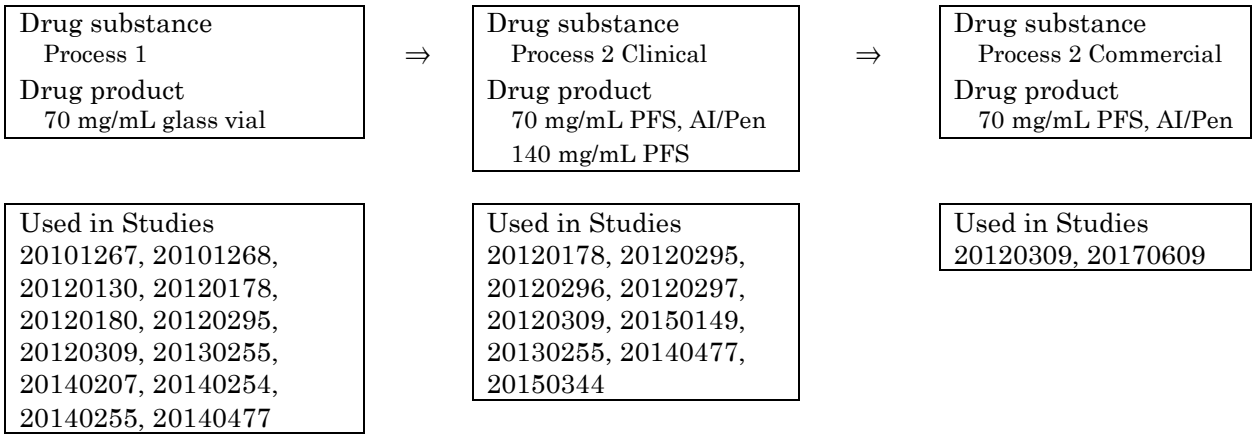
本概要では、エレヌマブの原薬及び製剤開発の概要を示す。また、エレヌマブの測定のための薬物動態学的分析法の概要を示す。さらに、臨床開発プログラム全般を支持するため健康被験者を対象に実施した臨床生物薬剤学試験から得られた情報を示す。

使用した免疫原性測定法（免疫学的測定法及び中和抗体検出のための細胞を用いた測定法を含む）の詳細を、Integrated Immunogenicity Reportに示す（モジュール5.3.5.3）。

1.1 エレヌマブの原薬及び製剤

臨床プログラムで使用したエレヌマブ原薬及び製剤の要約を表 13及び図 1に示し、原薬及び製剤に関するすべての分析学的同等性／同質性試験の概要を表 1に示す。エレヌマブ原薬の開発及びエレヌマブ製剤の開発をそれぞれ第1.1.1項及び第1.1.2項に示す。

図 1 エレヌマブの臨床プログラムで使用した製造工程及び剤形



AI/Pen = autoinjector/Pen; PFS = prefilled syringe.

Source: 3.2.P.2.2 (Drug Product Development) and 3.2.P.2.3 (Manufacturing Process Development).

表 1　本申請に含まれている同等性／同質性試験データの概要

Comparison	Comparability Assessment
A comparison of Process 1 drug substance manufactured at ATO and Process 2 (Clinical) drug substance manufactured at ATO	Analytical comparability: 3.2.S.2.6 (Product Comparability - Process 1 to Process 2 [Clinical])
A comparison of Process 2 (Clinical) drug substance manufactured at ATO and Process 2 (Commercial) drug substance manufactured at ATO	Analytical Comparability: 3.2.S.2.6 (Product Comparability - Process 2 [Clinical] to Process 2 [Commercial])
A comparison of Process 2 (Commercial) drug substance manufactured at ATO and Process 2 (Commercial) drug substance manufactured at ASM	Analytical Comparability: 3.2.S.2.6 (Product Comparability - ATO drug substance to ASM drug substance)
A comparison of Process 2 (modified Commercial) drug substance manufactured at ASM and Process 2 (Commercial or Clinical) drug substance manufactured at ASM or ATO	Analytical Comparability: 3.2.S.2.6 (Product Comparability – [redacted] [ASM])
A comparison of glass vial and glass PFS drug product presentations	Analytical Comparability: 3.2.P.2.3 Product Comparability – Vial (ATO) to PFS (ATO)
A comparison of glass PFS and AI drug product presentations	Analytical Comparability: 3.2.P.2.3 Product Comparability – nRNS PFS and AI/Pen (ATO) to nRNS PFS and AI/Pen (AML)
A comparison of Process 2 (Clinical) drug product manufactured at ATO and Process 2 (Commercial) drug product manufactured at AML	Analytical Comparability: 3.2.P.2.3 Product Comparability – PFS (ATO) to PFS (AML)
A comparison of Process 2 (Commercial) drug product manufactured from ATO drug substance and Process 2 (Commercial) drug product manufactured from ASM drug substance	Analytical Comparability: 3.2.P.2.3 Product Comparability – DP manufactured from ASM DS
A comparison of Process 2 (Commercial) drug product manufactured using the AML-14 increased batch size and Process 2 (Commercia or clinicall) drug product manufactured at AML or ATO	Analytical Comparability: 3.2.P.2.3 Product Comparability – Batch Size Increase [AML-14]

AI/Pen = autoinjector/Pen; AML = Amgen Manufacturing Limited (Puerto Rico); ASM = Amgen Singapore Manufacturing Pte Ltd. (Singapore); ATO = Amgen Thousand Oaks; nRNS = non Rigid Needle shield; PFS = prefilled syringe

1.1.1　エレヌマブ原薬の開発

エレヌマブは、ヒトIgG2モノクローナル抗体で、CGRP受容体の細胞外領域に特異的に結合し、神経ペプチドであるCGRPの作用を阻害する。エレヌマブ原薬は、当初、Amgen（Washington, 米国）及びAmgen Thousand Oaks（ATO）（California, 米国）において、Process 1と称する製造工程により製造された。Process 1で製造された原薬は、第I相及び初期第II相臨床試験（20101267、20101268、20120130、20120178、20120295、20120309、20130255、20140254、20140255、20140477及び20160349試験）で使用した。Process 2（治験用）は、ATOにおいて2 kLのスケールで開発され、第I相、第II相及び第III相臨床試験（20120178、20120295、20120296、20120297、20120309、20150149、20130255、20140477、20150334及び20170609試験）で使用した。Process 1及びProcess 2（治験用）で製造した原薬の分析学的同等性／同質性を検討し、その詳細を3.2.S.2.6（原薬の同等／同質性－Process 1からProcess 2［治験用］）に示す。

Process 2（治験用）はその後、[redacted]工程を[redacted]してProcess 2（市販用）に変更した。Process 2（治験用）からProcess 2（市販用）への変更は[redacted]による[redacted]工程の変更のみであり、[redacted]及び[redacted]工程は変更しなかった。Process 2（治験用）で製造した原薬とProcess 2（市販用）で製造した原薬との間の分析学的同等性／同質性を検討し、その詳細を

3.2.S.2.6（原薬の同等／同質性－Process 2［治験用］からProcess 2［市販用］）に示す。ATOからAmgen Singapore Manufacturing Pte Ltd.（ASM, Singapore）への変更は[redacted]関連の変更のみであり、[redacted]及び[redacted]工程は変更しなかった。ATOにおいてProcess 2（市販用）で製造した原薬とASMにおいてProcess 2（市販用）で製造した原薬との間の分析学的同等性／同質性を検討し、その詳細を3.2.S.2.6（原薬の同等／同質性－ATO原薬からASM原薬）に示す。さらに原薬の[redacted]工程は、ASM施設でより[redacted]を可能にするように改良され（ASM-[redacted]プロセス）、現行の市販用プロセスで製造された原薬と同等なエレヌマブ原薬が製造されている。その詳細を3.2.S.2.6（原薬の同等／同質性－[redacted]［ASM］）に示す。

エレヌマブ原薬の製造工程の開発経緯は、3.2.S.2.6（製造工程の開発の経緯）に詳述する。臨床開発プログラムで使用されたエレヌマブのロットは、3.2.S.2.6（ロットの履歴）に示す。

1.1.2　エレヌマブ製剤の開発

市販製剤は、エレヌマブ70 mg/mLを1.0 mL含有するPFSを組み入れた単回使用のAI/Penの予定である。初期の臨床試験用に開発したエレヌマブ製剤は、エレヌマブ70 mg/mL（Process 1による原薬）を含有するガラス製バイアルであった。後期の臨床試験用エレヌマブ製剤は、エレヌマブ70 mg/mL（Process 2による原薬）を含有するガラス製PFSであった。市販用のエレヌマブ製剤は、エレヌマブ70 mg/mL（Process 2による原薬を含有）を1.0 mL含有するガラス製PFS（単回使用でAIに組み立て）の予定である。PFSはそのまま注射用あるいはAI/Penに組み入れられて用いられており、ほとんどの臨床試験ではガラス製PFSをそのまま使用し、AI/Penも使用した。市販用PFSは、25 mM酢酸、7.3%（w/v）精製白糖及び0.010%（w/v）ポリソルベート80で製剤化される（最終pH 5.2）。臨床開発の過程で使用した原薬及び製剤の剤形一覧を表 13に示す。

市販製剤の開発を支持するため、[redacted]、[redacted]、[redacted]（[redacted]）、[redacted]及び[redacted]に応じた製剤の品質特性を評価する試験を行った。これらの試験は、3.2.P.2.2（製剤設計［70 mg/mL PFS］）に記載した。

異なる製造施設で生産された製剤の分析学的同等性／同質性を検討し、その詳細を3.2.P.2.3（製剤の同等／同質性－PFS［ATO］とPFS［AML］）に示す。異なる剤形の分析学的同等性／同質性を検討し、その詳細を3.2.P.2.3（製剤の同等／同質性－nRNS PFS-AI/Pen［ATO］とnRNS PFS-AI/Pen［AML］）及び3.2.P.2.3（製剤の同等／同質性－Vial［ATO］とPFS［ATO］）に示す。さらに、エレヌマブ製剤の製造工程は，[redacted]L製剤タンクを使用する現行の製造工程と類似した，[redacted] L製剤タンクを使用する製造工程にバッチサイズが拡大され、分析学的同等性／同質性の詳細を3.2.P.2.3（製剤の同等／同質性－バッチサイズの拡大［AML-14］）に示す。

1.2　エレヌマブの臨床生物薬剤学プログラム

本項で要約している製造工程、製造施設、製剤及び剤形（ガラス製バイアルからガラス製PFS、PFSを組み入れたAI）の変更が、エレヌマブの品質、安全性及び有効性に影響していないことを確認するため、いくつかの生化学的及び生物物理学的方法による分析学的同等性／同質性評価（製品の品質：表 1）を実施するとともに、臨床生物薬剤学試験を3試験実施した。本邦の申請において

は、70 mgを申請用量としているため、エレヌマブ70 mgの異なる剤形間（ガラス製バイアル、ガラス製PFS、PFSを組み入れたAI）での薬物動態生物学的同等性を検討した20140477試験のみを評価資料とした。70 mgと共に140 mgを申請用量としている海外において使用した20150149試験と20160349試験は本邦の申請においては参考資料とした。

臨床生物薬剤学プログラムには、健康被験者を対象とした以下の試験を含めた：

- 20140477試験（評価資料）：無作為化、単回投与、非盲検、並行群間試験であり、剤形の異なるエレヌマブ70 mgを投与したときの曝露量（C_{max}、AUC）に基づき生物学的同等性を評価した。評価した剤形は、Process 2の原薬70 mg/mLを1 mL含有するガラス製PFS、Process 2の原薬70 mg/mLを1 mL含有するPFSを組み入れたAI/Pen及びProcess 1の原薬70 mg/mLを1 mL含有するガラス製バイアル（シリンジ注射用）である。この試験により剤形間の生物学的同等性が確認された。

この試験の概要を表 2に示す。また、製造販売承認申請のための各臨床試験で使用した剤形を表13に示す。

表 2　エレヌマブの生物薬剤学試験の概要

Study Number	Objectives	Study Design	Investigational Product; Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled (Exposed to AMG 334)	Key Entry Criteria	Duration of Study
20140477	Evaluate bioequivalence, based on C_{max} and AUC, of AMG 334 70 mg administered via a PFS, AI/Pen, or syringe injection from a glass vial	Phase 1, randomized, open-label, single-dose, parallel-group	AMG 334, 70 mg single dose; SC; either via PFS (Process 2 clinical), AI/Pen (Process 2 clinical), or syringe injection from a glass vial (Process 1)	395 (131 [PFS], 132 [AI/Pen], 132 [syringe injection from glass vial])	Healthy volunteers, 18 to 55 years	99 days

AI/Pen = autoinjector/Pen; AUC = area under the curve; C_{max} = maximum observed concentration; PFS = prefilled syringe; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous.

1.3　分析法の概括評価

1.3.1　血清中エレヌマブ濃度

血清中エレヌマブ濃度の測定法はAmgen社（Thousand Oaks, CA）が開発し、バリデーションを実施した。この測定法は、後に[redacted]、[redacted]及び[redacted]に移管され、各施設で移管のためのバリデーションが行われた。また、クロスバリデーションは[redacted]及び[redacted]で完了した（表 10）。本測定法は、酵素結合免疫測定法（ELISA）をベースとしており、エレヌマブの捕捉及び検出のために高度で特異的な抗イディオタイプ抗体を利用している。

要約すると、エレヌマブを捕捉するため、マイクロプレートのウェルをマウス抗エレヌマブモノクローナル抗体（clone 1B6.1H, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA）でコーティングした後、ウェルを洗浄して未結合の抗体を除去した。ビオチン標識マウス抗エレヌマブ抗体（clone 1F10.1, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA）を用いて、捕捉したエレヌマブを検出した。定量下限値は1.0 ng/mLであった。

実試料で報告された濃度は、分析において標準試料及び品質管理試料の成績が許容できること、実試料について機器反応の精度が許容できること、実試料の逆算値がバリデートされた定量範囲内に入ること、並びに実試料の分析結果が分析法バリデーションによって規定された安定性の許容範囲内に入ることから、妥当であると判断された。測定の再現性を、臨床試験でのincurred sample reanalysisにおいて示した。

生物学的分析に関する報告書は、個々の治験総括報告書の付録としている。各試験で使用した定量法の一覧を表 10に、定量法の詳細を表 11に示す。

1.3.2 薬物動態パラメータ

20140477試験における生物学的同等性は、C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}に基づいて評価した。

20140477試験では、血清中エレヌマブ濃度の薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出し、分散分析（ANOVA）を用いて解析した。自然対数で対数変換した被験製剤及び対照製剤の薬物動態パラメータをANOVAで解析し、算定した2製剤間の対数値の平均値の差の信頼区間（CI）を逆変換し、2製剤の幾何平均比（被験製剤／対照製剤）の90%CIを求めた。生物学的同等性の2つの片側検定で多重性調整済P値が0.05以下のとき（すなわち、帰無仮説で、90% CIが0.80～1.25の範囲にあるとき）、2製剤は生物学的に同等であると判定した。多重性の調整はHochberg法を用いた。

1.3.3 抗エレヌマブ抗体検出法

抗エレヌマブ結合抗体及び抗エレヌマブ中和抗体の検出には、バリデートされた方法を適用した。抗エレヌマブ結合抗体検出のための免疫学的測定法及び抗エレヌマブ中和抗体検出のための細胞を用いた測定法に関する詳細な説明、及び個々の試験の結果をIntegrated Immunogenicity Report（モジュール5.3.5.3）に示す。

要約すると、ヒトの血清中抗エレヌマブ結合抗体の検出には、バリデートされた電気化学発光（ECL）ブリッジング免疫測定法を用いた。分析感度は24.73 ng/mL（分析特異度）であり、信頼性のある検出下限（LLRD）は100 ng/mLである。この分析法では、抗エレヌマブ抗体濃度0.5 µg/mLのとき、抗体検出に影響しないエレヌマブ濃度は100 µg/mLであった（分析特異度）。20140477試験で抗エレヌマブ中和抗体検出に適用された細胞アッセイでは、分析感度は0.553 µg/mL、LLRDは1.14 µg/mLであった。この分析法では、抗エレヌマブ抗体濃度1.14 µg/mLのとき、中和抗体検出に影響しないエレヌマブ濃度は0.1 µg/mLであった。

2. 個々の試験結果の要約

本項では、生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティを裏付ける試験として実施した20140477試験について簡潔に説明する。各試験の主要評価項目及び副次評価項目の解析結果を示す。

主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目の結果を含む試験の全概要はモジュール2.7.6に、個々の試験の概要及び治験総括報告書はモジュール5.3.1.2に示す。抗エレヌマブ抗体の結果はIntegrated Immunogenicity Report（モジュール5.3.5.3）に示しているため、本項ではその結果を記載又は考察していない。

2.1 20140477試験

2.1.1 標題

健康被験者を対象に3種のエレヌマブ製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する非盲検無作為化並行群間試験

2.1.2 目的及び試験デザイン

本治験は、健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、単回投与、並行群間比較試験であった。被験者を以下の3種のTreatmentのうち1つに無作為に割り付け、エレヌマブ70 mgを単回皮下投与した。

Treatment A：Process 2による原薬を用いたPFS製剤

Treatment B：Process 2による原薬を用いたPFSを組み入れたAI/Pen製剤

Treatment C：Process 1による原薬を用いたバイアル製剤

主要目的は、健康被験者に3種のTreatmentによりエレヌマブ70 mgを単回皮下投与したときの曝露量（C_{max}、AUC）に基づき生物学的同等性を評価することであった。副次目的は、健康被験者に3種のTreatmentによりエレヌマブ70 mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ、安全性、忍容性及び免疫原性プロファイルを評価することであった。臍を中心に腹部を4つの部位（右上腹部、右下腹部、左上腹部、左下腹部）に分け、すべて右下腹部に注射した。

2.1.3 結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

395例を組み入れ、Treatment Aに131例、Treatment Bに132例、Treatment Cに132例を無作為に割り付けた。全例に治験薬が投与され、Treatmentは計画どおり完了した。383例（97.0%）が治験を完了した。12例（3.0%）は投与後の追跡調査が完了できなかった。

治験に組み入れた395例のうち、女性181例（45.8%）、白人261例（66.1%）、平均年齢34.8歳（最小18歳、最大55歳）であった。ベースラインの特性はTreatment間で類似していた。

薬物動態

血清中エレヌマブ濃度は、バリデートされたELISA法を用いて測定した。本法の定量下限は1.0 ng/mLであった（表 10）。エレヌマブの薬物動態パラメータの要約を表 3に示す。投与前濃度がC_{max}の5%超の被験者又は重複して組み入れられた被験者は、薬物動態の解析から除外した（詳細は20140477試験の治験総括報告書Appendix 16.1.13.1参照）。

表 3　健康被験者にエレヌマブ70 mgを皮下投与したときの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Statistic	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	$t_{1/2,z}$ (day)	AUC_{last} (day•μg/mL)	AUC_{inf} (day•μg/mL)	CL/F (mL/day)	V_z/F (mL)
70 mg, single 1 mL (70 mg/mL) PFS (Treatment A)							
N	129	129	126	124	126	126	126
Mean	6.05	NR	11.5	159	161	513	8720
SD	2.06	NR	2.14	58.0	57.5	256	5480
Min	1.66	1.9	3.37	37.4	37.5	221	2510
Median	6.08	6.0	11.6	159	159	439	7300
Max	10.7	99	16.9	315	317	1870	39300
CV%	34.0	NR	18.6	36.4	35.8	50.0	62.8
70 mg, single 1 mL (70 mg/mL) AI/Pen (Treatment B)							
N	127	127	123	123	123	123	123
Mean	6.63	NR	11.0	174	174	453	7280
SD	1.96	NR	3.25	58.0	58.3	185	4870
Min	2.01	0.94	2.05	43.9	44.0	172	1650
Median	6.51	6.0	11.2	170	171	410	6990
Max	12.9	14	33.1	404	407	1590	50200
CV%	29.5	NR	29.5	33.4	33.5	40.9	66.8
70 mg, single 1 mL (70 mg/mL) SI (Treatment C)							
N	129	129	127	127	127	127	127
Mean	5.97	NR	11.6	157	158	519	8910
SD	2.13	NR	3.17	61.1	61.3	234	5120
Min	1.91	0.97	3.68	46.9	47.0	156	1930
Median	5.61	5.9	12.0	149	149	468	7910
Max	12.9	21	27.2	446	448	1490	29700
CV%	35.6	NR	27.3	38.9	38.9	45.1	57.5

AI/Pen = autoinjector/Pen; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; NR = not reported; PFS = prefilled syringe; SC = subcutaneous; SI = syringe injection from glass vial; $t_{1/2,z}$ = terminal half-life associated with λ_z; t_{max} = time to C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution.

Source: Table 11-1 of Study 20140477.

Treatment B（被験、エレヌマブ70 mgのPFSを組み入れたAI/Pen）対Treatment A（対照、エレヌマブ70 mgのPFS）を比較した薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{last}）の分散分析の結果を表 4に示した。同様に、Treatment B（被験）対Treatment C（対照、エレヌマブ70 mgのバイアル）の結果を表 5に、Treatment A（被験）対Treatment C（対照）の結果を表 6に示した。3種のTreatmentの比較（Treatment BとTreatment A、Treatment BとTreatment C及びTreatment AとTreatment C）から、生物学的同等性が認められた。全体的にこれらの解析結果より、Treatment A、Treatment B及びTreatment C間の薬物動態パラメータは類似していることが示された。

表 4　エレヌマブ70 mgをペン型プレフィルド自己注射器（Treatment B）又は
プレフィルドシリンジ（Treatment A）で皮下投与したときの解析結果
（薬物動態解析対象集団）

	AMG 334						
	Treatment B 70 mg AI/Pen SC (Test) (N = 132)		Treatment A 70 mg PFS SC (Reference) (N = 131)		Ratio of Test/Reference[b]		p value[c]
Parameter	n	LS Mean[a]	n	LS Mean[a]	LS Mean	90% CI	
C_{max}	127	6.32	129	5.65	1.12	(1.04, 1.20)	0.0131
AUC_{inf}	123	164.69	126	149.53	1.10	(1.02, 1.19)	0.0088
AUC_{last}	123	164.15	124	147.69	1.11	(1.03, 1.20)	0.0128

AI/Pen = autoinjector/Pen; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; LS = least squares; n = number of subjects in subset; N = number of subjects; PFS = prefilled syringe; SC = subcutaneous.

[a] From the SAS PROC MIXED procedure.

[b] The ratio and CI were based on natural log scale data converted back to the original scale.

[c] The p value was adjusted by Hochberg multiplicity approach.

Note: Bioequivalence was concluded if the adjusted p value was < 0.05.

Source: Table 11-2 of Study 20140477.

表 5　エレヌマブ70 mgをペン型プレフィルド自己注射器（Treatment B）又は
バイアル（Treatment C）で皮下投与したときの解析結果
（薬物動態解析対象集団）

	AMG 334						
	Treatment B 70 mg AI/Pen SC (Test) (N = 132)		Treatment C 70 mg SI SC (Reference) (N = 132)		Ratio of Test/Reference[b]		p value[c]
Parameter	n	LS Mean[a]	n	LS Mean[a]	LS Mean	90% CI	
C_{max}	127	6.32	129	5.58	1.13	(1.05, 1.22)	0.0131
AUC_{inf}	123	164.69	127	146.40	1.12	(1.04, 1.22)	0.0131
AUC_{last}	123	164.15	127	145.96	1.12	(1.04, 1.22)	0.0128

AI/Pen = autoinjector/Pen; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; LS = least squares; n = number of subjects in subset; N = number of subjects; SC = subcutaneous; SI = syringe injection from glass vial.

[a] From the SAS PROC MIXED procedure.

[b] The ratio and CI were based on natural log scale data converted back to the original scale.

[c] The p value was adjusted by Hochberg multiplicity approach.

Note: Bioequivalence was concluded if the adjusted p value is < 0.05.

Source: Table 11-3 of Study 20140477.

表 6　エレヌマブ70 mgをプレフィルドシリンジ（Treatment A）又は
バイアル（Treatment C）で皮下投与したときの解析結果
（薬物動態解析対象集団）

	AMG 334						
	Treatment A 70 mg PFS SC (Test) (N = 131)		Treatment C 70 mg SI SC (Reference) (N = 132)		Ratio of Test/Reference[b]		p value[c]
Parameter	n	LS Mean[a]	n	LS Mean[a]	LS Mean	90% CI	
C_{max}	129	5.65	129	5.58	1.01	(0.94, 1.10)	< 0.0001
AUC_{inf}	126	149.53	127	146.40	1.02	(0.94, 1.11)	0.0001
AUC_{last}	124	147.69	127	145.96	1.01	(0.93, 1.10)	< 0.0001

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; LS = least squares; n = number of subjects in subset; N = number of subjects; PFS = prefilled syringe; SC = subcutaneous; SI = syringe injection from glass vial.

[a] LS Mean = least squares geometric mean from the SAS PROC MIXED procedure.

[b] The ratio and CI were based on natural log scale data converted back to the original scale.

[c] The p value was adjusted by Hochberg multiplicity approach.

Note: Bioequivalence was concluded if the adjusted p value was < 0.05.

Source: Table 11-4 of Study 20140477.

薬力学

本治験では薬力学的評価は行わなかった。

抗エレヌマブ抗体

エレヌマブの3種のTreatmentを合わせた395例中46例（11.6%）に抗エレヌマブ結合抗体が発現した（このうち2例は投与前から抗エレヌマブ抗体が陽性であった）。エレヌマブ投与後の抗体検査値を有する被験者389例中44例（11.3%）では、エレヌマブ投与後1回又はそれ以上の試料採取時点（Day 29、43又は99［試験最終時］）でベースライン後の抗体が陽性であった。3種のTreatmentにおいて抗エレヌマブ結合抗体の発現率は、Treatment Aで7.0%（9／129例）、Treatment Bで13.1%（17／130例）及びTreatment Cで13.8%（18／130例）であった。抗エレヌマブ中和抗体は、エレヌマブが投与された3種のTreatment全体で389例中3例（0.8%）に発現した。被験者の薬物濃度はイムノアッセイ法の薬物に対する許容レベルより低かったため、抗エレヌマブ結合抗体の検出を妨げる可能性は低かった。治験期間を通して抗エレヌマブ抗体陽性被験者の有害事象を精査した結果、免疫系障害（器官別大分類［基本語：動物アレルギー］）の有害事象が1例（Treatment C）に報告されたものの、治験薬との関連はなかった。

安全性

エレヌマブ投与後の有害事象発現率は、Treatment Aで40.5%、Treatment Bで34.1%及びTreatment Cで43.9%であった（表 7）。3例（0.8%）に重篤な有害事象が発現した。死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。ほとんどの有害事象はグレード1であり、エレヌマブ投与を受けた47例（11.9%）にグレード2以上の有害事象が発現した。

表 7　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	AMG 334			
	Treatment A 70 mg PFS SC (N = 131) n (%)	Treatment B 70 mg AI/Pen SC (N = 132) n (%)	Treatment C 70 mg SI SC (N = 132) n (%)	Total (N = 395) n (%)
All treatment-emergent adverse events	53 (40.5)	45 (34.1)	58 (43.9)	156 (39.5)
Serious adverse events	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (0.8)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	13 (9.9)	9 (6.8)	13 (9.8)	35 (8.9)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Device-related treatment-emergent adverse events	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (1.5)	8 (2.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AI/Pen = autoinjector/Pen; N = number of subjects; n = number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event; PFS = prefilled syringe; SC = subcutaneous; SI = syringe injection from glass vial.

Source: Table 12-1 of Study 20140477.

エレヌマブ投与後によく見られた有害事象（1%超）は、上気道感染（36例［9.1%］）、頭痛（26例［6.6%］）及びウイルス性上気道感染（8例［2.0%］）であった（表 8）。その他の有害事象は6例以下（1.5%以下）の報告であった。注射部位反応（ISRs）は14例（3.5%）に発現した。ISRsの発現率は、Treatment Aで4.6%、Treatment Bで2.3%及びTreatment Cで3.8%であった。

表 8　基本語別有害事象（発現率1%超）（安全性解析対象集団）

	AMG 334			
Preferred Term	Treatment A 70 mg PFS SC (N = 131) n (%)	Treatment B 70 mg AI/Pen SC (N = 132) n (%)	Treatment C 70 mg SI SC (N = 132) n (%)	Total (N = 395) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	53 (40.5)	45 (34.1)	58 (43.9)	156 (39.5)
上気道感染	14 (10.7)	8 (6.1)	14 (10.6)	36 (9.1)
頭痛	6 (4.6)	9 (6.8)	11 (8.3)	26 (6.6)
ウイルス性上気道感染	3 (2.3)	2 (1.5)	3 (2.3)	8 (2.0)
咳嗽	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (3.8)	6 (1.5)
背部痛	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	5 (1.3)
斑状出血	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	5 (1.3)
低血糖	1 (0.8)	4 (3.0)	0 (0.0)	5 (1.3)
肉離れ	2 (1.5)	3 (2.3)	0 (0.0)	5 (1.3)
四肢痛	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (1.3)
皮膚擦過傷	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	5 (1.3)

AI/Pen = autoinjector/Pen; N = number of subjects; n = number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event; PFS = prefilled syringe; SC = subcutaneous; SI = syringe injection from glass vial.

Source: Table 12-2 of Study 20140477.

エレヌマブ投与後に発現した医療機器と関連のある有害事象は8例（2.0%）に発現した。最もよく見られた有害事象は注射部位出血（Treatment B［AI/Pen］で2例［0.5%］）であった。

3例（0.8%）に重篤な有害事象（双極性障害、疲労及び腱断裂それぞれ1例［0.3%］）が発現した。重篤な有害事象はすべてグレード3であり、いずれも治験担当医師により投与との関連は否定された。

全体的に、血液生化学検査、血液学的検査、心電図及びバイタルサインに臨床的に重要な傾向は見られなかった。

2.1.4 結論

3種の異なるエレヌマブのTreatment間で生物学的同等性が示された。有害事象はTreatment間で同様であり、安全性プロファイルは既に実施したエレヌマブ投与の試験結果と同じであった。本治験で見られたエレヌマブの安全性についての詳細は、20140477試験の治験総括報告書に記載した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

市販製剤は、エレヌマブ70 mg/mLを1.0 mL含有するPFSを組み入れたAI/Penの予定である。

20140477試験において、ピボタル試験で使用した治験薬の剤形（Process 1の原薬70 mg/mLを1.0 mL含有するガラス製バイアル、Process 2の原薬70 mg/mLを1.0 mL含有するガラス製PFS、Process 2の原薬70 mg/mLを1.0 mL含有するPFSを組み入れたAI/Pen）間で生物学的同等性が確認されたことから、70 mg/mLのPFSを組み入れたAI/Penを市販予定である。この薬物動態の結果について、概要を表 9及び表 12に示す。

表 9　エレヌマブの薬物動態パラメータ（C_{max}及びAUC）

						Mean (SD)			
Study No.	Population	Cohort/ Treatment Group	Dose	Process	N	Body Weight (kg)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg*day/mL)	AUC_{inf} (µg*day/mL)
20140477	Healthy subjects	Treatment A (70 mg/mL PFS)	70 mg	2	131	75.68	6.05	159	161
		Treatment B (70 mg/mL AI/Pen)	70 mg	2	132	73.77	6.63	174	174
		Treatment C (70 mg/mL vial)	70 mg	1	132	74.28	5.97	157	158

AI/Pen = autoinjector/Pen; AUC = area under the curve; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; N = number of subjects; PFS = prefilled syringe.

Source: Study 20140477.

4. 参考文献

なし

5. 付録

5.1 試験の表

表 10 血清中エレヌマブの定量法及びバリデーション報告書

Assay Study Number	Method	Assay Validated (Site)	Assay Range (ng/mL)	Amgen Study Number
Serum AMG 334				
116327	MET-003226	Yes (Amgen)	1.0 - 100	20101267
115463[a]	GCL-301 (A and/or B)	Yes ([redacted])	1.0 - 100	20101268 20120130
117576[a]	BAL-II/STP/011/02 BAL-II/STP/011/03 BAL-II/STP/011/04 BAL-II/STP/011/05 BAL-II/STP/011/06 BAL-II/MOA/009/01	Yes ([redacted])	1.0 - 100	20120178 20120295 20150149 20120296 20120297 20120309 20150334 20170609
121791	ICD 612	Yes ([redacted])	1.0 - 100	20140255 20140477

[a] Includes results of cross-validation.

Note: For additional details on the methods used to detect anti-AMG 334 binding and neutralizing antibodies, please see the Integrated Immunogenicity Report (Section 5.3.5.3 of Module 5).

表 11　血清中エレヌマブの定量法の要約

Method	Summary
MET-003226 aka GCL-301 (A and/or B at [redacted]) aka BAL-II/STP/011 (various versions at [redacted]) aka BAL-II/MOA/009 (various versions at [redacted]) aka ICD 612 (various versions at [redacted])	The method for the quantification of AMG 334 in human serum was developed and validated (Amgen study number 116327) at Amgen Inc. Thousand Oaks, CA. This method was subsequently transferred and validated at [redacted]. Microplate wells were coated with mouse monoclonal anti-AMG 334 (Clone 1B6.1H; Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) to capture AMG 334. Standards and quality controls, made by spiking AMG 334 into 100% human serum, study samples, and blanks were loaded into the wells after pretreating at a 1 to 20 dilution. AMG 334 in standards, quality control samples, and study samples was captured by the immobilized mouse monoclonal anti-AMG 334 (Clone 1B6.1H). Unbound materials were removed by washing the wells. Biotin-labeled mouse monoclonal anti-AMG 334 (Clone 1F10.1; Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) was added to the wells for the detection of the captured AMG 334. After another wash step, streptavidin-labeled HRP was added and the microplates were incubated. After a final wash step, a TMB-peroxidase substrate solution was added. TMB in the substrate solution reacted with the peroxide and in the presence of HRP produced a colorimetric signal that was proportional to the amount of AMG 334 bound by the capture reagent in the initial step. The color development was stopped by the addition of 2N sulphuric acid and the intensity of the color (OD) was measured at 450 - 650 nm. The conversion of OD units for the study samples and quality control samples to concentration was achieved through a computer software mediated comparison to a standard curve in the same run, which was regressed according to a 4-paramater logistic (Marquardt) regression model with a weighting factor of $1/Y^2$ using validated Watson LIMS™ data reduction package at Amgen, [redacted], and [redacted]. At [redacted], data regression was performed according to 4-parameter logistic with a weighting factor of $1/Y^2$ using [redacted] Assist LIMS database.

HRP = horseradish peroxidase; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid potassium; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; OD = optical density, TMB = tetramethylbenzidine.

Note: For additional details on the methods used to detect anti-AMG 334 binding and neutralizing antibodies, please see the Integrated Immunogenicity Report (Section 5.3.5.3 of Module 5).

表 12　エレヌマブの生物薬剤学試験の要約

Study Number	Study Design and Objectives	Number of Subjects Enrolled Sex Age: Mean (Range)	Dose of AMG 334	PK Parameters, Mean C_{max} (μg/mL)	 AUC_{last} (day•μg/mL)	 AUC_{inf} (day•μg/mL)
20140477	Phase 1, randomized, open-label, single-dose, parallel-group Evaluate bioequivalence, based on C_{max} and AUC, of AMG 334 70 mg administered SC via a PFS, AI/Pen, or syringe injection	395 181 women/ 214 men 34.8 (18 – 55) years	70 mg single dose by PFS (n = 131)	6.05	159	161
			70 mg single dose by AI/Pen (n = 132)	6.63	174	174
			70 mg single dose by syringe injection (n = 132)	5.97	157	158
				Ratio of least squares geometric mean		
			70 mg single dose by PFS/70 mg single dose by syringe injection	1.01	1.01	1.02
			70 mg single dose by PFS/70 mg single dose by AI/Pen	1.12	1.11	1.10
			70 mg single dose by AI/Pen/70 mg single dose via syringe injection	1.13	1.12	1.12

AI/Pen = autoinjector/Pen; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; n = number of subjects; PFS = prefilled syringe; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous.

表 13　エレヌマブ臨床プログラムの要約－各試験のエレヌマブ原薬及び製剤の剤形

Clinical Study	Drug Substance			Drug Product			
	Process 1	Process 2 (Clinical)	Process 2 (Commercial)	70 mg/mL Vial	70 mg/mL PFS	70 mg/mL AI/Pen	140 mg/mL PFS
Biopharmaceutic Studies							
20140477 Phase 1; compare AMG 334 70 mg/mL vial (N = 132) versus 70 mg/mL PFS (N = 131) versus 70 mg/mL AI/Pen (N = 132)	✓	✓		✓	✓	✓	
Clinical Pharmacokinetic Studies							
20101267 Phase 1; single-dose safety, tolerability, PK, and PD in healthy subjects and migraine patients (N = 61 treated; 42 [AMG 334], 19 [placebo])	✓			✓			
20101268 Phase 1; multiple-dose safety, tolerability, PK, and PD in healthy subjects and migraine patients (N = 48 treated; 36 [AMG 334], 12 [placebo])	✓			✓			
20120130 Phase 1; single-dose safety, tolerability, and PK in healthy Japanese subjects (N = 32 treated; 24 [AMG 334], 8 [placebo])	✓			✓			
20120180 Phase1; single-dose safety, tolerability, and PK in women with menopause-associated hot flashes (N = 102 treated; 50 [AMG 334], 52 [placebo])	✓			✓			
20140255 Phase 1; single-dose effect on BP when administered with sumatriptan (N = 34)	✓			✓			
20150334 Phase1; single-dose PK and DDI with oral contraceptive (N = 24)		✓			✓		

Footnotes defined on last page of this table.

表 13　エレヌマブ臨床プログラムの要約－各試験のエレヌマブ原薬及び製剤の剤形（続き）

Clinical Study	Drug Substance			Drug Product			
	Process 1	Process 2 (Clinical)	Process 2 (Commercial)	70 mg/mL Vial	70 mg/mL PFS	70 mg/mL AI/Pen	140 mg/mL PFS
Efficacy and Safety Studies							
20120309 Phase 2; double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study in Japanese subjects with episodic migraine with open label extension (N = 475 treated; 239 [AMG 334]; 136 [placebo])	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
20170609 Phase 3; double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study in Japanese subjects with migraine with open label extension (N = treated; 130 [AMG 334]; 131 [placebo])			✓		✓		
20120178 Phase 2; double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study in subjects with episodic migraine with open-label extension (N = 483 treated; 323 [AMG 334]; 160 [placebo])	✓	✓		✓	✓	✓	
20120295 Phase2; double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study in subjects with chronic migraine (N = 667 treated; 381 [AMG 334]; 286 [placebo])	✓			✓			
20130255 Phase 2; open-label extension of Study 20120295 (N = 609); includes home use substudy with AI and PFS	✓	✓		✓	✓	✓	
20120296 Phase 3; double-blind, placebo-controlled, stratified efficacy and safety study in subjects with episodic migraine with double-blind extension (N = 955 treated; 636 [AMG 334]; 319 [placebo])		✓			✓		
20120297 Phase 3; double-blind, placebo-controlled, stratified efficacy and safety study in subjects with episodic migraine with open-label extension (N = 577 treated; 286 [AMG 334]; 291 [placebo])		✓			✓		

AI/Pen = autoinjector/Pen; BP = blood pressure; DDI = drug-drug interation; N = number of subjects; PD = pharmacodynamics; PFS = prefilled syringe; PK = pharmacokinetic.

Source: 3.2.P.2.3 (Manufacturing Process Development).

目次

1. 背景及び概観....4
1.1 緒言....4
1.2 ヒト生体試料試験の概要....5
1.3 エレヌマブの薬物動態及び薬力学の特性を評価した臨床試験の概要....5
1.4 主な臨床薬理評価....6
1.4.1 薬物動態学的評価....6
1.4.2 薬力学評価....6
1.4.3 抗体検査....6
2. 個々の試験結果の要約....7
2.1 健康成人及び患者における薬物動態及び初期忍容性試験....11
2.1.1 20101267試験....11
2.1.1.1 標題....11
2.1.1.2 目的及び試験デザイン....11
2.1.1.3 結果....12
2.1.1.4 結論....18
2.1.2 20101268試験....19
2.1.2.1 標題....19
2.1.2.2 目的及び試験デザイン....19
2.1.2.3 結果....20
2.1.2.4 結論....26
2.1.3 20120130試験....27
2.1.3.1 標題....27
2.1.3.2 目的及び試験デザイン....27
2.1.3.3 結果....27
2.1.3.4 結論....30
2.2 内因性要因に関する試験....30
2.3 外因性要因に関する試験....31
2.3.1 20140255試験....31
2.3.1.1 標題....31
2.3.1.2 目的及び試験デザイン....31
2.3.1.3 結果....31
2.3.1.4 結論....34
2.3.2 20150334試験....34
2.3.2.1 標題....34
2.3.2.2 目的及び試験デザイン....34
2.3.2.3 結果....35
2.3.2.4 結論....37
2.4 薬物動態及び薬力学データに寄与した他の試験....37
2.4.1 20120309試験....37
2.4.2 20170609試験....38
2.4.3 20120178試験....39
2.4.4 20120295及び20130255試験....41
2.4.4.1 20120295試験....41
2.4.4.2 20130255試験....42
2.4.5 20120296試験....43
2.4.6 20120297試験....44
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....46
3.1 用法・用量設定のための薬物動態及び薬力学の考察....46
3.1.1 単回投与後の薬物動態....46

3.1.2 反復投与後の薬物動態....48
3.1.3 薬力学の特性....49
3.1.4 用法・用量設定の根拠....50
3.2 エレヌマブの薬物動態及び薬力学への疾患の状態の影響....51
3.3 トリプタンを併用する被験者....54
3.4 経口避妊薬を併用する患者....55
3.5 肝機能障害の患者....56
3.6 腎機能障害の患者....56
3.7 エレヌマブの薬物動態及び薬力学に対する人口統計学的共変量の影響....57
3.7.1 体重....57
3.7.2 年齢....59
3.7.3 性別....61
3.7.4 人種....63
3.8 母集団薬物動態及び薬力学解析....65
3.8.1 母集団薬物動態解析....67
3.8.1.1 目的....67
3.8.1.2 解析に含めたデータ....67
3.8.1.3 モデルの作成....68
3.8.1.4 母集団薬物動態解析の結果....68
3.8.2 曝露－反応関係の解析....72
3.8.2.1 目的....72
3.8.2.2 解析に含めたデータ....72
3.8.2.3 方法....72
3.8.2.4 曝露－反応解析の結果....74
3.9 日本人における薬物動態....81
3.9.1 健康被験者における日本人と非日本人の薬物動態の比較....81
3.9.2 EM患者における日本人と非日本人の用量－曝露関係の比較....82
3.9.3 反復性片頭痛及び慢性片頭痛の患者における日本人と非日本人の薬物動態の比較（第III相試験）....83
3.9.4 海外データに基づく母集団解析モデルによる日本人の片頭痛患者における薬物動態の検討....85
3.9.5 日本人における反復性片頭痛患者と慢性片頭痛患者の薬物動態の比較....86
3.9.6 要約....87
4. 特別な試験....88
4.1 補正QT間隔....88
4.2 免疫原性....88
4.2.1 国内試験....88
4.2.2 海外試験....88
5. 参考文献....91
6. 付録....93
6.1 全試験の表....93

略語一覧

略語又は用語	定義／説明
AI/Pen	autoinjector/pen（ペン型プレフィルド自己注射器）
AMG 334	erenumab（エレヌマブ）
AUC	area under the curve（曲線下面積）
AUC_{6hr}	area under the concentration-time curve from time 0 to 6 hours post dose（時間0から6時間までの血中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity（時間0から無限大までの血中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration（時間0から最終測定可能時点までの血中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{tau} ($AUC_{0\text{-}28days}$)	AUC for the dosing interval (tau, defined as 28 days post dose)（Day 0からDay 28までの血中濃度－時間曲線下面積）
C_{25hr}	concentration 25 hours post dose（投与25時間後の濃度）
C_{day1}	concentration 1 day post dose（投与1日後の濃度）
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）
CL	clearance（クリアランス）
CM	chronic migraine（慢性片頭痛）
C_{max}	maximum observed concentration（最高濃度）
C_{min}	trough concentration（血清中トラフ濃度）
CTCAE	common terminology criteria for adverse events（有害事象共通用語基準）
DBF	dermal blood flow（皮膚血流量）
EC_{50}	half maximal effect（50%効果濃度）
ECG	electrocardiograms（心電図）
EE	ethinyl estradiol（エチニルエストラジオール）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
EM	episodic migraine（反復性片頭痛）
E_{max}	maximum inhibitory effect（最大抑制効果）
FSH	follicle stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
IIV	interindividual variability（個体間変動）
LH	luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NG	norgestrel（ノルゲストレル：ノルゲスチメートの代謝物）
NGMN	norelgestromin（ノルエルゲストロミン：ノルゲスチメートの代謝物）
OC	oral contraceptive（経口避妊薬）
P1NP	serum type 1 aminoterminal propeptide（血清I型プロコラーゲン-N-プロペプチド）
PD	pharmacodynamic（薬力学）
PK	pharmacokinetic（薬物動態）
sCTX	serum C-telopeptide（血清C-テロペプチド）
SD	standard deviation（標準偏差）
SE	standard error（標準誤差）
t_{max}	time of maximum observed concentration（最高血中濃度到達時間）
V_2	volume of distribution of the central compartment（中心コンパートメントの分布容積）
V_c	central volume of distribution（中心コンパートメントの分布容積）

1. 背景及び概観

1.1 緒言

カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide：CGRP）は、カルシトニンファミリーに属し、このファミリーにはカルシトニン、アミリン、アドレノメデュリンなども含まれる。CGRPは37個のアミノ酸からなるペプチドで、中枢及び末梢双方の神経系に発現し、片頭痛の疼痛の発現及び進行に重要な役割を果たす伝達物質である。血管拡張作用に加えて、CGRPは、三叉神経尾状核等の三叉神経において、シナプス伝導及び疼痛反応を促進させる神経伝達物質として作用すると考えられている（Durham, 2004、Zimmermann et al, 1996、Wang et al, 1995、Poyner, 1992）。

CGRP受容体は、Gタンパク共役型カルシトニン様受容体及び1回膜貫通型タンパク質である受容体活性調節タンパク質で構成される複合体である。CGRP受容体複合体は、脳の血管系、脳幹の三叉神経頸部複合体、三叉神経節など片頭痛に関連する部位に存在する（Zhang et al, 2007、Storer et al, 2004、Oliver et al, 2002）。

エレヌマブはヒト免疫グロブリン（immunoglobulin：Ig）G2モノクローナル抗体であり、CGRP受容体に高い親和性で特異的に結合し（解離速度定数=55±10 pM）、CGRPの作用を阻害する。エレヌマブは、片頭痛患者における片頭痛の予防を効能効果として製造販売承認申請予定であり、推奨臨床用法・用量は、70 mgを4週間に1回の皮下投与である。エレヌマブは皮下投与用として、プレフィルドシリンジを組み入れたペン型プレフィルド自己注射器（AI/Pen）を製造販売予定である。

エレヌマブ臨床薬理プログラムでは、健康被験者並びに反復性片頭痛（EM）患者及び慢性片頭痛（CM）患者を対象に薬物動態（pharmacokinetic：PK）、薬力学（pharmacodynamic：PD）、安全性、忍容性、免疫原性及び曝露－反応関係を明らかにした。

本申請では、以下の目的でPK及びPDデータを使用した：

- 日本人における薬物動態を検討する
- 第II相及び第III相試験並びに製造販売承認申請における用法・用量の設定を裏付ける。
- 用量と曝露量、及び曝露量とPDとの相関を評価する。
- 性別、体重、人種、年齢及び注射部位がPK及びPDに及ぼす影響を特定する。
- 抗エレヌマブ結合抗体がエレヌマブのPKに及ぼす影響を評価する。
- エレヌマブとスマトリプタン又は経口避妊薬との併用による薬物相互作用を評価する。

エレヌマブのPKの主要特性及び曝露－反応関係について、複数の試験を横断的に評価した（表1）。エレヌマブ臨床薬理プログラムは世界中で実施した12試験からなるグローバルプログラムで、実施国には欧州、北米が含まれた（表 29、表 30及び表 31）。

表 1　エレヌマブ臨床薬理試験の要約

Study	Healthy Subjects	Migraine Subjects	Initial PK/ Tolerability	Extrinsic Factor PK	PD	Population PK	PK Sampling
Healthy Subject and Patient Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Initial Tolerability							
20101267	●	EM/CM	●		●	●	Intensive
20101268	●	EM/CM	●		●	●	Intensive
20120130	●		●			●	Intensive
Extrinsic Factor Pharmacokinetics and Pharmacodynamics							
20140255	●			●			Limited
20150334	●			●			Limited
Other Studies Contributing Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data							
Biopharmaceutics Studies[a]							
20140477	●		●				Intensive
20150149	●		●				Intensive
Efficacy and Safety Studies							
20120309		EM				●	Limited
20170609		EM/CM				●	Limited
20120178		EM				●	Limited
20120295		CM				●	Limited
20120296		EM					Sparse
20120297		EM				●	Sparse
20130255[b]		CM				●	Sparse

CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics.

Note: Immunogenicity was evaluated in all AMG 334 clinical studies (see Section 4.2).

Note: Study 20140255 was designed to evaluate the effects on resting blood pressure of concomitantly administered AMG 334 and sumatriptan. For the purposes of this marketing application, blood pressure was not considered a PD endpoint.

Note: Intensive sampling was when ≥ 9 samples were collected after ≥ 1 dose and occurred in the initial phase 1 dose-ranging studies in healthy subjects and subjects with migraine. Limited sampling was when 3 to 8 samples were collected after ≥ 1 dose. Sparse sampling was when trough and < 3 samples were collected after ≥ 1 dose and occurred in phase 2 and phase 3 studies in subjects with migraine.

[a] Described in Module 2.7.1, Summary of Biopharmaceutics Studies and Associated Analytical Methods of this marketing application.

[b] Study 20130255 was the open-label extension of Study 20120295.

1.2　ヒト生体試料試験の概要

エレヌマブはモノクローナル抗体であることから、エレヌマブ臨床プログラムの一環としてのヒト生体試料を用いた*in vitro*膜透過性試験、*in vitro*代謝試験又は*in vitro*薬物代謝相互作用試験は実施しなかった。

1.3　エレヌマブの薬物動態及び薬力学の特性を評価した臨床試験の概要

エレヌマブ臨床薬理プログラムとして合計14試験を実施した。そのうち5試験は、健康被験者及び患者を対象に、PK、PD、免疫原性、忍容性及び薬物相互作用を評価した（表 2）。これらの各試験の要約を第2項に示す。残りの9試験（生物薬剤学、有効性及び安全性試験）からは、エレヌマブの免疫原性、PK及びPDデータを含む補足データが得られた。これらの試験には、生物薬剤学試験2試験、モジュール2.7.3に要約する有効性及び安全性試験7試験が含まれる。

臨床薬理試験5試験のデザインの特徴及び主な結果を試験分類別に表 29に示し、残りの8試験の特徴を表 30（生物薬剤学試験）及び表 31（安全性及び有効性試験）に示す。

各臨床試験で用いた原薬及び製剤に関する情報はモジュール2.7.1 表 13に要約する。

1.4 主な臨床薬理評価

1.4.1 薬物動態学的評価

試験ごとのPK用検体の採取方法（頻回採取、限定採取又は少数回採取）を表 1に示す。バリデートされた酵素免疫測定法（定量範囲1.0～100 ng/mL）を用いて、血清中エレヌマブ濃度を測定した。測定方法の詳細は、モジュール2.7.1　1.3.1項に記載する。

頻回採取で得られた血清中エレヌマブ濃度－時間データは、ノンコンパートメント法を用いて解析した。主要なPKパラメータは、曲線下面積（AUC）、最高濃度（C_{max}）、最高血中濃度到達時間（t_{max}）とした。個々の臨床試験のPK解析法に関する詳細は、各試験の治験総括報告書に添付する。

さらに、健康被験者並びにEM患者及びCM患者を対象とした母集団PK解析及びPK／PD解析は、非線形混合効果モデルを用いて行った（第3.8項）。

血清中エレヌマブ濃度の測定に加えて、薬物相互作用の2試験（20140255及び20150334試験）では、目的の1つとして、いくつかの他の被験物質の濃度を測定した。20140255試験では、血漿中スマトリプタン濃度、20150334試験では、血漿中エチニルエストラジオール（EE）濃度、血漿中norgestrel［NG］／norelgestromin［NGMN］濃度、血清中プロゲステロン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度及び血清中黄体形成ホルモン（LH）濃度を測定した。生物学的分析方法の詳細は、各試験の治験総括報告書の中で分析報告書として示した。

1.4.2 薬力学評価

「皮膚」は片頭痛の予防におけるエレヌマブの作用部位とは異なっている（Sinclair et al, 2010、Van der Schueren et al, 2008）ものの、20101267及び20101268試験では、カプサイシン誘発皮膚血流量（dermal blood flow：DBF）の抑制を、CGRP受容体の阻害作用を測定する標準的な評価法として用いた。各試験の治験総括報告書には、カプサイシン誘発DBFの測定法の詳細と共に、評価結果も示す。

1.4.3 抗体検査

各試験では、バリデートされた電気化学発光免疫測定法を用いて血清検体中の抗エレヌマブ結合抗体を測定した。結果が陽性の場合、バリデートされた細胞を用いた測定法により血清検体中の抗エレヌマブ中和抗体を測定した。エレヌマブのPK及びPDに及ぼす免疫原性の影響についての概要は第4.2項に、免疫測定法及び細胞を用いた測定法による免疫原性の詳細な結果はIntegrated Immunogenicity Report（モジュール5.3.5.3）にそれぞれ示す。

2. 個々の試験結果の要約

薬物動態／薬力学試験のデザインの特徴及び主な結果を表 2、表 29、表 30及び表 31に示す。臨床生物薬剤学試験（20140477試験）に関する詳細はモジュール2.7.1に記載する。臨床薬物動態及び薬力学試験（20101267、20101268、20120130、20140255及び20150334試験）に関する詳細は本概要の第2.1項から第2.3項に記載する。有効性を評価した試験（20120309、20170609、20120178、20130255、20120295、20120296及び20120297試験）の主な薬物動態及び薬力学の結果は本概要の第2.4項に記載する。また、これらの有効性を評価した試験に関する詳細はモジュール2.7.6に示す。

表 2　臨床薬理試験のデザイン及び主な結果

試験番号	試験デザイン 目的	被験薬、用量、 投与方法、投与経路	主な適格性基準	無作為化された被験者 （投与された被験者）	主な臨床薬理の結果
健康被験者及び患者における薬物動態及び初期忍容性					
20101267	第I相、単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、sentinel dosingを含む用量漸増試験	**Part 1：健康被験者** 単回皮下投与 エレヌマブ1、7、21、70、140及び210 mg又はプラセボ 単回静脈内投与 エレヌマブ140 mg又はプラセボ **Part 2：片頭痛患者** 単回皮下投与 エレヌマブ140 mg又はプラセボ	健康で18～45歳の妊娠の可能性のない女性及び男性、又は18～55歳の男女の片頭痛患者 片頭痛患者は組み入れ前少なくとも6カ月間に片頭痛を発症し、組み入れ前3カ月間及びスクリーニング期間中は1カ月あたり3日以上片頭痛を発症していること	合計：61（60）例 **Part 1：健康被験者** プラセボ：13（12）例 エレヌマブ：36（36）例 **Part 2：片頭痛患者** プラセボ：6（6）例 エレヌマブ：6（6）例	エレヌマブを単回皮下投与したときの曝露量は、1～70 mgの用量範囲で用量比以上に大きな増加を示し、70～210 mgの用量範囲ではほぼ用量に比例して増加した。健康被験者と片頭痛患者の間で薬物動態パラメータに明らかな差は見られなかった。エレヌマブの静脈内投与に対する皮下投与の相対曝露（皮下投与の平均AUC_{last}／静脈内投与の平均AUC_{last}）は約54%であり、エレヌマブ140 mgのバイオアベイラビリティは中等度であることが示唆された。カプサイシン誘発DBFのPK／PDモデルに基づいたE_{max}（SE）は94.2%（2.85%）であり、EC_{50}（SE）は286（37.2）ng/mLであった。 健康被験者のエレヌマブ70 mg皮下投与の1例で、抗エレヌマブ結合抗体（非中和性）の発現を認めたが、血清中エレヌマブ濃度に対する影響はなかった。

脚注は本表の最後に示す。

表 2　臨床薬理試験のデザイン及び主な結果（続き）

試験番号	試験デザイン 目的	被験薬、用量、 投与法、投与経路	主な適格性基準	無作為化された被験者 （投与された被験者）	主な臨床薬理の結果
20101268	第Ib相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与試験	**Part A：健康被験者** 反復皮下投与月1回（4週ごと） エレヌマブ21、70、140 mg（Day 1、29及び57に3回投与）、エレヌマブ280 mg（Day 1に1回投与）＋210 mg（Day 29及び57に2回投与）又はプラセボ（3回投与） **Part B：片頭痛患者** 反復皮下投与月1回（4週ごと） エレヌマブ21、140 mg又はプラセボ（Day 1、29及び57の3回投与）	年齢18～55歳で体格指数18.0～32.0 kg/m^{2}の男女 片頭痛発症が50歳以前、前兆の有無を問わず組み入れ前少なくとも6カ月以内に片頭痛を発症、組み入れ前3カ月以内及びスクリーニング期間中に月3回の片頭痛発作を有する片頭痛患者	合計：48（48）例 **Part A：健康被験者** プラセボ：8（8）例 エレヌマブ：24（24）例 **Part B：片頭痛患者** プラセボ：4（4）例 エレヌマブ：12（12）例	健康被験者において3回皮下投与後のエレヌマブ薬物動態は、21～70 mgでは非線形であったが、70～140 mgではほぼ用量比例性を示した。初回投与から3回目の投与までの蓄積は約1.6倍であった。健康被験者と片頭痛患者との間で薬物動態パラメータに明らかな差は見られなかった。 健康被験者及び片頭痛患者において、エレヌマブの投与はDay 85までプラセボと比較してカプサイシン誘発DBF増加を有意（P<0.001）に抑制した。また、エレヌマブ投与はプラセボ投与との比較において、カプサイシン誘発DBF増加に対する抑制について用量依存的な増加は見られなかった。 試験終了時において、5例が抗エレヌマブ結合抗体を発現し、このうち1例は中和抗体も発現した。抗体と有害事象の発現との間に関連性はなく、血清中エレヌマブ濃度に対する影響はほとんどなかった。
20120130	第I相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験	**日本人被験者** 単回皮下投与 エレヌマブ21、70及び140 mg又はプラセボ **白人被験者** 単回皮下投与 エレヌマブ70 mg又はプラセボ	18～45歳の健康な男女で、臨床上問題となる既往歴のない被験者 日本人被験者は日系1世、2世又は3世	合計：32（32）例 **日本人被験者** プラセボ：6（6）例 エレヌマブ：18（18）例 **白人被験者** プラセボ：2（2）例 エレヌマブ：6（6）例	健康な日本人被験者におけるエレヌマブの曝露量は、21～70 mgの用量範囲で用量比以上に増加し、70～140 mgの用量範囲ではほぼ用量に比例して増加した。 エレヌマブ70 mgを単回皮下投与したときの健康な日本人被験者と白人被験者の薬物動態は類似していた。 エレヌマブ140 mgを投与した1例において、抗エレヌマブ中和抗体が発現し、エレヌマブの血清クリアランスの中等度の増加と関連していた。

脚注は本表の最後に示す。

表 2　臨床薬理試験のデザイン及び主な結果（続き）

試験番号	試験デザイン 目的	被験薬、用量、 投与法、投与経路	主な適格性基準	無作為化された被験者 （投与された被験者）	主な臨床薬理の結果
外因性要因による薬物動態及び薬力学					
20140255	第I相、単施設、並行群間、1-wayクロスオーバー、二重盲検、プラセボ対照、併用療法試験	単回静脈内投与 エレヌマブ140 mg＋スマトリプタン12 mg皮下投与又はプラセボ ＋ スマトリプタン12 mg皮下投与	18～55歳の健康な男女	合計：34（34）例 プラセボ ＋ スマトリプタン：12（12）例 エレヌマブ ＋ スマトリプタン：22（22）例	エレヌマブは、スマトリプタンの薬物動態に影響を与えなかった。 スマトリプタン単独皮下投与と比較し、スマトリプタン皮下投与及びエレヌマブ140 mg静脈内投与の併用投与は、安静時血圧に影響を与えなかった。 プラセボ静脈内投与と比較し、エレヌマブ140 mg単独静脈内投与は、安静時血圧に対し臨床的に意味のある差を認めなかった。 1例に抗エレヌマブ中和抗体が発現したが、3カ月の抗体評価の時点では陰性であった。
20150334	第I相、多施設、非盲検、薬物動態薬物相互作用試験	単回皮下投与及び反復経口投与 エレヌマブ140 mg＋エチニルエストラジオール及びノルゲスチメート	18～45歳の健康な女性	合計41（24）例	エレヌマブは、配合経口避妊薬の有効成分（エチニルエストラジオール及びノルゲスチメート）の薬物動態に影響を与えなかった。 エレヌマブ投与後、2例（8.3%）に抗エレヌマブ結合抗体が発現した（2例ともDay 150［試験終了時］に陽性）。そのうち1例（4.2%）は試験終了時に抗エレヌマブ中和抗体も陽性であったが、3カ月後の評価時は陰性であった。抗エレヌマブ結合抗体による免疫障害に関連した有害事象の発現は認められず、血清中エレヌマブ濃度にもほとんど影響を及ぼさなかった。

AUC_{last} = 時間0から最終測定可能時点までの血中濃度－時間曲線下面積、DBF = 皮膚血流量、EC_{50} = 最大抑制効果の50%を示す血清中濃度、E_{max} = 最大抑制効果、PD = 薬力学、PK = 薬物動態

2.1 健康成人及び患者における薬物動態及び初期忍容性試験

2.1.1 20101267試験

2.1.1.1 標題

健康被験者及び片頭痛患者を対象にエレヌマブの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第I相無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増単回投与試験

2.1.1.2 目的及び試験デザイン

本治験は健康被験者及び片頭痛患者を対象とした、単回投与、二重盲検、プラセボ対照、sentinel dosingを含む用量漸増試験であった。

主要目的は、健康被験者及び片頭痛患者を対象にエレヌマブを単回皮下投与又は静脈内投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を評価することであった。副次目的は、健康被験者及び片頭痛患者を対象にエレヌマブを単回皮下投与又は静脈内投与したときの薬物動態プロファイルを明らかにすること、及びカプサイシン誘発DBF増加に対する作用を明らかにすることであった。

49例の健康被験者及び12例の片頭痛患者の合計61例を7つのCohortに組み入れた。健康被験者は6つのCohortにそれぞれ8例を、エレヌマブ投与群及びプラセボ投与群に3：1の割合で無作為に割り付けた。5つのCohortでは治験薬を皮下投与し、1つのCohortでは静脈内投与した。12例の片頭痛患者はエレヌマブ投与群及びプラセボ投与群に1：1の割合で無作為に割り付けた（表 3）。

表 3 各Cohortのエレヌマブ投与量、被験者数及びスケジュール

Cohort	Planned Dose	Number of Subjects Receiving AMG 334	Number of Subjects Receiving Placebo	Follow-up
1	21 mg SC	6	2	43 days
2	70 mg SC	6	2	99 days
3	140 mg SC	6	2	127 days
4	1 mg and 7 mg SC	3 and 3	2	43 days
5	210 mg SC	6	2	155 days
6	140 mg IV	6	2	127 days
7	140 mg SC	6	6	127 days

IV = intravenous; SC = subcutaneous.

Note: Cohorts 1 to 6 included healthy subjects; cohort 7included subjects with migraine.

Cohort 1、2、3、5及び6ではsentinel dosingを行った。皮下投与したCohort 1、2、3及び5では、最初に2例（1例はエレヌマブを投与、1例はマッチングしたプラセボを投与）へ投与し、安全性について少なくとも72時間観察した後、残り6例に投与した。静脈内投与したCohort 6では、最初に2例（1例はエレヌマブを投与、1例はマッチングしたプラセボを投与）へ投与し、安全性について少なくとも24時間観察した後、残り6例に投与した。Cohort 4はカプサイシン誘発DBF増加に対する抑制作用により薬力学的閾値を決定するために加えられた低投与量Cohortであった。Cohort 7の被験者は、Cohort 2の投与レジメンの安全性と忍容性が確認された後に組み入れた。

すべてのCohortは順次実施された。投与量の漸増は、安全性パラメータ（すなわち、有害事象、心電図、バイタルサイン、臨床検査値）に関して、実施済みのCohortの全被験者のデータと共に、現行のCohortの全被験者のDay 15までのデータを評価した後行った。

2.1.1.3 結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

健康被験者及び片頭痛患者の結果はそれぞれPart 1及びPart 2として示した。プラセボ投与された被験者のデータは併合した。

Part 1：

健康被験者49例がスクリーニングされ、全例が組み入れられた。プラセボ投与群に組み入れられた1例では治験薬が投与されず、48例が治験を完了した。48例全例が男性であり、平均年齢は27.4歳、ほとんどが白人（97.9%）であった。すべての被験者の平均DBFは、カプサイシン投与前が49.18、カプサイシン投与後30分は462.51であった。

Part 2：

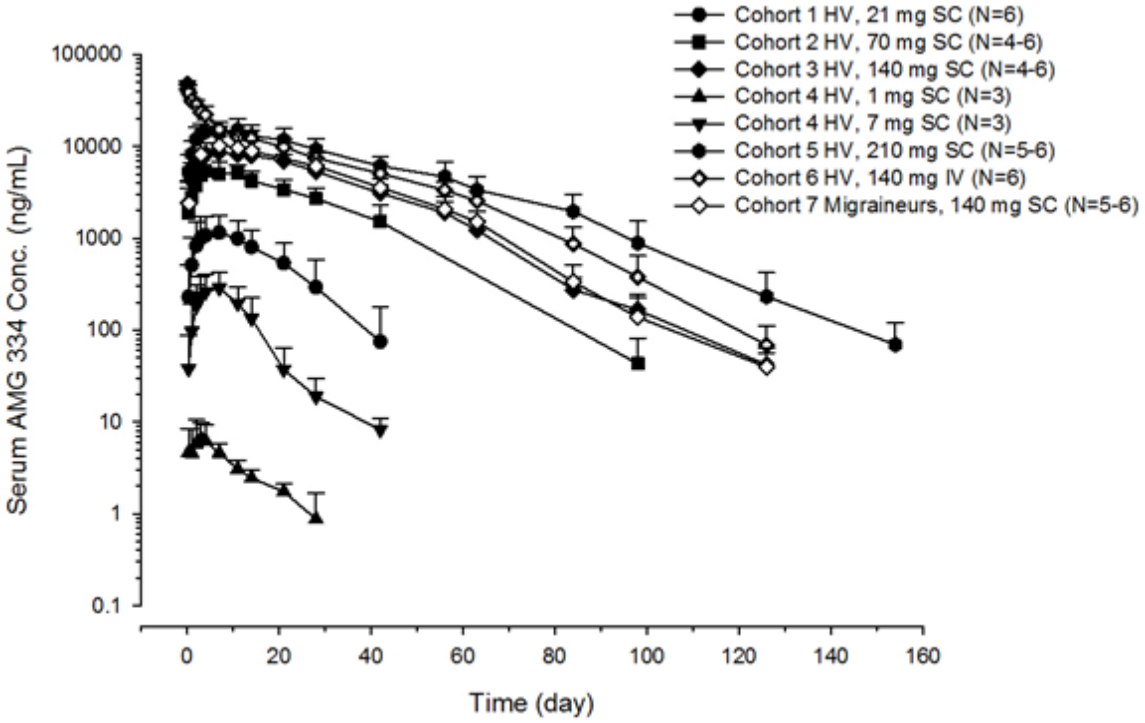
片頭痛患者12例がスクリーニングされ、全例がCohort 7に組み入れられた。全例に治験薬が投与され、治験を完了した。被験者の多くが女性（75%）であり、平均年齢は26.2歳、全例が白人であった。すべての被験者の平均DBFは、カプサイシン投与前が45.19、カプサイシン投与後30分は556.75であった。健康被験者と片頭痛患者の間で薬物動態パラメータに明らかな差がなかったことから、片頭痛患者のCohort 8への組み入れは行わなかった。

薬物動態

薬物動態解析対象集団にはエレヌマブが投与された全被験者42例より得られた619検体が含まれた。ただし、3つの個別値を採血時間の逸脱（正規の採血時間から±15%）のため血清中濃度－時間の要約統計から除外した。

皮下投与又は静脈内投与したときの各Cohortの血清中エレヌマブ濃度－時間推移を図 1に、薬物動態パラメータの要約統計量を表 4に示した。

図 1　健康被験者及び片頭痛患者にエレヌマブを単回静脈内投与又は皮下投与したときの血清中エレヌマブ濃度－時間推移（平均+SD）



Conc = concentration; HV = healthy volunteer; IV = intravenous; SC = subcutaneous.

Note: Cohorts 2, 3, 5, and 6 had variable samples sizes because individual concentration values were excluded from the serum concentration-time summary statistics due to sample collection deviations.

Source: Figure 11-1 of Study 20101267.

表 4　健康被験者及び片頭痛患者にエレヌマブを単回静脈内投与又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ（平均［SD］）

Treatment					C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (day)	AUC_{last} (day•μg/mL)	AUC_{inf} (day•μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)	V_z (L)	AUC_{SC}/AUC_{IV} (%)
Cohort 1	HV	21 mg	SC	n = 6	1.17 (0.646)	7.0 (3.0-10)	23.5 (15.5)	24.5 (17.0)	NR	NR	NR	NR
Cohort 2	HV	70 mg	SC	n = 4-6	6.25 (2.03)	6.0 (3.0-11)	171 (60.9)	174 (78.6)	NR	NR	NR	NR
Cohort 3	HV	140 mg	SC	n = 6	9.18 (1.97)	5.5 (4.0-21)	332 (57.9)	333 (57.9)	NR	NR	NR	NR
Cohort 4	HV	1 mg	SC	n = 3	0.0077 (0.00395)	4.0 (2.0-7.0)	0.0851 (0.0169)	NR	NR	NR	NR	NR
Cohort 4	HV	7 mg	SC	n = 3	0.302 (0.145)	7.0 (4.0-7.0)	4.01 (2.07)	4.13 (2.04)	NR	NR	NR	NR
Cohort 5	HV	210 mg	SC	n = 6	15.2 (4.78)	8.5 (4.0-11)	652 (221)	653 (222)	NR	NR	NR	NR
Cohort 6	HV	140 mg	IV	n = 6	47.8 (4.09)	0.069 (0.069-0.38)	614 (112)	615 (112)	11.4 (0.524)	0.234 (0.0422)	3.86 (0.768)	54.1
Cohort 7	MS	140 mg	SC	n = 6	9.93 (3.42)	11 (7.0-14)	367 (102)	367 (103)	NR	NR	NR	NR

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration; AUC_{SC}/AUC_{IV} = AUC ratio between subcutaneous and intravenous dose groups; CL = drug clearance after IV administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; HV = healthy volunteers; IV = intravenous; MS = migraine subjects; NR = not reported; SC = subcutaneous; t_{max} = time to C_{max}; $t_{1/2}$ = terminal half life; V_z = volume of distribution at terminal phase.

[a] t_{max} reported as median (range).

Note: Cohorts 2 had variable samples sizes because individual concentration values were excluded from the serum concentration-time summary statistics due to sample collection deviations.

Source: Table 11-1 of Study 20101267.

エレヌマブ1、7、21、70、140及び210 mgを単回皮下投与したときの薬物動態は非線形であった（表 4）。C_{max}は、1～70 mgの用量範囲で用量比より大きな増加を示し、用量が70倍の増加に対し、C_{max}は812倍の増加であった。一方、70～210 mgの用量範囲ではほぼ用量に比例した増加が認められ、用量が3倍の増加に対し、C_{max}は2.4倍の増加であった。AUC_{last}は、1～70 mgの用量範囲で用量比より大きな増加を示し、用量が70倍の増加に対し、AUC_{last}は2009倍の増加であった。一方、70～210 mgの用量範囲ではほぼ用量に比例した増加が認められ、用量が3倍の増加に対しAUC_{last}は3.8倍の増加であった。さらに、変曲点のあるパワーモデルでエレヌマブの用量比例性を検討した。AUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}の変曲点はそれぞれ62.9、53.1及び44.3 mgであり、いずれも70 mgより小さかった。

エレヌマブ140 mgを単回投与したときの静脈内投与に対する皮下投与の相対バイオアベイラビリティは約54%であった（表 4）。

結論として、エレヌマブの曝露量は1～70 mg皮下投与では用量比より大きな増加を示し、70～210 mgの皮下投与ではほぼ用量に比例した増加が認められた。健康被験者と片頭痛患者の間で薬物動態パラメータに明らかな差は見られなかった。

薬力学

<u>カプサイシン誘発DFB増加に対する抑制率</u>

Part 1：

Day 4の健康被験者において、プラセボ投与群に対するエレヌマブ投与群のカプサイシン誘発DBF増加抑制の割合は、エレヌマブ1 mg皮下投与で-16.48%、7 mg皮下投与で39.02%、21 mg皮下投与で74.56%、70 mg皮下投与で90.34%、140 mg皮下投与で94.57%、140 mg静脈内投与で94.49%、210 mg皮下投与で88.50%であった。健康被験者において、エレヌマブ21 mg以上でDBFに対する抑制効果が認められた。

Part 2：

Day 4の片頭痛患者において、プラセボ投与群に対するエレヌマブ投与群のカプサイシン誘発DBF増加に対する抑制率は、90.51%であった。エレヌマブ140 mg皮下投与は片頭痛患者においてDBFを抑制することが示された。

<u>カプサイシン誘発前のDBFに対するカプサイシン誘発後30分のDBFの比</u>

Part 1：

Day 4の健康被験者におけるエレヌマブ投与群とプラセボ投与群を比較した。DBFの最小二乗幾何平均の比とその95%CIは、エレヌマブ1 mg皮下投与で1.1（0.6～2.1、P=0.6617）、7 mg皮下投与で0.7（0.4～1.2、P=0.1716）、21 mg皮下投与で0.3（0.2～0.6、P<0.001）、70 mg皮下投与で0.2（0.1～0.3、P<0.001）、140 mg皮下投与で0.2（0.1～0.3、P<0.001）、140 mg静脈内投与で0.2（0.1～0.3、P<0.001）、210 mg皮下投与で0.2（0.1～0.4、P<0.001）であった。

治験終了時では、最小二乗幾何平均の比とその95%CIは、70 mg皮下投与を除き、他のエレヌマブ投与群では約1又は1に近く、70 mg皮下投与では0.4（0.2～0.6、P=0.0001）であった。

Part 2：

Day 4の片頭痛患者におけるエレヌマブ140 mg皮下投与群とプラセボ投与群を比較した。DBFの最小二乗幾何平均の比とその95%CIは0.2（0.1～0.3、P<0.001）であった。

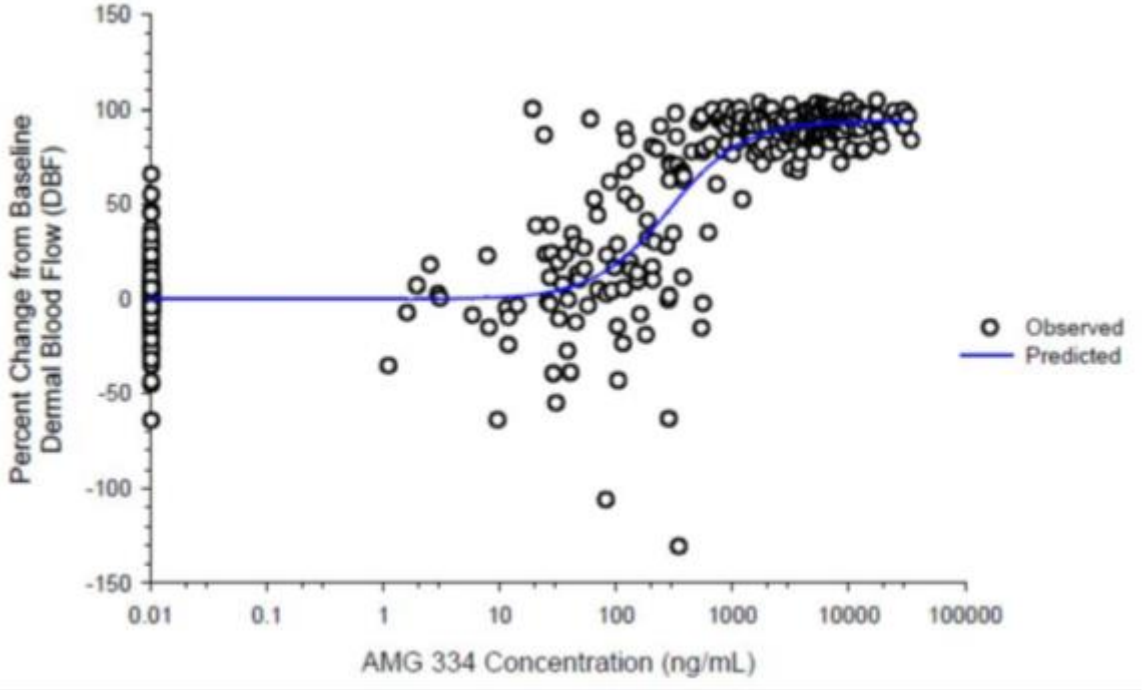
治験終了時では、最小二乗幾何平均の比とその95%CIは0.8（0.5～1.4、P=0.4360）であった。

薬物動態／薬力学の解析結果

血清中エレヌマブ濃度とカプサイシン誘発DBF増加に対するベースラインからの抑制率について実測値と予測ラインのプロットを図 2に示した。また、表 5にモデルパラメータの推定値の要約を示した。

血清中エレヌマブ濃度とカプサイシン誘発DBF増加に対する抑制作用との関係を解析するためにシグモイド最大抑制効果（E_{max}）PK／PDモデルを用いた。E_{max}の50%を示す血清中エレヌマブ推定濃度（EC_{50}）は286（標準誤差［SE］：37.2）ng/mLであり、E_{max}の推定値（SE）は94.2%（2.85%）であった（表 5）。血清中エレヌマブ濃度とカプサイシン誘発DBF増加に対する抑制作用との関係を以降の第Ⅰb相試験や第Ⅱ相試験の用量選択に活用した。

図 2　血清中エレヌマブ濃度とカプサイシン誘発DBF増加に対するベースラインからの抑制率の実測値と予測ライン



CSR = clinical study report

Note: Concentrations that were below the limit of quantitation were plotted as 0.01 µg/mL.

Source: Figure 11-2 of Study 20101267.

表 5　エレヌマブのカプサイシン誘発DBFのPK／PDモデルから導かれたパラメータの推定値

Parameter	Estimate	Standard Error	Coefficient of Variation
E_{max} (%)	94.2	2.85	3.0
EC_{50} (ng/mL)	286	37.2	13.0
γ	1.35	0.210	15.6

CSR = clinical study report; E_{max} = maximum inhibitory effect; EC_{50} = serum concentration associated with the half maximal effect; γ = Hill coefficient.

Source: Table 11-4 of Study 20101267.

免疫原性

Part 1：

健康被験者のエレヌマブ70 mg皮下投与の1例で、治験終了の来院時（Day 99）抗エレヌマブ結合抗体（非中和性）の発現を認めた。抗エレヌマブ結合抗体の存在は有害事象と関連しておらず、血清中エレヌマブ濃度に影響しなかった。

Part 2：

本治験期間中、片頭痛患者では抗エレヌマブ結合抗体又は抗エレヌマブ中和抗体の発現を認めなかった。

安全性

Part 1：

組み入れられた健康被験者49例の内、48例（98.0%）が治験薬を単回投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は40例（83.3%）の被験者に報告された：プラセボ投与群で10例（83.3%）、エレヌマブ1 mg皮下投与群で2例（66.7%）、7 mg皮下投与群で1例（33.3%）、21 mg皮下投与群で6例（100%）、70 mg皮下投与群で5例（83.3%）、140 mg皮下投与群で5例（83.3%）、210 mg皮下投与群で6例（100%）であり、エレヌマブ140 mg静脈投与群では5例（83.3%）であった。

投与に関連があると判断された有害事象は健康被験者において12例（25%）に報告された：プラセボ投与群で4例（33.3%）及びエレヌマブ投与群全体で8例（22%）であった。プラセボ投与群では、頭痛3例及び全身性そう痒症1例であった。エレヌマブ投与群では、70 mg皮下投与で1例（注射部位紅斑及び悪心）、140 mg皮下投与で1例（頭痛、錯感覚及び筋力低下）、140 mg静脈内投与で2例（頭痛及び疲労1例、心電図PR延長1例）、210 mg皮下投与で4例（頭痛2例、感覚鈍麻1例、頭痛及び浮動性めまい1例）であった。

ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。CTCAEグレード2以上の有害事象は健康被験者で6例に報告された：プラセボ投与群で1例（胃腸炎）及びエレヌマブ投与群全体では5例（1 mg皮下投与1例［下痢］、70 mg皮下投与2例［腹痛及び嘔吐1例、結膜炎及び腱炎1例］、210 mg皮下投与2例［下痢1例、胃腸炎及び頭痛1例］）であった。CTCAEグレード2以上の投与に関連があると判断された有害事象はなかった。

全体で、健康被験者17例に24件のインフルエンザ様症状（プラセボ投与群5例6件、エレヌマブ投与群全体12例18件）が報告された。発現例数の多かった事象は、感冒（全体で7例、プラセボ投与群1例、エレヌマブ投与群6例）、下痢（全体で5例、すべてエレヌマブ投与群）及び咽喉痛（全体で5

例、プラセボ投与群3例、エレヌマブ投与群2例）であった。注射に関連した事象の報告はなかった。

Part 2：

片頭痛患者12例すべてに治験薬が単回投与され、安全性解析対象集団とした。

有害事象は11例（91.7%）の被験者に報告された：プラセボ投与群で5例（83.3%）及びエレヌマブ140 mg皮下投与群で6例（100%）であった。

片頭痛患者では、投与に関連があると判断された有害事象はなかった。

CTCAEグレード2以上の有害事象は、片頭痛患者4例に報告された：プラセボ投与群で2例（下痢及びインフルエンザ様疾患が各1例）及びエレヌマブ140 mg皮下投与群で2例（関節痛及び好中球減少症が各1例）であった。好中球減少症はグレード1として報告されたが、グレード2として報告されるはずである。

全体で、片頭痛患者11例に13件のインフルエンザ様症状（プラセボ投与群5例7件、エレヌマブ140 mg皮下投与群6例6件）が報告された。発現例数の多かった事象は、感冒（全体で6例、プラセボ投与群3例、エレヌマブ140 mg皮下投与群3例）及びインフルエンザ様症状（全体で3例、プラセボ投与群1例、エレヌマブ140 mg皮下投与群2例）であった。注射に関連した事象の報告はなかった。

2.1.1.4 結論

カプサイシン誘発DBF増加抑制の割合は、健康被験者におけるエレヌマブ1 mg皮下投与で-16.48%、7 mg皮下投与で39.02%、21 mg皮下投与で74.56%、70 mg皮下投与で90.34%、140 mg皮下投与で94.57%、140 mgの静脈内投与で94.49%、210 mg皮下投与で88.50%であった。片頭痛患者の140 mg皮下投与では90.51%であった。健康被験者及び片頭痛患者において、エレヌマブ21 mg以上でDBFに対する効果が認められた。

血清中エレヌマブ濃度とカプサイシン誘発DBF増加に対する抑制作用との関係を解析するためにシグモイドE_{max} PK／PDモデルを用いた。EC_{50}（SE）は286（37.2）ng/mLであり、E_{max}（SE）は94.2%（2.85%）であった。

皮下投与時のエレヌマブの曝露量は1～70 mgの範囲で用量比より大きな増加を示し、70～210 mgの範囲ではほぼ用量に比例した増加が認められた。健康被験者と片頭痛患者の間で薬物動態パラメータに明らかな差は見られなかった。エレヌマブの静脈内投与に対する皮下投与の相対曝露（皮下投与の平均AUC_{last}／静脈内投与の平均AUC_{last}）は約54%であり、エレヌマブ140 mgの皮下投与時では中等度のバイオアベイラビリティであることが示唆された。

健康被験者のエレヌマブ70 mg皮下投与の1例で、抗エレヌマブ結合抗体（非中和性）の発現を認めた。この抗体は有害事象と関連しておらず、血清中エレヌマブ濃度に影響を与えず、免疫複合体に起因する何らかの臨床的な事象も発現しなかった。

エレヌマブの1～210 mg単回皮下投与又は140 mg静脈内投与は、健康被験者及び片頭痛患者において概ね良好な忍容性を示した。

2.1.2 20101268試験

2.1.2.1 標題

健康被験者及び片頭痛患者を対象にエレヌマブの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第Ib相無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増反復投与試験

2.1.2.2 目的及び試験デザイン

本治験は、Part A及びPart Bの2つのPartから構成される無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与、第Ib相試験であった。

主要目的は、健康被験者及び片頭痛患者にエレヌマブを反復皮下投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を評価することであった。副次目的は、健康被験者及び片頭痛患者にエレヌマブを反復皮下投与したときの薬物動態プロファイルを明らかにすること、並びに特定の健康被験者（Cohort A1、A2及びA3）及び片頭痛患者にエレヌマブを反復皮下投与したときのカプサイシン誘発DBF増加に対する作用を明らかにすることであった。探索的目的として、健康被験者及び片頭痛患者における薬物動態、薬力学及び安全性評価項目との関連性を明らかにするとともに、片頭痛患者の唾液中及び血清中カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）値の変化を評価すること、片頭痛患者におけるエレヌマブの臨床的有効性を評価すること、24時間自由行動下血圧測定を通してエレヌマブの血圧変化に対する作用を評価すること、及び骨代謝バイオマーカーである血清I型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）と血清C-テロペプチド（sCTX）に対するエレヌマブの効果を評価することであった。

Part Aでは健康被験者32例を4 Cohort（A1、A2、A3及びA4）に無作為に割り付けし、Part Bでは片頭痛患者16例を2 Cohort（B1及びB2）に無作為に割り付けた。各Cohortに8例をエレヌマブ又はプラセボに3：1の比で無作為に割り付け、エレヌマブ又はプラセボをDay 1、29及び57の計3回皮下投与した。各Cohortの用量及び治験期間を表 6に示した。

表 6 各Cohortのエレヌマブ投与量及び治験期間

Cohort	Planned Dose	Follow-up Duration (Days)	Total Study Duration (Days)
	Part A: Healthy Subjects		
A1	70 mg SC	112	169
A2	21 mg SC	56	113
A3	140 mg SC	140	197
A4[a]	280 mg x 1+210 mg x 2 SC	168	225
	Part B: Subjects with Migraine		
B1	21 mg SC	56	113
B2	Up to 140 mg SC	140	197

SC = subcutaneous.

[a] The single 280-mg dose was selected to provide higher exposure than the highest single dose previously administered, and the 2 additional 210-mg doses were selected to provide multiple-dose data higher than the highest multiple-dose exposures available.

被験者はDay -1に治験実施施設に入院し、投与日のすべての評価を完了するまで滞在した。その後、評価スケジュールに従い、試験期間を通して外来ベースで治験実施施設に再来院した。治験方法と治験スケジュールの詳細は、20101268試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.1.2.3 結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

本治験には48例が組み入れられた：32例の健康被験者がPart Aに、16例の片頭痛患者がPart Bにそれぞれ割り付けられた。

Part A（健康被験者）：

健康被験者32例（エレヌマブ投与群24例、プラセボ投与群8例）全例が少なくとも1回は治験薬（エレヌマブ又はプラセボ）の投与を受け、うち31例が治験を完了した。エレヌマブ70 mgを投与した1例が2回目の投与後に多発性関節炎を発現したため投与を中止した（詳細は20101268試験の治験総括報告書を参照）。当該被験者は臨床精密検査の一部として生検のため入院したことから、本事象は重篤な有害事象と判断された。割り付けられた全例が治験を完了した。

1回以上治験薬が投与されたすべての健康被験者を安全性解析対象集団とした（32例）。少なくとも1つ以上の薬物動態パラメータ又はエンドポイントを適切に評価できるすべての被験者を薬物動態解析対象集団とした（24例）。Cohort A4（エレヌマブ投与群6例［280 mg 1回及び210 mgを2回］、プラセボ投与群2例）の被験者を除き、すべての被験者にカプサイシンを投与し、薬力学解析対象集団とした（24例）。

すべての健康被験者は白人で、ほとんど（エレヌマブ投与群24例中21例、プラセボ投与群8例全例）は男性であった。平均年齢（SD）はエレヌマブ投与群32.1（11.4）歳、プラセボ投与群32.1（13.0）歳であった。

Part B（片頭痛患者）：

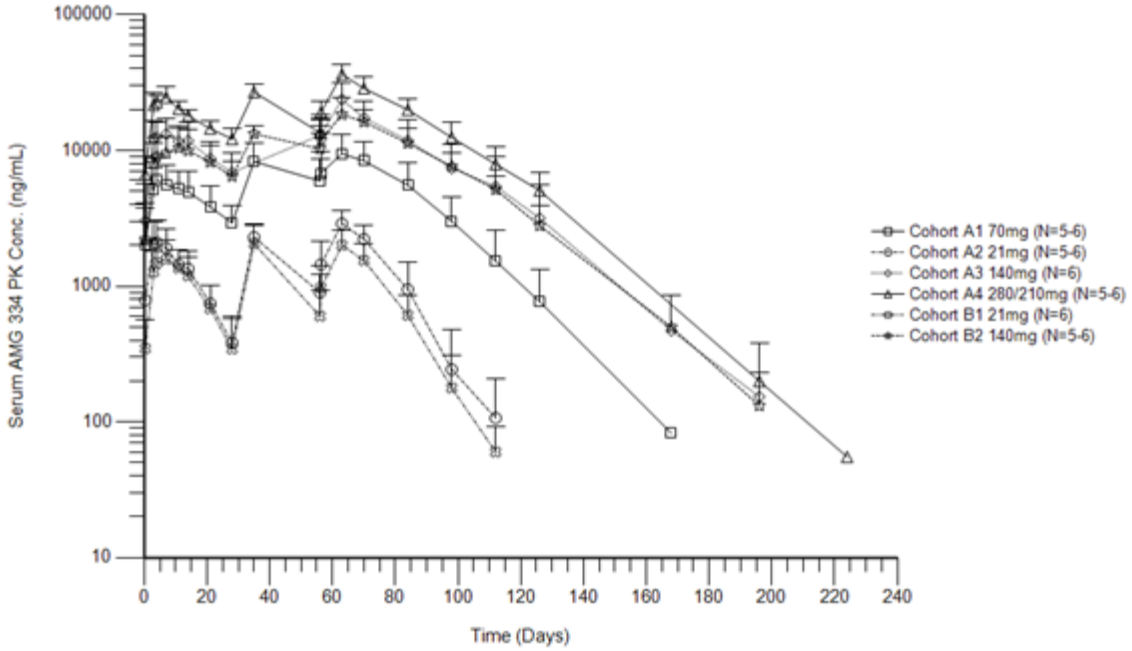
無作為割付けされた片頭痛患者16例（エレヌマブ投与群12例、プラセボ投与群4例）全例が治験薬（エレヌマブ又はプラセボ）の投与を受け、治験を完了した。1回以上治験薬が投与されたすべての片頭痛患者を安全性解析対象集団とした（16例）。少なくとも1つ以上の薬物動態パラメータ又はエンドポイントを適切に評価できるすべての被験者を薬物動態解析対象集団とした（12例）。カプサイシン投与後少なくとも1回以上カプサイシン反応を記録できたすべての被験者を薬力学解析対象集団とした（16例）。

すべての片頭痛患者は白人で、多く（エレヌマブ投与群12例中9例、プラセボ投与群4例中3例）は女性であった。平均年齢（SD）はエレヌマブ投与群31.5（11.3）歳、プラセボ投与群37.0（11.9）歳であった。

薬物動態

エレヌマブ反復皮下投与後の各Cohortの平均（SD）血清中エレヌマブ濃度－時間推移を図 3に示す。また、健康被験者及び片頭痛患者の薬物動態パラメータの記述統計量を表 7に示す。

図 3　健康被験者及び片頭痛患者にエレヌマブを反復皮下投与したときの血清中エレヌマブ濃度－時間推移（平均+SD）



Conc = concentration; CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic.
Source: Figure 11-1 of Study 20101268.

表 7　健康被験者及び片頭痛患者にエレヌマブを反復皮下投与したときの血清中エレヌマブ薬物動態パラメータの記述統計量

		C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (day)	AUC_{tau} (day•μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (day)	AUC_{tau} (day•μg/mL)	AUC_{last} (day•μg/mL)	AR
Dose	Statistic	After First Dose			After Third Dose				
Healthy Subjects									
21 mg	n	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	2.15 (0.914)	4.0 (3.0-6.9)	34.7 (13.1)	2.60 (0.952)	6.9 (5.9-7.9)	49.5 (20.1)	59.3 (27.8)	1.42 (0.234)
70 mg	n	6	6	6	5	5	5	5	5
	Mean (SD)	6.26 (2.55)	4.0 (3.0-11)	124 (49.2)	9.63 (3.60)	7.9 (6.9-14)	216 (82.7)	342 (144)	1.56 (0.282)
140 mg	n	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	13.8 (4.00)	5.9 (3.1-13)	281 (89.1)	23.7 (7.89)	6.9 (6.9-8.0)	476 (161)	848 (376)	1.69 (0.118)
280 mg (dose 1) +	n	6	6	6	6	6	6	6	NR
210 mg (dose 2,3)	Mean (SD)	24.9 (4.90)	6.9 (3.0-6.9)	486 (57.8)	36.3 (6.18)	6.9 (6.9-8.0)	760 (143)	1410 (332)	NR
Subjects with Migraine									
21 mg	n	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	1.76 (0.741)	6.9 (4.0-7.0)	28.7 (11.0)	2.00 (0.552)	6.9 (6.9-7.9)	37.9 (12.5)	45.0 (15.7)	1.50 (0.737)
140 mg	n	6	6	5	6	6	6	6	5
	Mean (SD)	11.0 (3.85)	11 (4.0-13)	244 (86.2)	18.4 (5.98)	6.9 (6.9-7.0)	417 (117)	773 (214)	1.78 (0.137)

AR = accumulation ratio calculated as $(AUC_{tau,Dose3})/(AUC_{tau,Dose1})$; AUC_{last} = area under concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time from time 0 to 28 days; C_{max} = maximum observed drug concentration; CSR = clinical study report; NR = not reported; SC = subcutaneous; t_{max} = time to reach C_{max}.

[a] t_{max} reported as median (range).

Source: Table 11-1 and Table 11-2 of Study 20101268.

エレヌマブ初回投与後の平均C_{max}及びAUCは、健康被験者では21～280 mg及び片頭痛患者では21～140 mgの用量間で、概ね用量に比例した増加を示した。健康被験者に初回皮下投与後のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}28days}$（AUC_{tau}）の平均値は、用量が13.3倍（21～280 mg）の増加に対し、それぞれ11.6及び14倍の増加を示した。片頭痛患者に初回皮下投与後のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}28days}$（AUC_{tau}）の平均値は、用量が6.7倍（21～140 mg）の増加に対し、それぞれ6.3及び8.5倍の増加を示した。健康被験者にエレヌマブ3回投与後のC_{max}、AUC_{tau}及びAUC_{last}の平均値は、用量が6.7倍（21～140 mg）の増加に対し、それぞれ9.1、9.6及び14倍の増加を示した。片頭痛患者にエレヌマブ3回投与後のC_{max}、AUC_{tau}及びAUC_{last}の平均値は、用量が6.7倍（21～140 mg）の増加に対し、それぞれ9.2倍、11倍及び17倍の増加を示した。

健康被験者では、エレヌマブの薬物動態は21～70 mgで非線形であり、AUC_{tau}及びAUC_{last}はそれぞれ約4.4及び5.8倍増加し、用量比の3.3倍より大きな増加であった。70～140 mgではエレヌマブのAUC_{tau}及びAUC_{last}はほぼ用量比例性を示した。3回目の皮下投与（Day 57）後のエレヌマブ21及び140 mg（以下同順）での蓄積係数は、健康被験者で1.42及び1.69、片頭痛患者では1.50及び1.78であった。全用量範囲でのt_{max}は、初回皮下投与後で約3～13日及び3回皮下投与後で約6～14日の範囲であった。

エレヌマブ140 mg皮下投与において、初回投与後のC_{max}及びAUC比（片頭痛患者／健康被験者）の最小二乗平均の点推定値（90% CI）は、それぞれ0.797（0.520～1.222）及び0.876（0.568～1.350）であった。3回投与後のC_{max}、AUC_{tau}及びAUC_{last}比（片頭痛患者／健康被験者）の最小二乗平均の点推定値（90% CI）は、それぞれ0.784（0.550～1.117）、0.901（0.614～1.322）及び0.988（0.627～1.557）であった。これらの結果より、健康被験者及び片頭痛患者におけるエレヌマブ140 mgの薬物動態は類似していた（表 8）。

表 8　健康被験者に対する片頭痛患者のエレヌマブ薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均

Parameter (Unit)	Statistic	MP: Cohort B1 21 mg SC (Test 1) (N = 6)	HS: Cohort A2 21 mg SC (Reference 1) (N = 6)	MP: Cohort B2 140 mg SC (Test 2) (N = 6)	HS: Cohort A3 140 mg SC (Reference 2) (N = 6)
Dose 1					
AUC_{tau}	n	6	6	5	6
(day•μg/mL)	LS Mean[a]	26.251	32.473	233.051	266.106
	Ratio (Test/Reference)[b]	0.808	NA	0.876	NA
	90% CI of Ratio	(0.535, 1.222)	NA	(0.568, 1.350)	NA
C_{max} (μg/mL)	n	6	6	6	6
	LS Mean[a]	1.584	1.983	10.505	13.182
	Ratio (Test/Reference)[b]	0.799	NA	0.797	NA
	90% CI of Ratio	(0.521, 1.225)	NA	(0.520, 1.222)	NA
Dose 3					
AUC_{last}	n	6	6	6	6
(day•μg/mL)	LS Mean[a]	42.351	53.181	749.814	758.698
	Ratio (Test/Reference)[b]	0.796	NA	0.988	NA
	90% CI of Ratio	(0.506, 1.254)	NA	(0.627, 1.557)	NA
AUC_{tau}	n	6	6	6	6
(day•μg/mL)	LS Mean[a]	35.964	45.471	404.209	448.678
	Ratio (Test/Reference)[b]	0.791	NA	0.901	NA
	90% CI of Ratio	(0.539, 1.161)	NA	(0.614, 1.322)	NA
C_{max} (μg/mL)	n	6	6	6	6
	LS Mean[a]	1.927	2.422	17.631	22.491
	Ratio (Test/Reference)[b]	0.796	NA	0.784	NA
	90% CI of Ratio	(0.559, 1.133)	NA	(0.550, 1.117)	NA

AUC_{tau} = area under the concentration-time curve during the dosing interval; C_{max} = maximum observed concentration; HS = healthy subjects; LS = least squares; MP = subjects with migraine; N = number of subjects; n = number of subjects in subset; NA = not applicable; SC = subcutaneous.

[a] Least squares geometric mean from the SAS PROC MIXED procedure.

[b] The ratio and CI are based on natural log scale data converted back to the original scale.

Source: Table 14-9.1 of Study 20101268.

薬力学

Part A（健康被験者）：

Day 8の時点で、特定のCohortでエレヌマブを投与したすべての健康被験者において、プラセボと比較してカプサイシン誘発DBF増加に対し有意な抑制が認められた。DBF（カプサイシン投与後／ベースライン）の最小二乗幾何平均の比（エレヌマブ／プラセボ）（95%CI、P値）は、エレヌマブ21、70及び140 mg投与ではそれぞれ、-79.33%（-87.54～-65.73、P<0.001）、-71.16%（-82.67～-52.00、P<0.001）及び-79.52%（-88.29～-64.17、P<0.001）であった。また、カプサイシン誘発DBF増加に対する抑制率はエレヌマブ21、70及び140 mg投与でそれぞれ89.88%、80.62%、90.08%であり、用量依存性はなかった。Day 57及びDay 85時点においてもDay 8同様、プラセボに対しエレヌマブの有意な抑制が認められた。その後すべての時点（Day 113［21 mg］、Day 169［70及び140 mg］及びDay 197［140 mg］）では、エレヌマブ投与群においてカプサイシン誘発DBF増加に対しプラセボ投与群と比較して有意な抑制は見られなかった。

Part B（片頭痛患者）：

Day 8の時点で、エレヌマブを投与した片頭痛患者のCohortすべてにおいて、プラセボと比較してカプサイシン誘発DBF増加に対し有意な抑制が認められた。DBF（カプサイシン投与後／ベースライン）の最小二乗幾何平均の比（エレヌマブ／プラセボ）（95%CI、P値）は、エレヌマブ21及び140 mg投与でそれぞれ-80.02%（-91.53～-52.87、P=0.001）及び-87.60%（-94.53～-71.88、P<0.001）

であった。また、カプサイシン誘発DBF増加に対する抑制率はエレヌマブ21及び140 mgでそれぞれ86.58%及び94.78%であり、明らかな用量依存性はなかった。Day 57及びDay 85（21及び140 mg）並びにDay 169（140 mg）時点においてもDay 8同様、プラセボに対しエレヌマブの有意な抑制が認められた。その後すべての時点（Day 113［21 mg］及びDay 197［140 mg］）では、プラセボ投与群と比較してエレヌマブ投与群のカプサイシン誘発DBF増加に対する有意な抑制は見られなかった。

エレヌマブ21又は140 mg投与の健康被験者及び片頭痛患者間において、カプサイシン誘発DBF増加に対する作用に有意な差は見られなかった。

免疫原性

エレヌマブ投与後の時点で、5例の被験者に抗エレヌマブ結合抗体が発現した（2例はCohort A1、1例はCohort A2、2例はCohort A4）。Cohort A2の1例は中和抗体も発現していたが、3カ月後の評価では中和抗体陰性になった。抗エレヌマブ結合抗体を発現した被験者において、血清中エレヌマブ濃度に対する影響はほとんどなかった。

安全性

健康被験者32例（エレヌマブ投与群24例、プラセボ投与群8例）及び片頭痛患者16例（エレヌマブ投与群12例、プラセボ投与群4例）に治験薬が1回以上投与された。

Part A（健康被験者）：

全体で27例に有害事象が発現した：エレヌマブ21、70及び140 mg投与で各6例（100.0%）に、（280 mg × 1 + 210 mg × 2）投与で4例（66.7%）に、プラセボ投与群で5例（62.5%）に発現した。投与に関連があると判断された有害事象はエレヌマブ投与群で24例中5例（20.8%）に発現した：70 mg投与で6例中2例（33.3%）及び140 mg投与で6例中3例（50.0%）に発現した。プラセボ投与群では投与に関連があると判断された有害事象は発現しなかった。

基本語別での主な有害事象（エレヌマブ投与群で20%以上発現）は、鼻咽頭炎（エレヌマブ投与群24例中7例［29.2%］、プラセボ投与群8例中0例［0.0%］）、上気道感染（エレヌマブ投与群24例中7例［29.2%］、プラセボ投与群8例中1例［12.5%］）、頭痛（エレヌマブ投与群24例中7例［29.2%］、プラセボ投与群8例中1例［12.5%］）及び胃腸炎（エレヌマブ投与群24例中5例［20.8%］、プラセボ投与群8例中1例［12.5%］）であった。

本治験中、死亡に至った有害事象はなかった。エレヌマブ70 mgを投与した1例（16.7%）に多発性関節炎（CTCAEグレード2）が発現した。本事象は重篤な有害事象であり、治験担当医師により投与に関連があると判断され、治験を中止した。

Part B（片頭痛患者）：

全体で16例全例に有害事象が発現した：エレヌマブ21及び140 mg投与で各6例（100.0%）、プラセボ投与群で4例（100.0%）に発現した。投与に関連があると判断された有害事象として、錯感覚がエレヌマブ140 mg投与に1例（16.7%）及びプラセボ投与群に1例（25.0%）発現した。重篤な有害事象がエレヌマブ140 mg投与に1例（16.7%、うつ病［CTCAEグレード2］及び自殺念慮［CTCAEグレード4］）発現したが、これらの事象は治験担当医師により投与に関連はないと判断された。

基本語別での主な有害事象（エレヌマブ投与群で20%以上発現）は、鼻咽頭炎（エレヌマブ投与群12例中6例［50.0%］、プラセボ投与群4例中0例［0.0%］）、白血球尿（エレヌマブ投与群12例中5例［41.7%］、プラセボ投与群4例中0例［0.0%］）、血尿（エレヌマブ投与群12例中3例［25.0%］、プラセボ投与群4例中2例［50.0%］）及び口腔咽頭痛（エレヌマブ投与群12例中3例［25.0%］、プラセボ投与群4例中0例［0.0%］）であった。

エレヌマブ投与群の2例（21及び140 mg）にCTCAEグレード3の有害事象（それぞれ好中球減少症及び抑うつ気分）が発現した。これらの事象は治験担当医師により投与に関連はないと判断された。本治験中、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.1.2.4 結論

健康被験者において3回皮下投与後のエレヌマブ薬物動態は、21～70 mgでは非線形であったが、70～140 mgではほぼ用量比例性を示した。初回から3回目の投与までの蓄積は約1.6倍であった。健康被験者と片頭痛患者との間で薬物動態パラメータに明らかな差は見られなかった。健康被験者と片頭痛患者において観察された非線形の薬物動態と反復皮下投与後の蓄積は、ヒト初回投与試験（20101267試験）でのエレヌマブ単回投与後の薬物動態データから予測されるものであった。

健康被験者及び片頭痛患者の両方において、エレヌマブの投与はプラセボと比較してカプサイシン誘発DBF増加を有意に抑制した。また、エレヌマブ投与はプラセボ投与との比較において、カプサイシン誘発DBF増加に対する抑制について明らかな用量依存的な増加は見られなかった。

試験終了時において、5例が抗エレヌマブ結合抗体を発現し、このうち1例は中和抗体も発現した。抗エレヌマブ結合抗体と有害事象の発現との関連性はなく、血清中エレヌマブ濃度に対する影響はほとんどなかった。

安全性解析の結果はこれまでにエレヌマブを対象に実施した試験と同様であり、新たなリスクが特定されることはなかった。投与に関連があると判断された有害事象はエレヌマブを投与した健康被験者（Part A）で24例中5例に、片頭痛患者（Part B）で12例中1例に発現した。治験担当医師により投与に関連があると判断されたCTCAEグレード2の多発性関節炎の有害事象が、Part Aの1例で報告され、治験薬の投与中止に至った。当該被験者は臨床精密検査の一部として生検のため入院したことから、本事象は重篤な有害事象と判断された。

2.1.3 20120130試験

2.1.3.1 標題

健康な日本人被験者を対象にエレヌマブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第I相無作為化二重盲検プラセボ対照単回投与試験

2.1.3.2 目的及び試験デザイン

本治験は日本人及び白人健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であった。

20120130試験の主要目的は、健康な日本人被験者を対象にエレヌマブを単回皮下投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を評価すること、及び健康な日本人被験者を対象にエレヌマブを単回皮下投与したときの薬物動態を明らかにすることである。副次目的は、健康な白人被験者におけるエレヌマブの安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを明らかにすること、及び、エレヌマブ70 mgを皮下投与したときの、健康な日本人被験者と白人被験者との間の安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを比較することである。

米国内2施設において、健康な日本人被験者及び白人被験者を4つのCohortのうち1つに、エレヌマブ又はプラセボに3：1の比で無作為に割り付けた。Cohort 1、2及び3の各Cohortには日本人被験者8例をそれぞれ組み入れ、エレヌマブ又はプラセボに3：1の比で無作為に割り付けた。それぞれのCohortの被験者に、エレヌマブ21、70又は140 mgを皮下投与した。Cohort 4には白人被験者8例をエレヌマブ又はプラセボに3：1の比で無作為に割り付け、エレヌマブ70 mgを皮下投与した。エレヌマブ21 mgを投与した被験者では64日間、70 mgを投与した被験者では85日間、140 mgを投与した被験者では113日間評価した。安全性、忍容性、免疫原性及び薬物動態を評価した。

2.1.3.3 結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

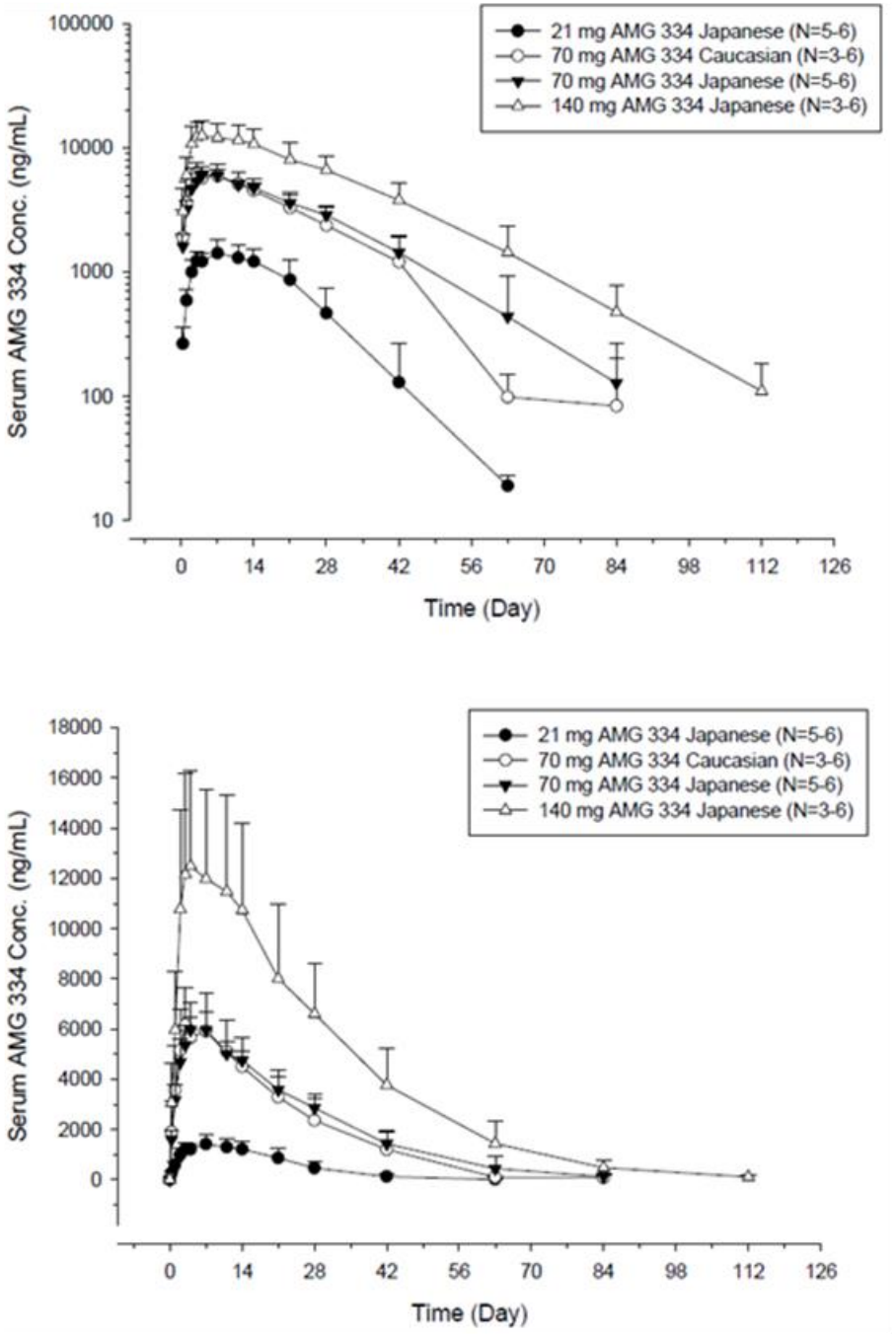
本治験には合計32例（24例がエレヌマブ投与群、8例がプラセボ投与群）がスクリーニング及び組み入れられ、すべての被験者に治験薬が投与され、投与を完了した。全例が男性で、24例（75%）が日系人で、8例（25%）が白人であった。日本人被験者の平均年齢は33.3歳（範囲18~45歳）、白人被験者の平均年齢は32.8歳（範囲21~44歳）であった。26例（81.3%）が試験を完了したが、6例（18.8%）が試験を中止し、評価ができなかった。試験を中止した6例の内訳は、1例はプラセボ投与群、5例はエレヌマブ投与群（3例は日本人被験者で、このうち1例は21 mg投与群、2例は140 mg投与群であった。2例は白人被験者で、70 mg投与群）であった。

薬物動態

皮下投与後の各Cohortの平均（SD）血清中エレヌマブ濃度-時間推移を片対数目盛と普通目盛で（図 4）に示した。健康な日本人被験者にエレヌマブ21、70及び140 mgを皮下投与したとき、C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}により評価したエレヌマブの曝露量は21~70 mgの範囲では用量比以上に増加した；3.3倍の用量の増加に対し、C_{max}は4.3倍、AUC_{last}は5.3倍及びAUC_{inf}は5.2倍の増加であっ

た。70~140 mgの範囲ではほぼ用量に比例した増加を示した；2.0倍の用量の増加に対し、C_{max}は2.1倍、AUC_{last}は2.6倍及びAUC_{inf}は2.6倍であった。21~140 mg単回皮下投与後のt_{max}は4.0~7.0日であった（表 9）。

図 4　健康な日本人被験者及び白人被験者における血清中エレヌマブ濃度-時間推移
（上図：片対数目盛、下図：普通目盛、平均+SD）



Conc = concentration; CSR = clinical study report; N = number of subjects.
Source: Modified from Figure 11-1 of Study 20120130.

表 9　健康な日本人被験者及び白人被験者にエレヌマブを皮下投与したときのエレヌマブの薬物動態パラメータ

	PK Parameter Mean (SD)			
Group	AUC_{inf} (day•μg/mL)	AUC_{last} (day•μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (day)
Japanese				
21 mg (N = 6)	34.8 (12.9)	33.6 (10.8)	1.43 (0.38)	7.0 (3.0-12)
70 mg (N = 6)	182 (38)	178 (33)	6.13 (0.56)	5.6 (4.0-7.0)
140 mg (N = 6)	478 (114)[b]	461 (104)[b]	12.6 (3.9)	4.0 (3.0-11)
White				
70 mg (N = 6)	168 (64)[b]	166 (62)[b]	6.14 (1.54)	3.5 (2.1-7.0)

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CSR = clinical study report; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time to C_{max}.

[a] t_{max} is reported as median and range.

[b] AUC_{inf} and AUC_{last} in Japanese 140 mg group and white 70 mg group were calculated based on 5 subjects PK profile.

Source: Modified from Table 11-1 of Study 20120130.

エレヌマブ70 mgを皮下投与したときの日本人被験者と白人被験者の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}）を分散分析により比較した。最小二乗幾何平均比（日本人／白人）の範囲は1.02~1.12で、エレヌマブを70 mg皮下投与したときの日本人被験者と白人被験者の薬物動態は類似していた（表 10）。

表 10　エレヌマブ70 mgを皮下投与した日本人被験者（Cohort 2）と白人被験者（Cohort 4）間の、エレヌマブ薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均

Summary of Comparisons of Least Square Mean Values			
Treatment and Comparison	AUC_{inf} (μg•day/mL) LS Geometric Mean	AUC_{last} (μg•day/mL) LS Geometric Mean	C_{max} (μg/mL) LS Geometric Mean
Japanese 70 mg SC	178.8	176.0	6.1
White 70 mg SC	158.9	157.7	6.0
Ratio of Adjusted LS Geometric Means (90% CI)			
Japanese versus White 70 mg SC	1.12 (0.8, 1.5)	1.12 (0.8, 1.5)	1.02 (0.9, 1.2)

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CSR = clinical study report; LS = least squares; SC = subcutaneous.

Source: Modified from Table 11-2 of Study 20120130.

免疫原性

エレヌマブ140 mgを単回投与した日本人被験者1例において、抗エレヌマブ結合抗体及び中和抗体がDay 85に発現し、治験終了まで持続した。抗体検査結果が陽性時点前後での有害事象の発現はなかった。追跡調査用試料の提供を要請したが拒否された。その他の被験者の抗体検査結果はすべて陰性であった。

中和抗体が陽性であった被験者のエレヌマブ濃度は140 mg投与群の個々の濃度の最低値であった。この被験者のAUC_{inf}値（196 day•μg/mL）は他の5例の平均AUC_{inf}値（478 day•μg/mL、範囲301~585 day•μg/mL）よりかなり低かった。そのため、この被験者の薬物動態パラメータ（AUC_{last}及びAUC_{inf}）は記述統計量から除外した。

安全性

合計12例（37.5%、エレヌマブ投与群9例［37.5%］、プラセボ投与群3例［37.5%］）の被験者に有害事象が発現した。本治験では、死亡、重篤な有害事象、投与又は治験中止に至った有害事象、治験担当医師により投与と関連ありと判断された有害事象は発現しなかった。すべての有害事象はCTCAEグレード1又は2であった。

エレヌマブ投与で発現した主な有害事象はウイルス感染3例（すべて日本人被験者、全体で9%、プラセボ投与0例）、鼻閉及びウイルス性上気道感染各2例（いずれも日本人被験者及び白人被験者各1例、全体で6%、プラセボ投与0例）であった。その他の有害事象はエレヌマブ投与の1例にのみ発現した。プラセボ投与で発現した主な有害事象は上気道感染2例（本事象は全体で9%、エレヌマブ投与1例［日本人被験者］）及び口腔咽頭痛1例（本事象は全体で6%、エレヌマブ投与1例［白人被験者］）で、いずれも日本人被験者であった。

エレヌマブを投与した被験者において臨床検査値に明らかな影響は見られなかった。

安全性の結果の詳細は20120130試験の治験総括報告書に示した。

2.1.3.4 結論

健康な日本人被験者にエレヌマブ21~140 mgを単回皮下投与及び健康な白人被験者にエレヌマブ70 mgを単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

健康な日本人被験者におけるエレヌマブの曝露量（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}）は、21~70 mgの用量範囲で用量比以上に増加し、70~140 mgの用量範囲ではほぼ用量に比例した増加を示した。エレヌマブ70 mgにおける薬物動態は健康な日本人被験者及び白人被験者で類似していた。エレヌマブ140 mgを投与した1例において抗エレヌマブ中和抗体が発現し、血清中エレヌマブ濃度の低下と関連していた。

2.2 内因性要因に関する試験

エレヌマブの臨床薬理プログラムの一環として、内因性要因の検討を目的とする試験は実施しなかったが、20120130試験（第2.1.3項）では、健康な日本人被験者と白人被験者を対象に安全性、忍容性及び薬物動態を比較した。健康被験者と片頭痛患者との比較、EM患者とCM患者との比較の結果は、第3.2項に示した。

2.3 外因性要因に関する試験

2.3.1 20140255試験

2.3.1.1 標題

健康被験者を対象にスマトリプタン（Imitrex™）皮下注併用時のエレヌマブの血圧に対する影響を評価する第I相無作為化並行群間二重盲検プラセボ対照単回投与試験

2.3.1.2 目的及び試験デザイン

本治験は、健康被験者を対象とした無作為化、非盲検、並行群間、二重盲検、プラセボ対照単回投与試験である。

主要目的は、健康被験者におけるスマトリプタン単独皮下投与とエレヌマブ単回静脈内投与及びスマトリプタン皮下投与を併用したときの安静時血圧に対する影響を検討することであった。副次目的は、健康被験者にエレヌマブ単回静脈内投与及びスマトリプタン皮下投与を併用したときの安全性、忍容性及び免疫原性について評価すること、エレヌマブ単独静脈内投与したときの安静時血圧に対する作用を検討すること、及びエレヌマブ静脈内投与と併用したときのスマトリプタン皮下投与の薬物動態を評価することであった。また、探索的目的はエレヌマブ単回静脈内投与したときの血清中エレヌマブ濃度を評価することであった。

本治験は2つのGroupから構成される1-wayクロスオーバーデザインであった。治験の適格基準に合致した約30例の被験者を2つのGroupに無作為に割り付けた。両GroupのPart 1として、Day 1にプラセボを静脈内投与し、Day 2にスマトリプタンを合計12 mg（6 mgを1時間以上あけて2回）皮下投与した。2回目のスマトリプタン投与後直ちに血圧、心拍数及び心電図（ECG）を測定した。2日間の休薬期間の後、Part 2として、Day 4にGroup Aではプラセボを、Group Bではエレヌマブ140 mgをそれぞれ静脈内投与した。Day 5にはGroup A及びBにスマトリプタンを合計12 mg（6 mgを1時間以上あけて2回）皮下投与した。2回目のスマトリプタン投与後直ちに血圧、心拍数及びECGを測定した。有害事象について被験者を定期的に89日間評価した。

2.3.1.3 結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

合計34例の被験者が組み入れられ、Group A又はGroup Bに無作為に割り付けられた。34例全例に治験薬が投与され、30例が投与及び治験を完了した。4例（11.8%）は治験依頼者の決定により治験を中止した。

組み入れられた34例の被験者は、24例が男性であり、10例が女性であった。33例が白人、1例が黒人であった。本治験における被験者の平均年齢（SD）は28.5（9.6）歳、範囲は19～53歳であった。体重の範囲は53.6～111.2 kgであった。

薬物動態

血漿中スマトリプタン：

Group Aの健康被験者に1時間以上あけてスマトリプタン6 mgを2回皮下投与したときのPart 1とPart 2との間のC_{max}、AUC_{6hr}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均比とその90% CIは、それぞれ1.17（1.03、1.33）、1.04（0.99、1.09）及び1.02（0.98、1.07）であった（表 11）。t_{max}の中央値は0.17～0.27時間であった。全体的にAUC_{6hr}及びAUC_{inf}はPart 1とPart 2で類似していた。

さらに、薬物動態パラメータを、スマトリプタン単独投与した被験者（Group A及びBの両方の被験者）とGroup BのPart 2でスマトリプタン及びエレヌマブを併用投与した被験者とで比較した。2つのGroupのC_{max}、AUC_{6hr}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均比とその90% CIは、それぞれ0.95（0.82、1.09）、0.98（0.93、1.03）及び1.00（0.96、1.05）であった（表 12）。同様の結果がGroup Bの被験者だけで比較したときに得られた。Part 1でスマトリプタンを投与したときのt_{max}の中央値は0.17時間、Part 2でスマトリプタンとエレヌマブを併用したときのt_{max}の中央値は0.25時間であった。全体的に、2つのGroupでC_{max}、AUC_{6hr}及びAUC_{inf}は類似していた。

血清中エレヌマブ：

Group BのPart 2で健康被験者にエレヌマブ140 mgを単回静脈内投与したときの投与25時間後のエレヌマブ濃度（C_{25hr}）の平均値（SD）は、31.7（4.63）μg/mLであった（表 13）。

表 11　Group Aにおけるスマトリプタン12 mgを単独皮下投与したときのスマトリプタンの薬物動態パラメータの解析結果の要約

Parameter (Unit)	Statistic	Group A, Part 2 Sumatriptan (Test) (N = 10)	Group A, Part 1 Sumatriptan (Reference) (N = 12)
C_{max} (ng/mL)	n	10	9
	LS mean[a]	86.05	73.37
	Ratio (Test/Reference)[b]	1.17	
	90% CI of Ratio[b]	1.03, 1.33	
AUC_{6hr} (hr•ng/mL)	n	10	9
	LS mean[a]	133.66	128.72
	Ratio (Test/Reference)[b]	1.04	
	90% CI of Ratio[b]	0.99, 1.09	
AUC_{inf} (hr•ng/mL)	n	10	9
	LS mean[a]	144.61	141.50
	Ratio (Test/Reference)[b]	1.02	
	90% CI of Ratio[b]	0.98, 1.07	

AUC_{6hr} = area under the concentration-time curve from time 0 to 6 hours post dose; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; LS = least squares; N = number of subjects; n = number of subjects in subset; SC = subcutaneous.

[a] least squares geometric mean from the SAS PROC MIXED procedure.

[b] the ratio and CI are based on natural log scale data converted back to the original scale.

Note: Subjects receiving sumatriptan are from Group A only.

Source: Table 11-3 of Study 20140255.

表 12　スマトリプタン12 mgを単独皮下投与したときとスマトリプタン12 mgの皮下投与及びエレヌマブ140 mgの静脈内投与を併用したときのスマトリプタンの薬物動態パラメータの解析結果の要約

Parameter (Unit)	Statistic	AMG 334 + Sumatriptan (Test) (N = 20)	Sumatriptan (Reference) (N = 34)
C_{max} (ng/mL)	n	20	30
	LS mean[a]	79.00	83.50
	Ratio (Test/Reference)[b]	0.95	
	90% CI of Ratio[b]	0.82, 1.09	
AUC_{6hr} (hr•ng/mL)	n	20	30
	LS mean[a]	130.59	133.33
	Ratio (Test/Reference)[b]	0.98	
	90% CI of Ratio[b]	0.93, 1.03	
AUC_{inf} (hr•ng/mL)	n	20	30
	LS mean[a]	144.81	144.32
	Ratio (Test/Reference)[b]	1.00	
	90% CI of Ratio[b]	0.96, 1.05	

AUC_{6hr} = area under the concentration-time curve from time 0 to 6 hours post dose; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; LS = least squares; N = number of subjects; n = number of subjects in subset; SC = subcutaneous.

[a] least squares geometric mean from the SAS PROC MIXED procedure.

[b] the ratio and CI are based on natural log scale data converted back to the original scale.

Note: Subjects receiving sumatriptan are from Group A and Group B, they are not mutually exclusive.

Source: Table 11-4 of Study 20140255.

表 13　健康被験者にエレヌマブ140 mgの単回静脈内投与及びスマトリプタン12 mgの皮下投与を併用したときのエレヌマブ投与25時間後の血清中エレヌマブ濃度

Statistic	Group B, Part 2: 12 mg Sumatriptan + 140 mg AMG 334 C_{25hr} (µg/mL)
N	20
Mean	31.7
SD	4.63
Minimum	22.8
Median	32.4
Maximum	42.8
%CV	14.6

C_{25hr} = concentration at 25 hours post dose; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; N = number of subjects; SC = subcutaneous.

Source: Table 11-2 of Study 20140255.

血圧への作用

処置及び時期を固定効果、被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルに基づいた解析により、平均動脈圧、収縮期血圧及び拡張期血圧の時間加重平均にスマトリプタン単独投与被験者とスマトリプタン及びエレヌマブ併用投与被験者との間で差は見られなかった（処置差の90% CIの上限が5 mmHg未満）。本治験では、レトロスペクティブに1.5、2.0及び3.0 mmHgの差を検出するために、それぞれ76%、93%及び99%超の検出力を持っていた。また、安静時血圧に対して顕著な差は見られなかった。

免疫原性

治験の最終来院時に、抗エレヌマブ結合抗体が1例に観察された。*In vitro*で中和抗体の活性が観察されたが、3カ月後の評価では中和抗体は陰性であった。

安全性

Part 1：

Group A（プラセボ+スマトリプタン）では91.7%の被験者に、Group B（プラセボ+スマトリプタン）では86.4%の被験者に、それぞれ有害事象が発現した。全体で、治験薬の投与中止に至った有害事象は4例（Group A：2例［16.7%］、Group B：2例［9.1%］）に発現した。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。治験担当医師により投与に関連があると判断された有害事象も発現しなかった。グレード2以上の有害事象はGroup Aで1例（8.3%）発現したが、Group Bでは発現しなかった。

Part 2：

Group A（プラセボ+スマトリプタン）では75.0%の被験者に、Group B（エレヌマブ+スマトリプタン）では77.3%の被験者に、それぞれ有害事象が発現した。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象も発現しなかった。グレード2以上の有害事象はGroup Aでは発現しなかったが、Group Bでは3例（13.6%）に発現した。

安全性の結果の詳細は、20140255試験の治験総括報告書に示した。

2.3.1.4　結論

スマトリプタン皮下投与及びエレヌマブ140 mg静脈内投与の併用は、スマトリプタンの薬物動態に影響を与えなかった。有害事象はGroup（Group A［プラセボ+スマトリプタン］及びGroup B［エレヌマブ+スマトリプタン］）間で類似していた。スマトリプタン単独投与とスマトリプタン及びエレヌマブの併用投与との間で、平均動脈血圧、収縮期血圧、拡張期血圧及び安静時血圧に対し臨床的に意味のある差は見られなかった。

2.3.2　20150334試験

2.3.2.1　標題

健康女性被験者を対象にエレヌマブと経口避妊薬との薬物相互作用を検討する多施設共同非盲検薬物動態試験

2.3.2.2　目的及び試験デザイン

本治験は健康女性被験者を対象とした、エレヌマブとEE／norgestimate配合経口避妊薬（OC）との薬物相互作用を検討する多施設共同、非盲検薬物動態試験である。

臨床の現場では、エレヌマブを投与される患者のかなりの割合が妊娠可能な女性であることが予測される。エレヌマブとOCとの薬物動態学的薬物相互作用があると想定する科学的根拠はないものの、そう認識している医師は多くないと考えられる。従って、本治験の主要目的は、健康女性被験

者において、EE及びnorgestimate代謝物（NGMN及びNG）の薬物動態（AUC及びC_{max}）に及ぼすエレヌマブの作用を明らかにすることであった。副次目的は、血漿中EE、NGMN及びNGのその他の薬物動態パラメータを評価すること、及びEE／norgestimate配合OCと併用投与したときのエレヌマブ単回投与の安全性及び忍容性を評価することであった。また、探索的目的は、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、プロゲステロン及びエレヌマブの血清中濃度を評価することであった。

2.3.2.3 結果

被験者の内訳及びベースラインの特性

本治験には41例を組み入れ、24例（58.5%）に治験薬を投与した。組み入れた41例のうち、24例（58.5%）が治験薬の投与を完了し、21例（51.2%）が治験を完了した。20例（48.8%）が治験を中止し、その内訳は同意撤回10例、治験依頼者の決定7例及び追跡不能3例であった。治験薬が投与された24例の内訳は、アジア人10例（41.7%）、白人7例（29.2%）、黒人6例（25.0%）及びハワイ諸島又は太平洋諸島先住民1例（4.2%）であった。本治験の被験者の平均年齢（SD）は33.4（6.9）歳であり、年齢の範囲は21～45歳であった。体重の範囲は49.1～81.7 kgであった。

薬物動態

エレヌマブとの併用あり／なしによるEE、NGMN及びNGのC_{max}及びAUC_{tau}の記述統計量を表 14に示した。EE／norgestimate配合OC単独投与とEE／norgestimate配合OC及びエレヌマブの併用投与の最小二乗幾何平均の比及びその90% CIは、EE、NGMN及びNGのC_{max}で、それぞれ1.04（0.88、1.22）、1.05（0.90、1.23）及び1.06（0.97、1.16）であった。また、EE、NGMN及びNGのAUC_{tau}で、それぞれ1.02（0.91、1.14）、1.02（0.94、1.12）及び1.03（0.96、1.10）であった。これらの結果は、エレヌマブがEE／norgestimateの薬物動態に影響を与えないことを示している。

エレヌマブとEE／norgestimate配合OCの併用投与時（Cycle 3のDay 21）に血漿中EE、NGMN及びNG濃度を評価したとき、同一時点の各被験者の血清中エレヌマブ濃度範囲は3650～16300 ng/mLであった。

表 14　EE 0.035 mg及びnorgestimate 0.250 mgを1日1回単独経口投与又は
エレヌマブと併用投与したときのEE、NGMN及びNGの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

	Ethinyl Estradiol/Norgestimate Alone				Ethinyl Estradiol/Noregestimate with AMG 334			
Summary Statistic	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{tau} (hr•pg/mL)	C_{24}[a] (pg/mL)	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{tau} (hr•pg/mL)	C_{24}[a] (pg/mL)
Ethinyl Estradiol（EE）								
N	25	25	25	24	22	22	22	22
Mean	NR	132	1010	20	NR	143	1060	21
SD	NR	46.3	367	11.1	NR	64.5	508	17
Min	1.0	60.8	346	3.53	1.0	30.6	425	6.14
Median	1.0	130	975	16.4	1.0	136	953	16
Max	2.0	256	2310	54.0	1.8	280	2660	83.4
CV%	NR	35.2	36.2	55.3	NR	45.1	47.9	80.9
Norelgestromin（NGMN）								
N	25	25	25	24	22	22	22	22
Mean	NR	1800	16800	407	NR	1870	16900	408
SD	NR	641	5120	156	NR	553	4200	122
Min	0.50	560	9520	147	0.50	706	10600	152
Median	1.0	1660	15300	376	1.0	1860	16100	415
Max	4.0	3900	33400	8200	4.0	2850	27100	693
CV%	NR	35.6	30.5	38.3	NR	29.6	24.8	30.0
Norgestrel（NG）								
N	25	25	25	24	22	22	22	22
Mean	NR	2690	50700	1850	NR	2860	52400	1910
SD	NR	887	17400	593	NR	927	17400	720
Min	0.50	774	11500	498	1.0	1050	15100	576
Median	1.5	2740	54400	1920	1.5	2780	55100	1980
Max	6.0	4050	76600	2730	6.0	4680	85900	3270
CV%	NR	33.0	34.3	32.0	NR	32.5	33.2	37.8

AUC_{tau} = area under the concentration-time curve during the dosing interval; C_{24} = concentration at 24 hours post dose; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; NR = not reported; QD = daily; t_{max} = time of maximum observed concentration.

[a] One 24-hour sample was collected after the following dose and was therefore excluded.

Source: Table 11-2 in Study 20150334.

薬力学

血清中LH、FSH又はプロゲステロン濃度は、EE／norgestimate配合単独経口投与及びエレヌマブとの併用投与で同程度であった。

免疫原性

エレヌマブが投与された3例の被験者において抗エレヌマブ結合抗体が発現した（1例はエレヌマブ投与前、2例はエレヌマブ投与後）。抗エレヌマブ結合抗体陽性被験者の血清中エレヌマブ濃度は、Day 66～105の間では抗エレヌマブ結合抗体陰性被験者の濃度範囲内であり、それ以降は抗エレヌマブ結合抗体陰性被験者より低かった。

安全性

17例（70.8%）に有害事象が発現した。グレード3以上の有害事象を発現した被験者はいなかった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は発現しなかった。

主な有害事象（10%以上）は、頭痛（8例、33.3%）、悪心（5例、20.8%）、上気道感染（4例、16.7%）及び疲労（3例、12.5%）であった。

エレヌマブ投与後、治験担当医師により治験薬と関連があると判断された有害事象は2例（8.3%）に発現し、その内訳（基本語）は、注射部位反応1例（4.2%）、悪心及び嘔吐1例（4.2%）であった。投与に関連があると判断された有害事象でグレード2以上の事象は認められなかった。

2.3.2.4　結論

エレヌマブは、配合OCの有効成分（EE及びnorgestimate）の薬物動態に影響を与えなかった。

安全性の結果は、既に実施したエレヌマブ投与の試験結果と同じであり、新たなリスクとなるものはなかった。また、本治験では重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

エレヌマブ投与後、2例（8.3%）に抗エレヌマブ結合抗体が発現した（2例ともDay 150［試験終了時］に抗エレヌマブ結合抗体が陽性となった）。そのうち1例（4.2%）は試験終了時に抗エレヌマブ中和抗体も陽性であったが、3カ月後の評価時は陰性であった。抗エレヌマブ結合抗体による免疫障害に関連した有害事象の発現は見られず、血清中エレヌマブ濃度にもほとんど影響を及ぼさなかった。

2.4　薬物動態及び薬力学データに寄与した他の試験

他のカテゴリーの治験（生物薬剤学、有効性及び安全性試験）である臨床試験9試験からも補足的な臨床薬理データが得られた（表 1）。これらの試験のデザインの特徴及び主な結果を表 30及び表31に示す。

生物薬剤学試験（20140477試験）に関する簡潔な説明はモジュール2.7.1に示す。

片頭痛患者を対象とした治験（20120309、20170609、20120178、20120295、20120296、20120297及び20130255試験）について、薬物動態及び薬力学の結果を含めた簡潔な説明を以下に記載する。また、より詳細な試験概要を主な有効性の結果と共にモジュール2.7.3に示す。

2.4.1　20120309試験

20120309試験は、日本人のEM患者を対象とした第II相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、月間片頭痛日数のベースラインからの変化を主要評価項目として、エレヌマブとプラセボを比較し評価した。副次評価項目は、月間片頭痛日数のベースラインからの減少率が50%以上を示した被験者の割合及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの減少とし、エレヌマブとプラセボを比較した。

薬物動態

24週間の二重盲検投与期間において、エレヌマブの平均血清中トラフ濃度（C_{min}）は、エレヌマブ28～70 mgの用量範囲では用量比よりもわずかに大きな増加を示した（表 15）。具体的には、定常状態における投与間隔終了時の血清中トラフ濃度（C_{min}）は、エレヌマブの用量が2.5倍の増加

（28～70 mg）に対し、血清中トラフ濃度は3.2～3.7倍増加した。用量範囲70～140 mgでは、エレヌマブの平均血清中トラフ濃度はほぼ用量に比例して増加し、用量が2.0倍の増加（70～140 mg）に対し、血清中トラフ濃度は2.1～2.4倍増加した。Day 8及びDay 64において、初回投与後又は定常状態において最高濃度を示すと予測される時点の血清中エレヌマブ濃度（C_{max}）は、28～140 mgの用量範囲でほぼ用量に比例して増加し、エレヌマブの用量が2.5倍の増加（28～70 mg）時は3.0倍、用量が2.0倍の増加（70～140 mg）時は2.1～2.6倍増加した。

継続投与期間において、52週目から100週目までの平均血清中トラフ濃度は、70 mg投与群で8110～9640 ng/mL、140 mg投与群で19700～20200 ng/mLであった。

表 15　日本人EM患者にエレヌマブ28、70及び140 mgを4週に1回皮下投与したときのエレヌマブの血清中トラフ濃度（ng/mL）の経時的推移（平均［SD］）（二重盲検投与期）

AMG 334 28 mg QM SC						
	Week 1 (Day 8)	Week 4 Pre	Week 8 Pre	Week 9 (Day 64)	Week 12 Pre	Week 24 Pre
N	14	66	66	11	65	64
Mean	2530	1160	1620	4020	2050	2010
SD	598	536	736	1150	1150	1110
Min	1210	67.8	94.1	2460	32.9	4.82
Median	2530	1140	1620	4110	1940	1870
Max	3490	2770	3790	6320	6950	4800
CV%	24	46	45	29	56	56
AMG 334 70 mg QM SC						
	Week 1 (Day 8)	Week 4 Pre	Week 8 Pre	Week 9 (Day 64)	Week 12 Pre	Week 24 Pre
N	35	132	132	29	132	126
Mean	7610	4080	5940	12100	6630	7430
SD	2180	1260	2000	3820	2360	2830
Min	2170	267	901	5220	1740	585
Median	7490	4050	5780	12700	6310	7080
Max	13300	7790	14500	20000	15400	18200
CV%	29	31	34	32	36	38
AMG 334 140 mg QM SC						
	Week 1 (Day 8)	Week 4 Pre	Week 8 Pre	Week 9 (Day 64)	Week 12 Pre	Week 24 Pre
N	17	135	133	17	134	133
Mean	15800	8700	12800	32000	15600	16700
SD	3180	2360	3560	7140	5240	5490
Min	10700	3500	3420	23700	1460	4350
Median	15600	8370	12600	30500	14700	15700
Max	21700	15500	25300	45400	34600	33000
CV%	20	27	28	22	34	33

CV% = coefficient of variation; Pre = predose; QM = once monthly; SC = subcutaneous

Concentrations were reported in units of ng/mL. Data were presented to 3 significant figures for all summary statistics with the exception of CV%, which is presented to 1 decimal place.

Source: [redacted]

2.4.2　20170609試験

20170609試験は、日本人片頭痛被験者を対象とした第III相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、月間片頭痛日数のベースラインからの変化を主要評価項目と

して、エレヌマブとプラセボを比較し評価した。副次評価項目は、月間片頭痛日数のベースラインからの減少率が50%以上を示した被験者の割合及び月間片頭痛発作数のベースラインからの減少とし、エレヌマブとプラセボを比較した。

薬物動態

エレヌマブ70 mgを皮下投与したときの、12週目及び24週目におけるエレヌマブの平均血清中トラフ濃度は6940～8440 ng/mLであった（表 16）。

表 16　日本人片頭痛患者にエレヌマブ70 mgを月1回皮下投与したときのエレヌマブの血清中トラフ濃度の経時的推移（ng/mL）

AMG 334 70 mg QM SC					
	Day 1 Pre	Week 4 Pre	Week 8 Pre	Week 12 Pre	Week 24 Pre
N	127	129	128	128	127
Mean	0.00	4140	6110	6940	8440
SD	0.00	1360	2080	2490	3070
Min	0.00	1130	2130	1840	1930
Median	0.00	4050	5960	7040	8630
Max	0.00	7750	12200	14400	17100
CV%	-	33	34	36	36
Geo. Mean	-	3910	5730	6460	7810

- Not reported

Source: [redacted]

2.4.3　20120178試験

20120178試験は、EM患者を対象とした第II相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、月間片頭痛日数のベースラインからの変化を主要評価項目として、エレヌマブとプラセボを比較し評価した。副次評価項目は、月間片頭痛日数のベースラインからの減少率が50%以上を示した患者の割合及び月間片頭痛発作数のベースラインからの減少とし、エレヌマブとプラセボを比較した。

本試験の目的、方法及び結果の詳細は、20120178試験の治験総括報告書及びモジュール2.7.6に示す。

薬物動態

平均血清中エレヌマブ濃度は、初回投与1週間後（Day 8）及び3回目投与1週間後（Day 64）において、エレヌマブ7～21 mgの用量範囲では用量比より大きな増加を示し、21～70 mgではほぼ用量に比例した増加を示した（表 17）。

1週目（初回投与後7日［Day 8］）において、血清中エレヌマブ濃度は、エレヌマブ7～21 mgの用量範囲で用量比より大きな増加（用量が3倍の増加に対し、血清中濃度は4.5倍の増加）を示したが、用量範囲21～70 mgでほぼ用量に比例した増加（用量が3.3倍の増加に対し、血清中濃度は3.5倍の増加）であった。同様に、9週目（3回目投与後7日［Day 64］）において、用量範囲7～21 mgでは用量が3倍の増加に対し、血清中濃度は8.8倍の増加を示したが、用量範囲21～70 mgでは用量が3.3倍の増加に対し、血清中濃度は3.9倍の増加であった。

4、8及び12週目でのエレヌマブの平均血清中トラフ濃度（C_{min}）は、検討した用量範囲において用量比より大きな増加を示した。具体的には、エレヌマブの用量が3倍の増加（7～21 mg）に対し、血清中エレヌマブ濃度は7.3から18倍増加し、用量が3.3倍の増加（21～70 mg）に対し、血清中エレヌマブ濃度は7.2から8.4倍増加した。血清中トラフ濃度は、エレヌマブ70 mgの用量では4週目から12週目にわたってほぼ一定していたことから、蓄積性はほとんどないことが示唆された。血清中トラフ濃度は、エレヌマブの用量が21 mgでは8週目までに、70 mgでは12週目以降に定常状態に到達した。

表 17　EM患者にエレヌマブ7、21及び70 mgを月1回皮下投与したときの血清中エレヌマブ濃度（ng/mL）の経時的推移（平均［SD］）

Group	Day 1	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 9	Week 12	Week 36	Week 52
AMG 334	1.86	339	188	54.3	43.2	278	47.9	NR	NR
7 mg	(17.6)	(319)	(207)	(251)	(75.6)	(223)	(66.7)		
AMG 334	0.0	1510	1140	398	739	2440	861	NR	NR
21 mg	(0.0)	(587)	(543)	(266)	(482)	(1110)	(635)		
AMG 334	0.172	5330	5500	3330	5450	9540	6170	7010	7030
70 mg	(1.74)	(1850)	(1590)	(1240)	(2440)	(3450)	(2560)	(3520)	(3250)

NR = not reported.
Source: Table 11-1 of Study 20120178.

免疫原性

12週間の二重盲検投与期間に、抗エレヌマブ結合抗体が1回以上発現した被験者の割合は10.4%（33／317例）であり、中和抗体は2.8%（9／317例）であった。継続投与期間（64週以上、非盲検）を含めると、抗エレヌマブ結合抗体が1回以上発現した被験者の割合は13.1%（50／382例）であり、中和抗体は2.4%（9／382例）であった。抗エレヌマブ結合抗体を発現した50例のうち、29例は最終検査時（早くても64週まで）に陰性となり、中和抗体を発現した9例のうち、1例（0.3%）のみが最終検査時（52週後の安全性評価期間、早期終了例）に陽性であった。

エレヌマブの薬物動態データを有する症例のうち、抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった症例は合計47例（12.8%）であった。エレヌマブ7及び21 mg群の8及び12週目の血清中トラフ濃度、70 mg群の12、36及び52週目の血清中トラフ濃度について、抗エレヌマブ結合抗体のみ陽性の被験者、抗エレヌマブ結合抗体及び中和抗体共に陽性の被験者及び両抗体共に陰性の被験者を対象に比較した。その結果、両抗体共に陰性の被験者に比べ、少数例ではあるが、結合抗体のみ陽性又は両抗体共に陽性の被験者において、各評価時点の血清中トラフ濃度が低下していた。抗エレヌマブ結合抗体陽性被験者の血清中トラフ濃度の中央値は、陰性被験者と比較し数値としては低いが、陰性被験者の血清中トラフ濃度範囲内であった。中和抗体陽性被験者の血清中トラフ濃度の中央値は、陰性被験者の血清中トラフ濃度範囲より低かった。

全体として、抗エレヌマブ結合抗体及び中和抗体陽性の被験者は少数であり、データの解釈は慎重に行う必要があるが、抗エレヌマブ結合抗体及び中和抗体はエレヌマブの血清中トラフ濃度に影響を及ぼす可能性が考えられた。

2.4.4　20120295及び20130255試験

20120295試験は、CM患者を対象とした第II相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、月間片頭痛日数のベースラインからの変化を主要評価項目として、エレヌマブとプラセボを比較し評価した。被験者をプラセボ、エレヌマブ70又は140 mgに3：2：2の比で無作為に割り付け、プラセボ又はエレヌマブを月1回皮下投与した。また、地域（北米vs北米以外）及びベースライン時の薬物乱用（ありvsなし）を層別因子として無作為割付けした。本試験は12週間の二重盲検投与期間及び12週間の安全性評価期間で構成した。

20120295試験の12週間を完了した被験者は、非盲検継続投与試験（20130255試験）への移行可能とし、20130255試験では、薬物動態用サブスタディ（任意）及び新規に患者報告のアウトカムを評価するサブスタディ（任意）を含めた。

20130255試験は20120295試験の非盲検継続投与試験であった。20130255試験に参加した被験者の部分集団は、プレフィルドシリンジを2本又はAI/Penを2本のいずれかを使用してエレヌマブの総量（140 mg）を自己投与可能か評価することを目的としたサブスタディ（任意）に参加した。自己投与時のプレフィルドシリンジ又はAI/Penの安全性及び忍容性も評価した。

これらの試験の目的、方法及び結果の詳細は、20120295及び20130255試験の治験総括報告書及びモジュール2.7.3に示す。臨床薬理の結果を以下に記載する。

2.4.4.1　20120295試験

薬物動態

エレヌマブ140 mg月1回皮下投与したときの平均血清中エレヌマブ濃度は、いずれの採血時点（Day 8、2週、4週、8週、9週又は12週）においても、エレヌマブ70 mgを月1回皮下投与したときと比較し2.0～2.4倍高かった。抗エレヌマブ結合抗体陽性被験者の平均血清中エレヌマブ濃度は、陰性被験者の62～109%の範囲であった（表 18）。

表 18　CM患者にエレヌマブ70又は140 mgを月1回皮下投与したときの血清中エレヌマブ濃度（ng/mL）の記述統計量

AMG 334 70 mg QM SC						
	Week 1 (Day 8)	Week 2	Week 4	Week 8	Week 9 (Day 64)	Week 12
N	37	173	166	169	22	174
Mean	6200	5470	3500	5360	12200	6180
SD	2620	1990	1520	2260	4700	2860
Min	520	9.54	6.88	444	5130	0.00
Median	6070	5400	3360	5040	11700	5830
Max	10900	9860	6870	11700	22300	13400
%CV	42.2	36.3	43.4	42.1	38.5	46.3
AMG 334 140 mg QM SC						
	Week 1 (Day 8)	Week 2	Week 4	Week 8	Week 9 (Day 64)	Week 12
N	37	162	173	167	23	176
Mean	14000	11700	8100	12500	24500	14900
SD	5920	4400	3490	5210	10100	6450
Min	2760	2520	1170	902	11400	1420
Median	13400	11400	7730	11700	23400	14400
Max	28200	27500	21400	26300	43500	37200
%CV	42.4	37.6	43.1	41.8	41.1	43.2

CV = coefficient of variation; QM = monthly (every 4 weeks); SC = subcutaneously.

Note: A small number of samples had low but quantifiable AMG 334 concentrations at day 1 before dosing, likely due to noise near the lower level of quantitation of the enzyme-linked immunosorbent assay method.

Note: Day 1 samples were collected before administration of the first dose of AMG 334.

Note: Concentrations are reported in units of ng/mL.　Data are presented to 3 significant figures for all summary statistics with the exception of %CV, which is presented to 1 decimal place.

Source: Table 11-1 of Study 20120295.

免疫原性

エレヌマブ投与群では、エレヌマブ初回投与前に抗エレヌマブ結合抗体は検出されなかった。エレヌマブ初回投与後に抗エレヌマブ結合抗体を発現した被験者は14例（3.7%）（エレヌマブ70 mg群11例［5.8%］、140 mg群3例［1.6%］）であった。12週間の試験期間中、エレヌマブに対する中和抗体陽性例は認められなかった。

2.4.4.2　20130255試験

免疫原性

データカットオフ日（2016年9月1日）まで、非盲検下でのエレヌマブ投与例のうち、抗エレヌマブ結合抗体を発現した被験者の割合は5.5%（31／565例）であり、エレヌマブ70 mg群7.1%（24／339例）、140 mg群2.6%（2／76例）及び70／140 mg群3.3%（5／150例）であった。抗エレヌマブ結合抗体陽性31例のうち、15例（エレヌマブ70 mg群13例、140 mg群及び70／140 mg群各1例）は最終評価時点で陰性であった。

中和抗体は0.5%（3／565例）に認められた。中和抗体陽性3例のうち、2例は最終評価時点で陰性であった。他の1例は、12週の安全性評価の来院時に抗エレヌマブ中和抗体が陽性であったが、治験実施計画書の抗体検査手順に基づいた中和抗体の追跡調査への参加を辞退した。また、被験者の

2.2%（12／553例）は、非盲検下でのエレヌマブ投与以前に抗エレヌマブ結合抗体陽性であった（エレヌマブ70 mg群2.5%［9／353例］、140 mg群4.7%［3／64例］）。

2.4.5　20120296試験

20120296試験は、EM患者を対象とした第III相、多施設共同、無作為化、層別、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、エレヌマブの有効性及び安全性を評価した。被験者をプラセボ、エレヌマブ70又は140 mgに1：1：1の比で無作為に割り付け、プラセボ又はエレヌマブを月1回皮下投与した。また、地域（北米vs北米以外）及び片頭痛予防薬による治療歴（a：現在も片頭痛予防薬を服用、b：以前に片頭痛予防薬を服用、c：片頭痛予防薬の治療歴なし）を層別因子として無作為割付けした。本試験は24週間の二重盲検投与期間、28週間の実薬投与期間（エレヌマブ70又は140 mgを月1回皮下投与のいずれかに再度無作為に割り付ける）及び12週間の安全性評価期間で構成した。被験者は、薬物動態用サブスタディに任意で参加することができるとした。

本試験の目的、方法及び結果の詳細は、20120296試験の治験総括報告書及びモジュール2.7.3に示す。臨床薬理の結果を以下に記載する。

薬物動態

エレヌマブ140 mgを月1回皮下投与したときの平均血清中エレヌマブ濃度は、いずれの採血時点（Day 8、4週、12週、13週、16週又は24週）においても、エレヌマブ70 mgを月1回皮下投与したときと比較し2.2～2.5倍高い結果であった（表 19）。

表 19　EM患者にエレヌマブ70又は140 mgを月1回皮下投与したときの血清中エレヌマブ濃度（ng/mL）の記述統計量

AMG 334 70 mg QM SC						
	Week 1 (Day 8)	Week 4 Pre	Week 12 Pre	Week 13 (Day 91)	Week 16 Pre	Week 24 Pre
N	80	295	284	59	258	276
Mean	4500	2820	4860	7660	5140	5700
SD	1970	1290	2570	4220	2780	3120
Min	712	149	0.00	581	0.00	1.68
Median	4310	2710	4840	7480	4830	5620
Max	9920	7440	15500	19600	14600	16100
%CV	43.8	45.9	52.9	55.1	54.1	54.8
AMG 334 140 mg QM SC						
	Week 1 (Day 8)	Week 4 Pre	Week 12 Pre	Week 13 (Day 91)	Week 16 Pre	Week 24 Pre
N	68	298	283	48	266	288
Mean	9840	6400	11400	19200	11800	12800
SD	3590	2740	5480	7830	5860	6530
Min	3180	0.00	0.00	6060	0.00	0.00
Median	9360	6480	11000	18100	11300	12100
Max	22100	14100	29700	35300	41000	36500
%CV	36.4	42.8	47.9	40.9	49.5	51.2

CV = coefficient of variation; Pre = predose, QM = monthly (every 4 weeks); SC = subcutaneously; SD = standard deviation.

Note: Concentrations are reported in units of ng/mL.　Data are presented to 3 significant figures for all summary statistics with the exception of %CV, which is presented to 1 decimal place.

Source: Table 11-1 of Study 20120296.

免疫原性

24週間の二重盲検投与期間において、抗エレヌマブ結合抗体を発現した被験者の割合は5.6%（35／628例）であり、エレヌマブ70 mg群8.0%（25／311例）及び140 mg群3.2%（10／317例）であった。このうち、1例（0.2%、エレヌマブ70 mg群）に中和抗体が発現した。データカットオフ日（2016年9月5日）までに、実薬投与期間を含めると、抗エレヌマブ結合抗体が発現した症例は4.9%（41／844例）であり、一過性の中和抗体が1例（0.1%）に発現した。結合抗体を発現した41例のうち、10例は最終検査時点で陰性であった。

2.4.6　20120297試験

20120297試験は、EM患者を対象とした第III相、多施設共同、無作為化、層別、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、エレヌマブの有効性及び安全性を評価した。被験者をプラセボ又はエレヌマブ70 mgに1：1の比で無作為に割り付け、プラセボ又はエレヌマブを月1回皮下投与した。また、地域（北米vs北米以外）及び片頭痛予防薬による治療歴（a：現在も片頭痛予防薬を服用、b：以前に片頭痛予防薬を服用、c：片頭痛予防薬の治療歴なし）を層別因子として無作為割付けした。本試験は12週間の二重盲検投与期間、28週間の非盲検投与期間及び8週間の安全性評価期間で構成した。

本試験の目的、方法及び結果の詳細は、20120297試験の治験総括報告書及びモジュール2.7.3に示す。臨床薬理の結果を以下に記載する。

薬物動態

エレヌマブ70 mg群（二重盲検投与期間から70 mg群に割付けられた被験者）では、投与4回目（12週目）に薬物動態が定常状態に達し、12週目における血清中エレヌマブ濃度の平均（SD）は5580（2930）ng/mLであった。1～12週目（二重盲検投与期間）はプラセボ、及び12～40週目（非盲検投与期間）はエレヌマブ70 mgを投与した群では、24週目までに定常状態に達し、24週目の平均血清中エレヌマブ濃度（SD）は5020（2850）ng/mLであった（表 20）。

表 20　EM患者にエレヌマブ70 mgを月1回皮下投与したときの血清中エレヌマブ濃度（ng/mL）の記述統計量

Statistic	Week 4	Week 12	Week 16	Week 24	Week 40
Subjects Receiving Placebo (Weeks 1-12) then AMG 334 70 mg (Weeks 12-40)					
N	-	246	232	161	54
Mean	-	32.7	2960	5020	4680
SD	-	488	1550	2850	3400
Minimum	-	0.00	13.3	45.9	0.00
Median	-	0.00	2840	4980	4930
Maximum	-	7650	8920	15800	18500
%CV	-	1492.6	52.5	56.6	72.7
Subjects Receiving AMG 334 70 mg (Weeks 1-40)					
N	259	263	227	165	54
Mean	3050	5580	5870	5790	6040
SD	1530	2930	3130	3230	3750
Minimum	0.00	0.00	0.00	0.00	6.84
Median	2880	5320	5490	5540	5430
Maximum	8100	15200	15600	18800	18000
%CV	50.0	52.5	53.3	55.8	62.1

CV = coefficient of variation; N = number of subjects.
Source: Table 11-1 of Study 20120297.

免疫原性

12週間の二重盲検投与期間において、エレヌマブ70 mg群で4.3%（12例）に抗エレヌマブ結合抗体が発現した。このうち、エレヌマブ投与後4週目に抗エレヌマブ中和抗体が1例（0.4%）に発現したが、その後の各評価時点での中和抗体検査は陰性であった。

初回解析時に利用可能な非盲検投与期間のデータを含めた場合、全期間を通して、抗エレヌマブ結合抗体は34例（6.5%）、及び抗エレヌマブ中和抗体は2例（0.4%）に発現した。結合抗体を発現した34例のうち、6例は最終検査時点で陰性であった。また中和抗体を発現した2例のうち、1例は二重盲検投与期間の4週目のみ発現（上述）し、もう1例は最終検査時点で陽性であった。

さらに、ベースライン時に抗エレヌマブ結合抗体が認められた被験者は2例であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

以下の各項に示す考察により、エレヌマブの薬物動態及び薬力学の特性の概要を示す：本申請における用法・用量の設定（第3.1項）、疾患の状態の影響（第3.2項）、トリプタンによる併用療法（第3.3項）、経口避妊薬の併用投与（第3.4項）、肝機能障害の影響（第3.5項）、腎機能障害の影響（第3.6項）、エレヌマブの薬物動態及び薬力学プロファイルに対する人口統計学的共変量の影響（第3.7項）、母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析の結果（第3.8項）、並びに日本人における薬物動態（第3.9項）。

3.1 用法・用量設定のための薬物動態及び薬力学の考察

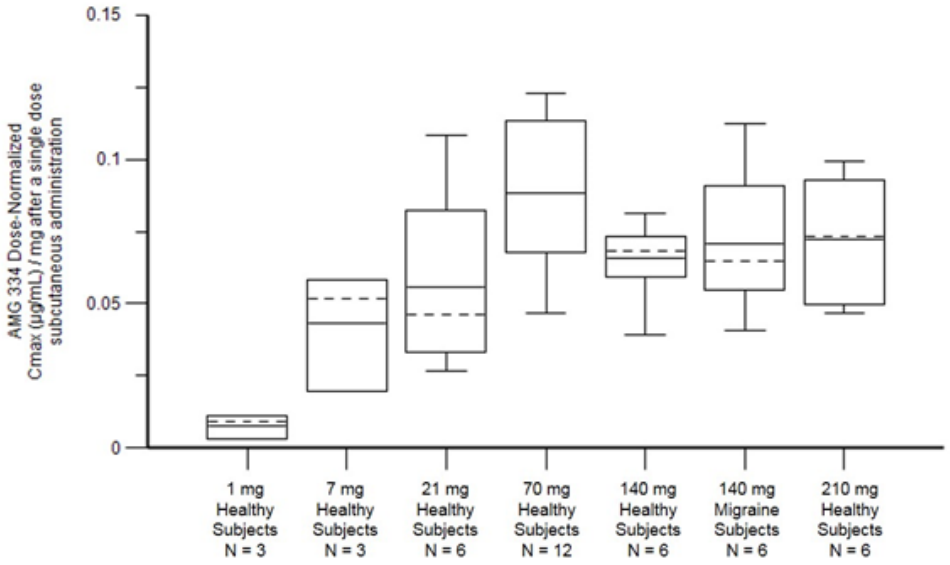
3.1.1 単回投与後の薬物動態

20101267及び20120130試験では、健康被験者及び片頭痛患者を対象にエレヌマブを単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの薬物動態プロファイルを評価した（それぞれ第2.1.1項及び第2.1.3項）。20101267試験では、健康被験者を対象にエレヌマブ1、7、21、70、140及び210 mgを単回皮下投与及びエレヌマブ140 mgを単回静脈内投与し、片頭痛患者を対象にエレヌマブ140 mgを単回皮下投与した。20120130試験では、健康な日本人被験者を対象にエレヌマブ21、70及び140 mgを単回皮下投与し、健康な白人被験者を対象にエレヌマブ70 mgを単回皮下投与した。

薬物動態パラメータは、健康被験者と片頭痛患者との間、及び健康な日本人被験者と白人被験者との間で類似していた。

全体として、C_{max}は皮下投与後1週間以内に観察された。エレヌマブの静脈内投与に対する皮下投与の曝露比は、140 mgの単回皮下投与後で約54%であった（月1回反復皮下投与後で約82%、第3.8項を参照）。単回皮下投与後のエレヌマブの薬物動態は、幅広い用量にわたり非線形性を示した：エレヌマブの曝露量は1～70 mgの用量範囲で用量比以上に増加し、70～210 mgの用量範囲ではほぼ用量に比例した増加を示した。これら2試験（20120130及び20101267試験）から得られた用量補正したC_{max}及びAUC_{inf}をそれぞれ図 5及び図 6に示す。

図 5　健康被験者及び片頭痛患者における用量補正C_{max}（用量別）
（20101267及び20120130試験）

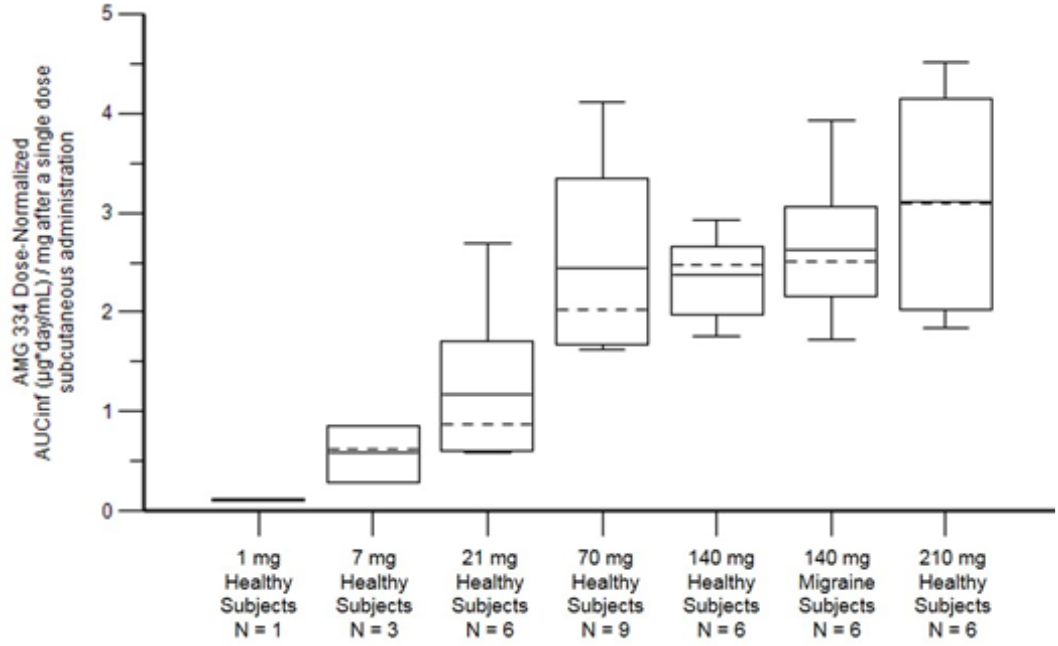


C_{max} = maximum observed concentration.

Note: Boxes show mean (solid lines), median (dashed lines), and 25th (bottom) and 75th (top) percentiles. Whiskers represent the lowest and highest values within 1.5 times the respective interquartile range; data values that do not fall within 1.5 times the respective interquartile range are plotted as outliers.

Source: [redacted]

図 6　健康被験者及び片頭痛患者における用量補正AUC_{inf}（用量別）
（20101267及び20120130試験）



AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity.

Note: Boxes show mean (solid lines), median (dashed lines), and 25th (bottom) and 75th (top) percentiles. Whiskers represent the lowest and highest values within 1.5 times the respective interquartile range; data values that do not fall within 1.5 times the respective interquartile range are plotted as outliers.

Source: [redacted]

これらの結果はエレヌマブの2つの消失機序と一致する：1つは血清中濃度が低いときは支配的であるが、血清中エレヌマブ濃度が高くなると飽和する機序であり、もう1つは非飽和性で、高血清中エレヌマブ濃度でのエレヌマブの消失速度を決定する機序である。前者の飽和性の消失機序は、標的を介した薬物消失と関連していると考えられる（すなわち、エレヌマブはCGRP受容体に結合し、エレヌマブ－CGRP受容体複合体として消失する）。この「標的介在性薬物消失」は同様に、幾つかの細胞表面受容体を標的としたモノクローナル抗体で報告されている（Gibiansky et al, 2012、Sutjandra et al, 2011、Hayashi et al, 2006、Ng et al, 2006、Ng et al, 2005）。

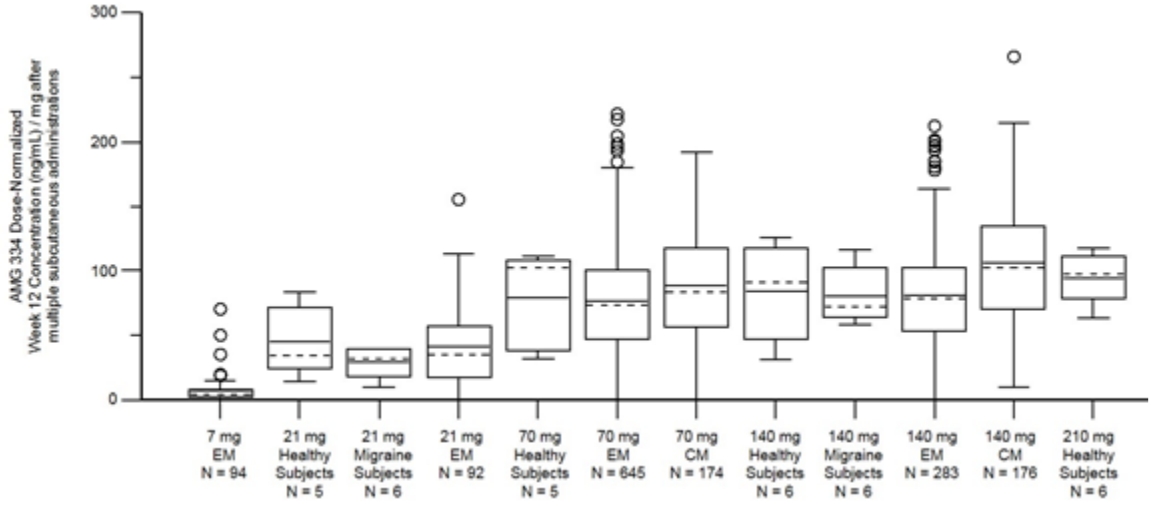
エレヌマブの非飽和性の消失機序は、全身の細胞内での非特異的異化作用の可能性が考えられる。例えば、細網内皮系の細胞においてであり（Waldman and Strober, 1969）、細網内皮系は大きな容量を有し、緩徐なクリアランスを担い、胎児性Fc受容体を介したレスキュー機序により内在性IgGの消失半減期の延長を担っている。

3.1.2　反復投与後の薬物動態

エレヌマブを月1回反復皮下投与後の薬物動態を、薬物動態、薬力学及び忍容性に関する第I相1試験（20101268試験）、並びに安全性及び有効性に関する第II相2試験（20120178試験及び20120295試験）及び第III相2試験（20120296及び20120297試験）において評価した。これら5試験のデータを用いて、エレヌマブの反復投与と薬物動態との関連を明らかにした。

エレヌマブの単回投与による非線形性の薬物動態と同様、エレヌマブの反復皮下投与による薬物動態は21～70 mgで非線形、70～140 mgでほぼ線形性を示した。これら5試験（20101268、20120178、20120295、20120296及び20120297試験）を合わせて、12週目の用量補正したC_{min}を図 7に示す。定常状態は一般に3回投与後の12週目までに到達し、蓄積は最小（2倍未満）であり、有効半減期は28日であった（第3.8項）。

図 7　健康被験者及び片頭痛患者にエレヌマブ7～210 mgを月1回反復皮下投与後12週目の血清中トラフ濃度
（20120268、20120178、20120295、20120296及び20120297試験）



CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; N = number of subjects.

Note: Boxes show mean (solid lines), median (dashed lines), and 25th (bottom) and 75th (top) percentiles. Whiskers represent the lowest and highest values within 1.5 times the respective interquartile range; data values that do not fall within 1.5 times the respective interquartile range are plotted as outliers.

Source: [redacted]

3.1.3　薬力学の特性

CGRP受容体の阻害活性は、カプサイシンの局所投与により誘発したDBF増加の抑制作用によって評価した。カプサイシン誘発DBFモデルは、CGRP受容体阻害薬（例えば、telcagepant、olcegepant）の薬理作用の立証に用いられている（Sinclair et al, 2010）。カプサイシン投与によりCGRPが放出されるため、血管拡張によるDBF増加をレーザードップラー法で定量的に測定できる。急性片頭痛治療におけるtelcagepantの臨床効果が、健康被験者のDBFモデルによる90%有効濃度（EC_{90}）より約2～4倍高い濃度で示された（Connor et al, 2009、Ho et al, 2008a、Ho et al, 2008b、Sinclair et al, 2010）。

第I相試験では、健康被験者及び片頭痛患者を対象にエレヌマブを幅広い用量で皮下投与したときの、カプサイシン誘発DBF増加の抑制作用を探索的に検討した（20101267試験及び20101268試験）。エレヌマブ投与により、カプサイシン誘発DBF増加は用量依存的に抑制された。臨床効果はカプサイシン誘発DBFの抑制作用より予測可能との仮定のもと、曝露－反応関係を評価するためのモデルに基づく手法を用いてデータを解析し（図 2）、第II相試験の用量設定根拠とした。

第III相プログラムでの用量設定を目的とし、第II相試験（20120178試験）ではエレヌマブの3用量（7、21及び70 mg）を設定した。低用量の7 mgは、有効性を示す最小用量であり、エレヌマブ月1回投与の2回目以降に一時的（ほぼ2週間）に、カプサイシン誘発DBF増加の最大抑制の50%に達すると予測して選択した。中間用量の21 mgは、定常状態（月1回投与の3回目以降）での血清中トラフ濃度が、DBFモデルによるEC_{90}とほぼ同等になると予測して選択した。高用量の70 mgは、カプサイシン誘発DBF増加の抑制に基づいて、初回投与から末梢のCGRP受容体がほぼ完全に阻害されると

の理由から選択した。70 mg投与時の血清中トラフ濃度はDBFモデルによるEC_{90}より約10倍高いと予測した。

その後、EM患者を対象とした第II相試験（20120178試験）の結果から、片頭痛に対するエレヌマブの有効性を得るためには、DBFの結果で示唆された値よりも高い用量と全身曝露が必要であることが判明した。エレヌマブの7及び21 mg投与では効果は見られなかったが、70 mg投与だけはプラセボと比較して月間片頭痛日数が減少した。薬物動態の曝露データを用いた幅広い用量における曝露－反応解析の結果、エレヌマブ70 mgの月1回投与は有効濃度となる最低用量であり、最大効果はさらに高用量となる可能性が示唆された。

第II相試験（20120178試験）の結果から、DBFモデルに基づき完全な抑制を予測して設定した用量（70 mg投与）では期待した有効性が得られなかったため、エレヌマブで達成される最適な効果を確実にするために、20120178試験の非盲検継続投与試験では、より高用量である140 mgの月1回皮下投与について検討することとした。また、エレヌマブ70 mgの月1回及び140 mgの月1回投与について、ピボタル試験としてCM患者（20120295試験）及びEM患者（20120296試験）を対象に評価した。

3.1.4 用法・用量設定の根拠

日本人のEM患者における用量設定試験（20120309試験）では、28 mg、70 mg、140 mgへと増量することにより曝露量の増加が観察された。しかし、主要評価項目及び副次評価項目において、28 mgでの有効性は限定的で、70 mgで最大の有効性を認め、140 mgで追加的な有効性は認められなかった。また、海外のCM患者における用量設定試験（20120295試験）においては、有効性は70 mgと140 mgとの間で同程度であった。これらの結果に加えて、EMとCMは連続的な病態であることから、日本人のEM患者及びCM患者においてエレヌマブ70 mgにより最大の有効性が得られると考えた。

第3.8項に示す非線形の曝露－反応解析では、曝露の増加と共に効果が増加することと、薬物動態／薬力学反応曲線がプラトーとなることが明らかとなっている。エレヌマブの効果と血清中濃度との関係を検討では、月間片頭痛日数とエレヌマブのC_{min}との探索的解析に加えて、非線形混合効果モデルを用いて、プラセボ効果、1日あたりのエレヌマブの全身曝露量、及び被験者背景因子の関数として片頭痛が発現する日数を推定した。このモデルを、個々の被験者の片頭痛発現日数に当てはめた。結果の詳細を以下に示す。

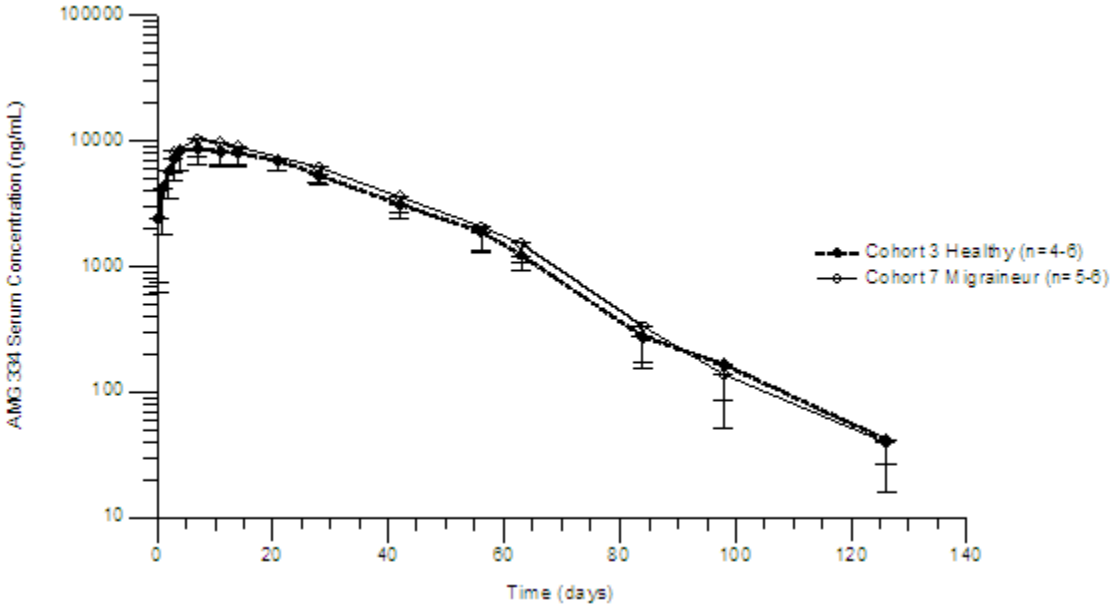
- EM患者及びCM患者では、月間片頭痛日数の減少は、12週目のC_{min}が4.12 μg/mL（エレヌマブ70 mgを月1回投与したときのC_{min}の第1四分位数に相当する）を上回る患者でより良好であった。エレヌマブ70 mg投与患者の25%は4.12 μg/mLを下回ったが、140 mg投与患者ではわずか3%であった。
- EM患者及びCM患者のいずれにおいても、血清中エレヌマブ濃度の増加に伴い、片頭痛日を経験する被験者の割合が減少した（P<0.001；第3.8.2項の図 25及び図 27）。この結果は、主要評価項目と同様の傾向（C_{min}の増加に伴う月間片頭痛日数の減少；第3.8.2項の図 26及び図 28）であった。

- エレヌマブ140 mgの月1回皮下投与を上回る用量では、全身曝露量が、片頭痛が発現する日に関する薬物動態／薬力学反応曲線がプラトーとなる濃度を超えるため（EM患者試験での99%有効濃度は8.15 µg/mLであり、CM患者試験では濃度－反応曲線が緩やかであった：123320報告書）、意義のある臨床的ベネフィット増加の見込みはないと考えられる。
- エレヌマブの許容可能な安全性及び忍容性プロファイルから、エレヌマブ70 mgの月1回皮下投与の選択は支持される。有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はエレヌマブとプラセボで類似しており、有害事象の発現と重症度に明らかな用量依存性は認められなかった。
- エレヌマブ140 mgを月1回皮下投与の用量の調整が必要となる可能性のある疾患又は患者特有の背景因子の検討では、薬物動態又は片頭痛に対する有効性への影響は見られなかった（第3.2項～第3.8項）。

3.2 エレヌマブの薬物動態及び薬力学への疾患の状態の影響

第I相試験（20101267試験）において、健康被験者及びEM患者又はCM患者を対象にエレヌマブを単回投与したときの血清中エレヌマブ濃度を評価し、詳細な結果を第2.1.1項に示す。要約すると、エレヌマブ140 mgを単回皮下投与したとき、薬物動態プロファイルは健康被験者と片頭痛患者で類似していた（図 8）。

図 8 健康被験者並びにEM患者及びCM患者にエレヌマブ140 mgを単回皮下投与したときの血清中エレヌマブ濃度－時間推移（平均［SD］）（20101267試験）



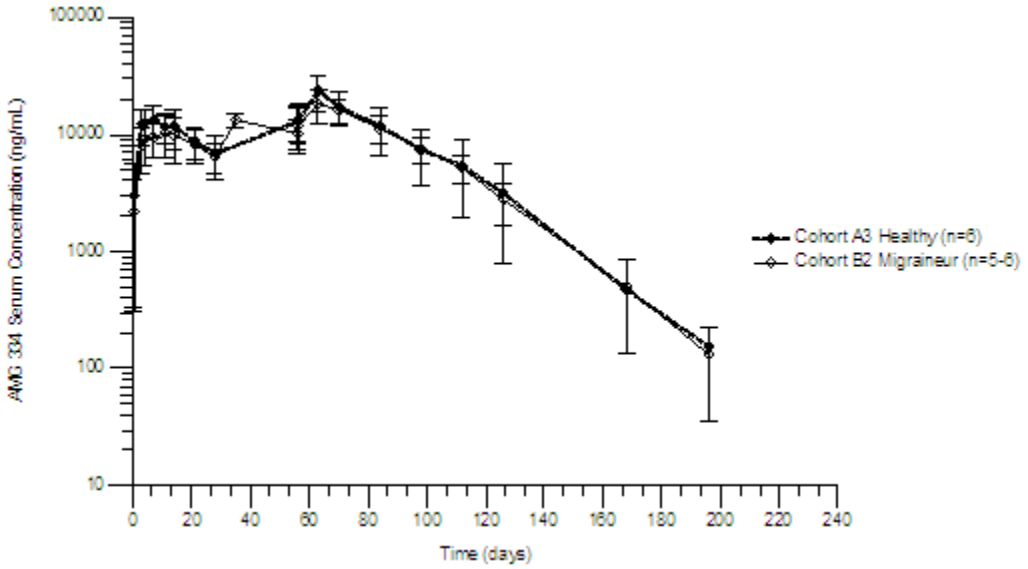
n = number of subjects.

Note: Cohorts 3 and 7 had variable samples sizes because individual concentration values were excluded from the serum concentration-time summary statistics due to sample collection deviations.

Source: [redacted]

第I相試験（20101268試験）において、健康被験者及びEM患者又はCM患者を対象にエレヌマブを反復投与したときの血清中エレヌマブ濃度を評価し、詳細な結果を第2.1.2項に示す。要約すると、エレヌマブ140 mgを月1回3回皮下投与したとき、薬物動態プロファイルは健康被験者と片頭痛患者で類似していた（図 9）。

図 9　健康被験者並びにEM患者及びCM患者にエレヌマブ140 mgを月1回反復皮下投与したときの血清中エレヌマブ濃度－時間推移（平均［±SD］）（20101268試験）

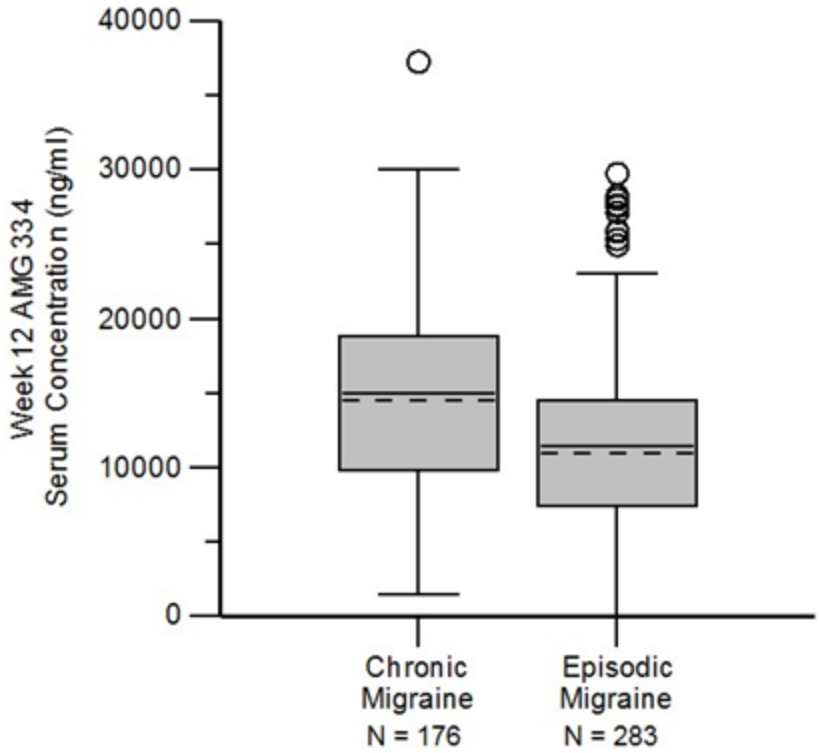


n = number of subjects.
Note: Cohort B2 had variable sample sizes because individual concentration values were excluded from the serum concentration-time summary statistics due to sample collection deviations.
Source: [redacted]

エレヌマブ140 mgの月1回皮下投与後の血清中エレヌマブ濃度について、EM患者（20120296試験）及びCM患者（20120295試験）で比較した（図 10）。投与12週目の曝露量はCM患者と比較しEM患者で約23%低かったが、この差は12週目のC_{min}の変動範囲内（変動係数：CM患者［20120295試験］43%、EM患者［20120296試験］48%）であり、それぞれの患者集団の血清中エレヌマブ濃度の分布は、ほとんど重複していた。また、C_{min}での同様の差は、EM患者を対象とした試験間でも見られ、エレヌマブ70 mgを月1回皮下投与したときの12週目のC_{min}は、20120178試験と比較して、20120296及び20120297試験ではそれぞれ21%及び10%低い結果であった（図 11）。試験間の違いを含め、疾患の状態及び他の共変量に基づいて薬物動態の差異を説明する母集団薬物動態解析の結果により、EM患者及びCM患者のクリアランス及び分布容積では、疾患の状態は分散の約2%の寄与にすぎないことを示していた（123319報告書）。

以上の結果より、エレヌマブの薬物動態プロファイルは、健康被験者並びにEM患者及びCM患者で類似していることが示唆されている。

図 10　EM患者及CM患者にエレヌマブ140 mgを
月1回反復皮下投与後12週目の血清中エレヌマブ濃度
（20120295及び20120296試験）

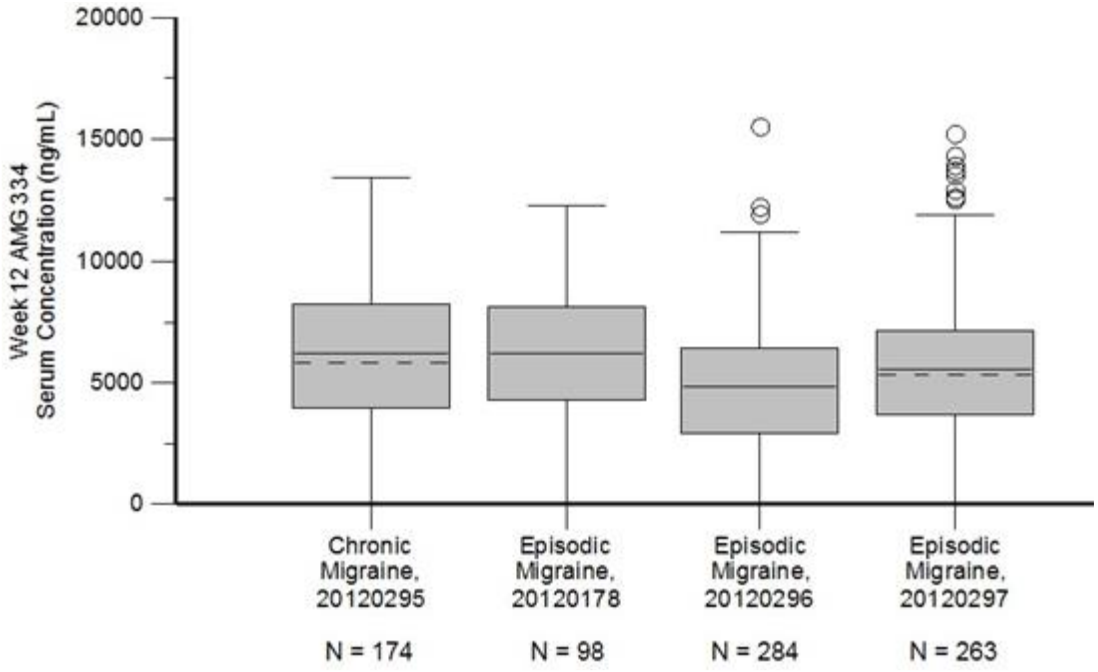


N = number of subjects.

Note: Boxes represent mean (solid lines), median (dashed lines), and 25th (bottom) and 75th (top) percentiles. Whiskers represent the lowest and highest values still within 1.5 times the respective interquartile range; data values that do not fall within 1.5 times the respective interquartile range are plotted as outliers.

Source: [redacted]

図 11　EM患者及びCM患者にエレヌマブ70 mgを月1回反復皮下投与後
12週目の血清中エレヌマブ濃度
（20120178、20120295、20120296及び20120297試験）



N = number of subjects.

Note: Boxes represent mean (solid lines), median (dashed lines), and 25th (bottom) and 75th (top) percentiles. Whiskers represent the lowest and highest values still within 1.5 times the respective interquartile range; data values that do not fall within 1.5 times the respective interquartile range are plotted as outliers.

Source: [redacted]

3.3　トリプタンを併用する被験者

第I相試験（20140255試験）で、エレヌマブ及びスマトリプタンの併用投与による薬物相互作用の可能性を検討し、詳細な結果を第2.3.1項に示す。健康被験者にスマトリプタンを単独投与したときと、エレヌマブ140 mg静脈内投与とスマトリプタンを併用投与したときの薬物動態パラメータを比較した結果、エレヌマブはスマトリプタンの薬物動態に影響しないことが示唆された。

エレヌマブ140 mg静脈内投与とスマトリプタンの総量12 mgの併用投与（20140255試験）及びエレヌマブ140 mgの静脈内単独投与（20101267試験）について、試験横断的に比較した。20101267試験では、エレヌマブの血清試料はエレヌマブ140 mg静脈内単独投与後1日目に採取した。20101267試験の採血時間は、20140255試験の採血時間より約1時間前になるが、エレヌマブの消失半減期は長いため、この採血時間差により血清中エレヌマブ濃度に認識可能な低下はないと考える。

20140255試験でのスマトリプタンとの併用投与後約1日目の血清中エレヌマブ濃度（C_{25hr}）は、20101267試験でのエレヌマブ単独投与後の血清中濃度（C_{day1}）と同様であったことから（表 21）、スマトリプタンとの併用によるエレヌマブの薬物動態プロファイルへの影響はないことが示唆された。

スマトリプタン単独投与とスマトリプタン及びエレヌマブ併用投与との間で、平均動脈圧の時間加重平均、収縮期血圧及び拡張期血圧の時間加重平均において臨床的に意味のある差は認められなかった（第2.3.1項）。

以上の結果より、エレヌマブ及びスマトリプタンの併用投与によるエレヌマブ又はスマトリプタンの薬物動態パラメータへの影響はないことが示唆された。従って、スマトリプタン及びエレヌマブ併用時の用量調整は不要である。

表 21　エレヌマブとスマトリプタン併用投与したとき（20140255試験）と エレヌマブ単独投与したとき（20101267試験）の血清中エレヌマブ濃度の比較

	Study 20140255 Group B, Part 2 12 mg Sumatriptan + 140 mg IV AMG 334 C_{25hr} (μg/mL)	Study 20101267 Cohort 6: 140 mg IV AMG 334 (healthy subjects) C_{day1} (μg/mL)
N	20	6
Mean	31.7	31.6
SD	4.63	2.69
Min	22.8	28.6
Median	32.4	31.6
Max	42.8	35.8
%CV	14.6	8.5

C_{25hr} = concentration at 25 hours post dose; C_{day1} = concentration 1 day post dose; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; N = number of subjects.

Source: Study 20140255 and Study 20101267.

3.4　経口避妊薬を併用する患者

第I相試験（20150334試験）で、エレヌマブと経口避妊薬の併用投与による薬物相互作用の可能性を検討し、詳細な結果を第2.3.2項に示す。全体として、エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート配合経口避妊薬の単独投与に対するエレヌマブとの併用投与時の、エチニルエストラジオール並びにノルゲスチメートの代謝物norgestrel及びnorelgestrominのC_{max}及びAUC_{tau}の最小二乗幾何平均の比及びその90% CIは、0.8～1.25の範囲内であった。また、血清中黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH）、卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone：FSH）及びプロゲステロン濃度を含む薬力学パラメータは、エレヌマブの併用投与前後で類似していた（第2.3.2項）。

エレヌマブ140 mg（エレヌマブ140 mg/mLを1 mL又は70 mg/mLを2 mL）の薬物動態も20150334試験（経口避妊薬との併用投与）で評価し、試験間で比較した。

20150334試験での血清中エレヌマブ濃度は3.3～20 μg/mLの範囲にあり、母集団薬物動態モデル（第3.8項）を用いて算出したエレヌマブ140 mgの月1回反復皮下投与での蓄積による最大予測曝露量の範囲に含まれていた。従って、この試験での結果は、承認申請の用法・用量であるエレヌマブ70 mgを4週に1回皮下投与で達成される曝露量を上回る曝露量での結果と推察することができる。

以上より、エチニルエストラジオール／ノルゲスチメートとエレヌマブとの間には薬物動態の薬物相互作用はなく、エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート配合経口避妊薬とエレヌマブの併用により避妊効果が消失する可能性はないことが示唆される。従って、エレヌマブを経口避妊薬と併用投与するとき、用量調整は不要である。

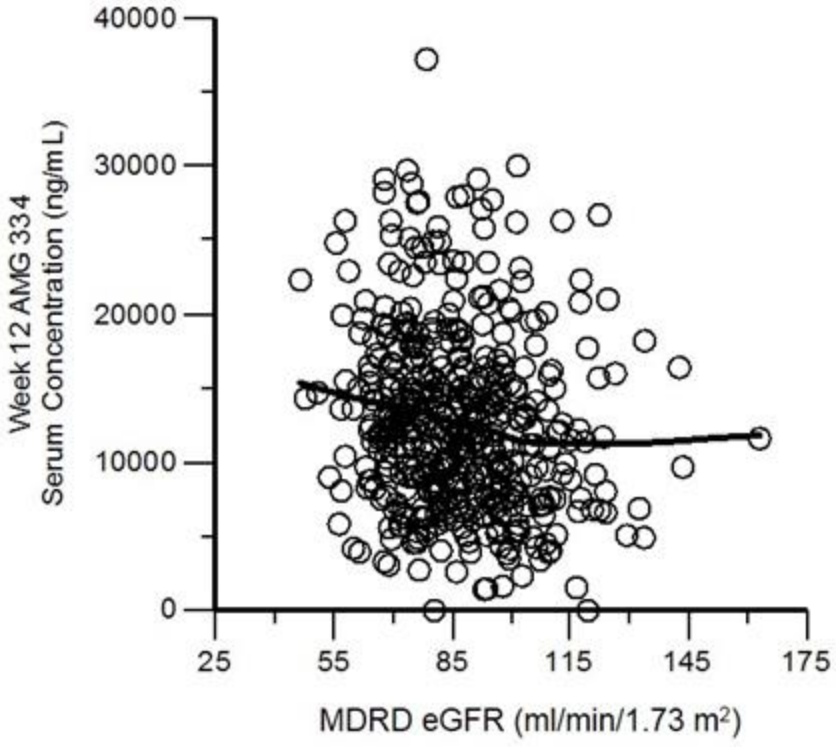
3.5 肝機能障害の患者

肝機能障害患者を対象に肝機能の影響を目的とした試験は実施しなかった。エレヌマブは、完全ヒトモノクローナル抗体であるため、チトクロームP450酵素により代謝されることはなく、肝クリアランスがエレヌマブの主要なクリアランス経路でないことが予期される。

3.6 腎機能障害の患者

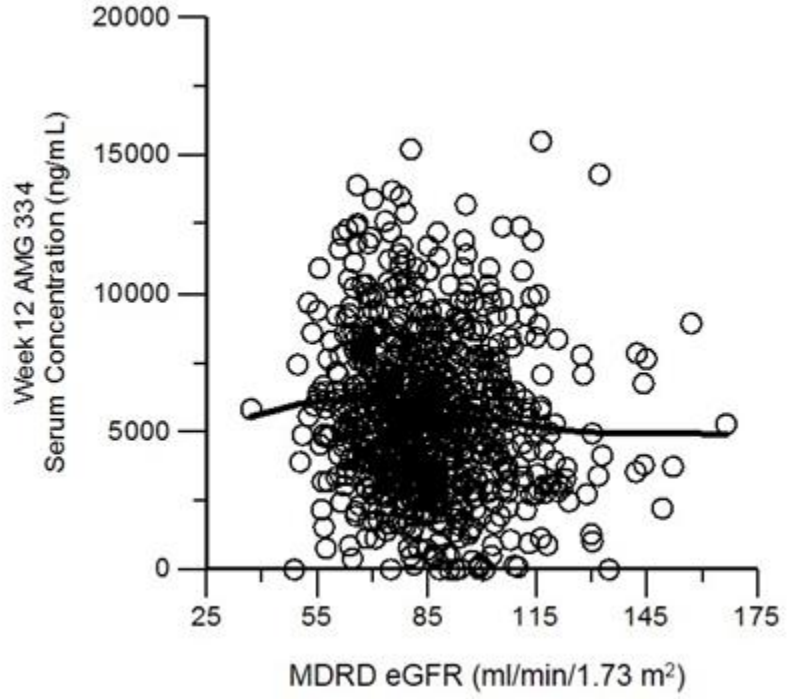
ヒトIgGが腎臓で排泄されることはなく、腎クリアランスがエレヌマブの消失に大きな役割を果たすことはないと予期されることから、腎機能の低下がモノクローナル抗体の薬物動態に変化をもたらすことはないと想定される。そのため、腎機能障害患者を対象に腎機能の影響を目的とした試験は実施しなかった。腎機能障害によるエレヌマブの薬物動態への影響は、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）推定式による推算糸球体濾過量（eGFR）を用いて、エレヌマブ140 mg又は70 mg月1回皮下投与後12週目の血清中トラフ濃度と腎機能マーカー（eGFR）との関連を、複数の試験を通してグラフにより視覚的に評価した。それぞれ図 12及び図 13に示すとおり、腎機能マーカー（eGFR）とエレヌマブ140 mg又は70 mgを月1回皮下投与後12週目の血清中トラフ濃度との関連は明らかではなかった。また、MDRD方式のeGFRを共変量として母集団薬物動態モデルによる解析を実施した結果（第3.8項）、統計的に有意な関連は認められなかった。従って、腎機能障害を有する患者にエレヌマブを投与するとき、用量調整は不要である。

図 12 エレヌマブ140 mgを月1回皮下投与後12週目の血清中エレヌマブ濃度とMDRD推定式によるeGFR（N=473）との関連（20120295及び20120296試験）



eGFR = estimated glomerular filtration rate; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; N = number of subjects.
Note: Local smooth line generated using Loess fit.
Source: [redacted]

図 13　エレヌマブ70 mgを月1回皮下投与後12週目の血清中エレヌマブ濃度と
MDRD推定式によるeGFR（N=853）との関連
（20120178、20120295、20120296及び20120297試験）



eGFR = estimated glomerular filtration rate; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; N = number of subjects.
Note: Local smooth line generated using Loess fit.
Source: [redacted]

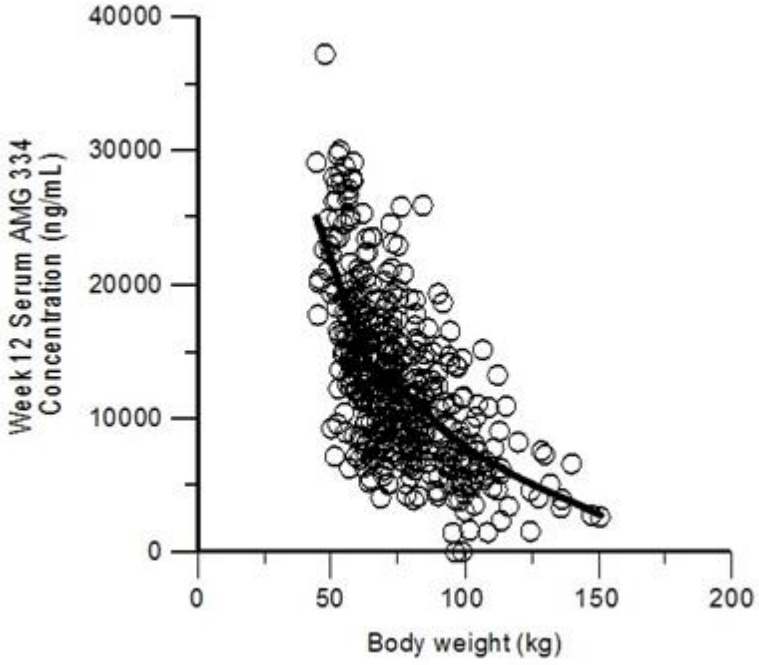
3.7　エレヌマブの薬物動態及び薬力学に対する人口統計学的共変量の影響

第I相、第II相及び第III相試験を通しての横断的データ解析では、本項で記載したように、体重増加に伴いエレヌマブの曝露量は減少することが観察されたが、平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化には、臨床的に意味のある影響は見られなかった。モノクローナル抗体薬の母集団薬物動態モデルの検討において、体重は最終的な母集団薬物動態モデルで共変量となることがしばしば報告されている（Dirks and Meibohm, 2010）。年齢層、性別及び人種によりエレヌマブの曝露量に顕著な差は認められなかった。エレヌマブの曝露量は健康被験者、EM患者及びCM患者で類似していた。従って、年齢、性別、人種に基づく用量調整は不要である。

3.7.1　体重

EM患者及びCM患者を対象に、エレヌマブ140 mg（図 14）又は70 mg（図 15）を月1回皮下投与後12週目の血清中トラフ濃度（曝露量）と体重との関連を検討した結果、エレヌマブ140 mg又は70 mgを月1回皮下投与された患者の曝露量は、体重の軽い患者より体重の重い患者で減少する傾向が見られた。

図 14　エレヌマブ140 mgを月1回皮下投与後12週目の血清中エレヌマブ濃度と体重との関連（N=473）（20120295及び20120296試験）

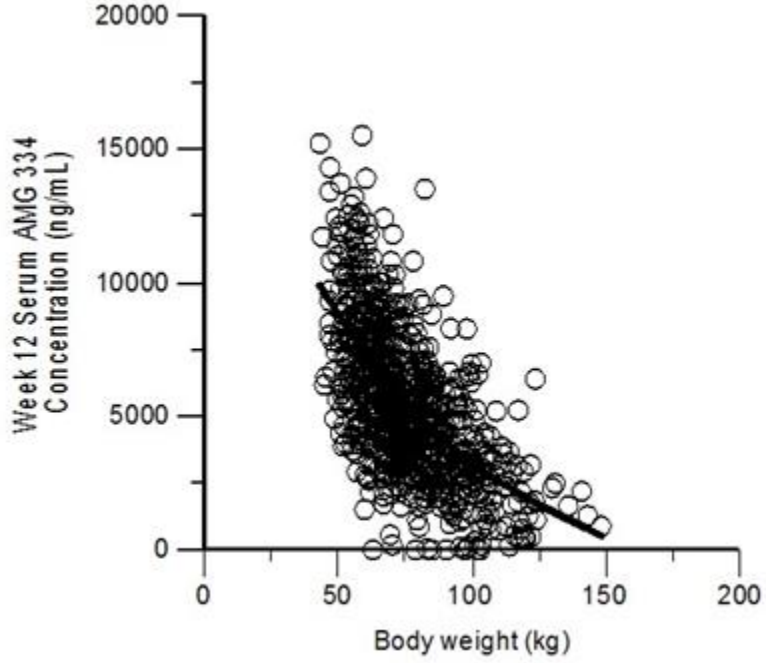


N = number of subjects.

Note: Local smooth line generated using Loess fit.

Source: [redacted]

図 15　エレヌマブ70 mgを月1回皮下投与後12週目の血清中エレヌマブ濃度と体重との関連（N=855）（20120178、20120295、20120296及び20120297試験）



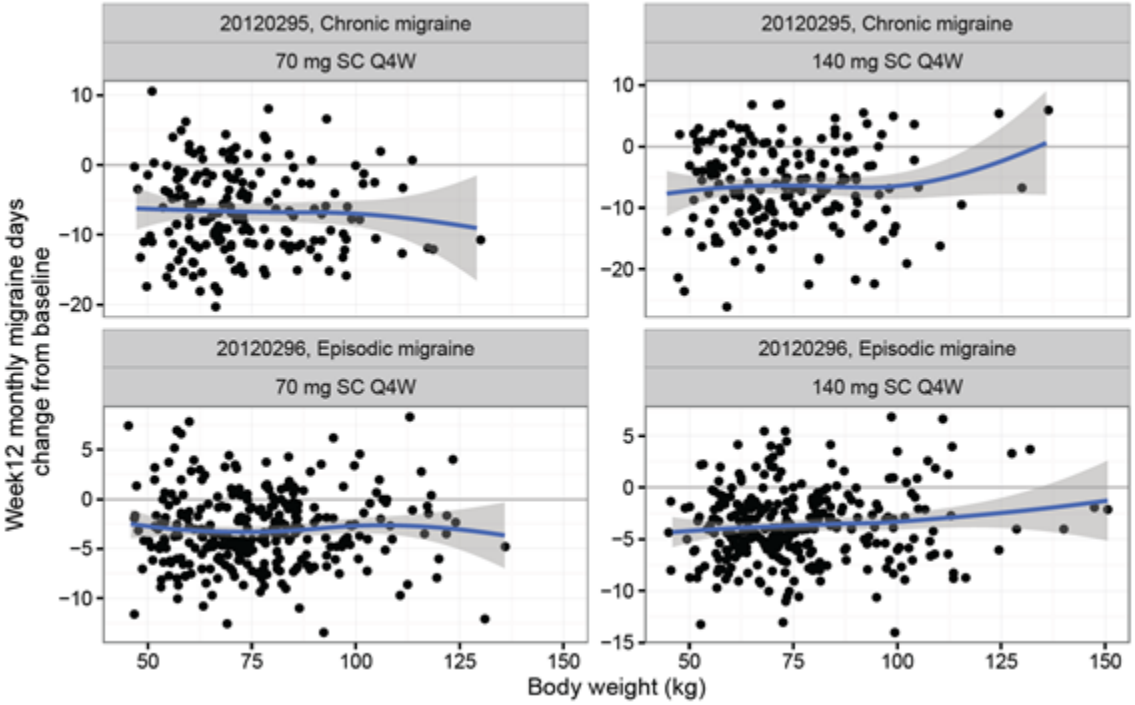
N = number of subjects.

Note: Local smooth line generated using Loess fit.

Source: [redacted]

エレヌマブ70又は140 mgを月1回皮下投与では、月間片頭痛日数のベースラインからの減少に対して体重の影響は見られなかった（図 16）。このことから、血清中エレヌマブ濃度と体重との関連について臨床的な重要性はほとんどないことが示唆された。理由として、薬物動態に対する体重の影響の程度は、薬物動態の患者間変動と比べ小さく、片頭痛反応の変動よりはるかに小さいことが考えられる。

図 16　月間片頭痛日数のベースラインからの減少と体重との関連
（20120295及び20120296試験）

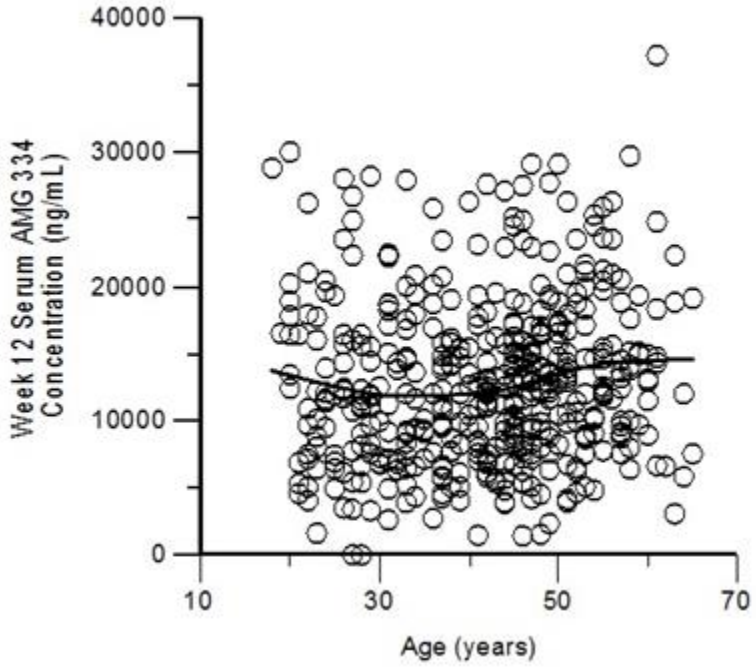


Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous.
Note: Local smooth line generated using Loess fit. Bands are 95%CIs around the smoothed line.
Source: [redacted]

3.7.2　年齢

18～65歳の患者では、エレヌマブ140 mg（図 17）又は70 mg（図 18）を月1回皮下投与後12週目の血清中トラフ濃度と年齢との関連は認められなかった。また、母集団薬物動態解析により年齢とエレヌマブの薬物動態との関連を評価し、第3.8項で考察した。母集団薬物動態解析の結果は、エレヌマブの薬物動態への年齢の影響はないとの結論を支持するものであった。

図 17　エレヌマブ140 mgを月1回皮下投与後12週目の血清中エレヌマブ濃度と年齢との関連（N=473）（20120295及び20120296試験）

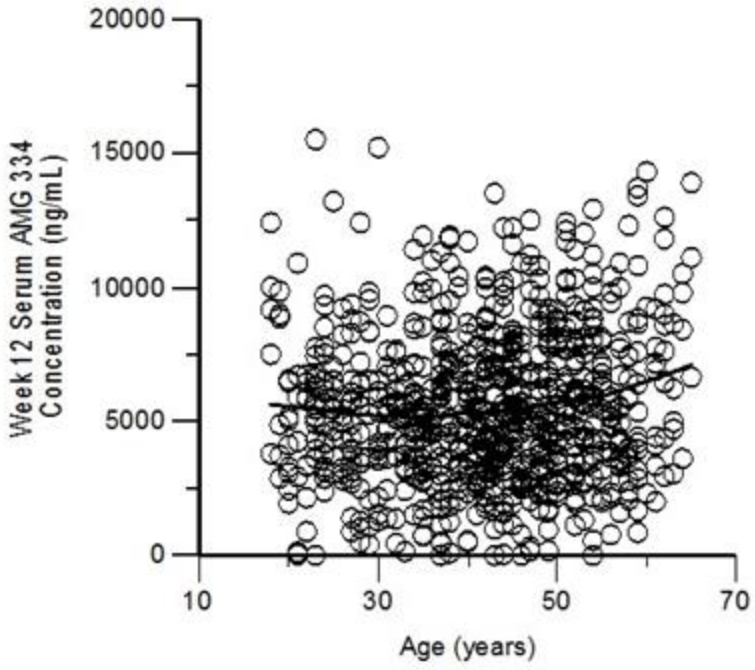


N = number of subjects.

Note: Local smooth line generated using Loess fit.

Source: [redacted]

図 18　エレヌマブ70 mgを月1回皮下投与後12週目の血清中エレヌマブ濃度と年齢との関連（N=855）（20120178、20120295、20120296及び20120297試験）

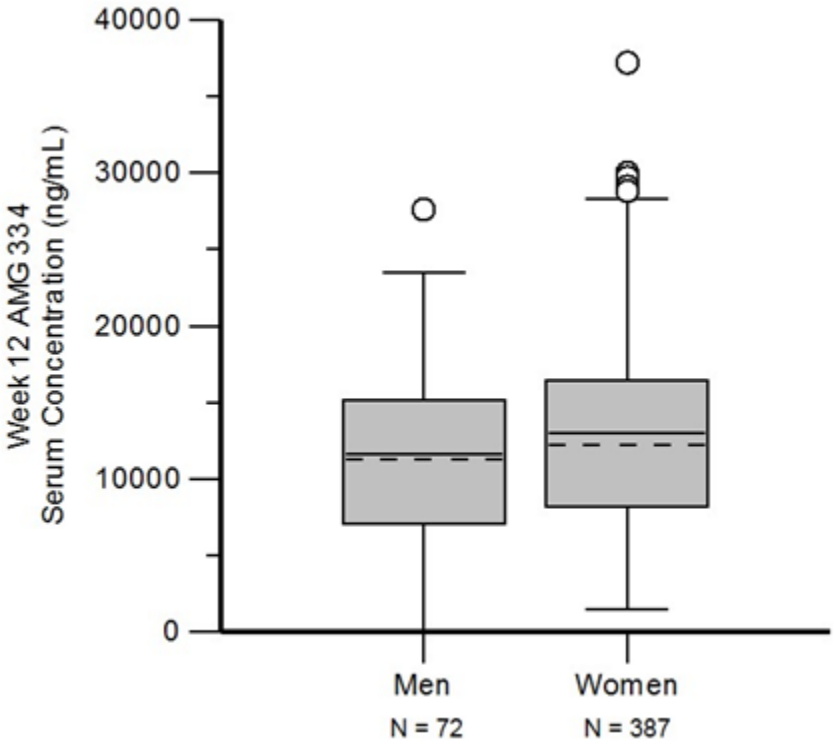


N = number of subjects.
Note: Local smooth line generated using Loess fit.
Source: [redacted]

3.7.3　性別

EM患者又はCM患者の男女にエレヌマブ70又は140 mgを月1回皮下投与したとき、12週目の血清中トラフ濃度中央値の男女間差は9%未満であり、四分位範囲（25%～75%）はかなり重複していた（図 19及び図 20）。男性の平均体重は女性より重い（エレヌマブ140 mgを月1回皮下投与した女性の体重の中央値70.0 kgに対して男性は84.0 kg、70 mgを月1回皮下投与した女性の体重の中央値70.2 kgに対して男性は85 kg）ことから、女性と比較し男性の平均血清中トラフ濃度は若干低くなるが、全体的にはエレヌマブ140 mgを投与したときの曝露量に顕著な違いは認められなかった。これらの結果より、エレヌマブの薬物動態は男女間で大きな差はないことが示唆される。また、体重調整後の母集団薬物動態解析により、性別によるエレヌマブの薬物動態パラメータへの影響はないことが示唆されたことから、この結論は支持される（第3.8項）。

図 19　男性及び女性にエレヌマブ140 mgを月1回皮下投与後12週目の血清中エレヌマブ濃度（20120295及び20120296試験）

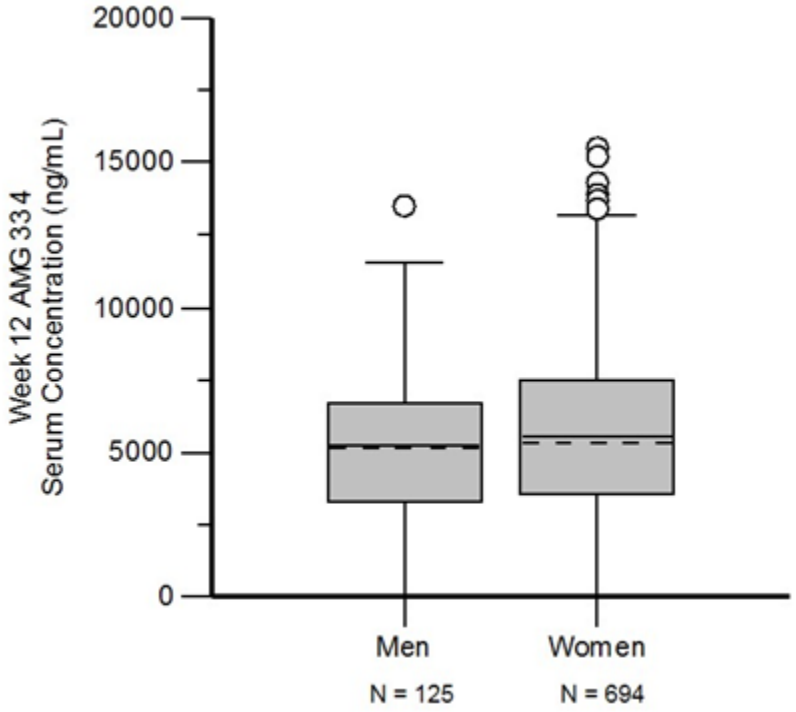


N = number of subjects.

Note: Boxes represent mean (solid line), median (dashed lines), and 25th (bottom) and 75th (top) percentiles. Whiskers represent the lowest and highest values still within 1.5 times the respective interquartile range; data values that do not fall within 1.5 times the respective interquartile range are plotted as outliers.

Source: [redacted]

図 20　男性及び女性にエレヌマブ70 mgを月1回皮下投与後12週目の血清中エレヌマブ濃度（20120178、20120295、20120296及び20120297試験）



N = number of subjects.

Note: Boxes represent mean (solid line), median (dashed lines), and 25th (bottom) and 75th (top) percentiles. Whiskers represent the lowest and highest values still within 1.5 times the respective interquartile range; data values that do not fall within 1.5 times the respective interquartile range are plotted as outliers.

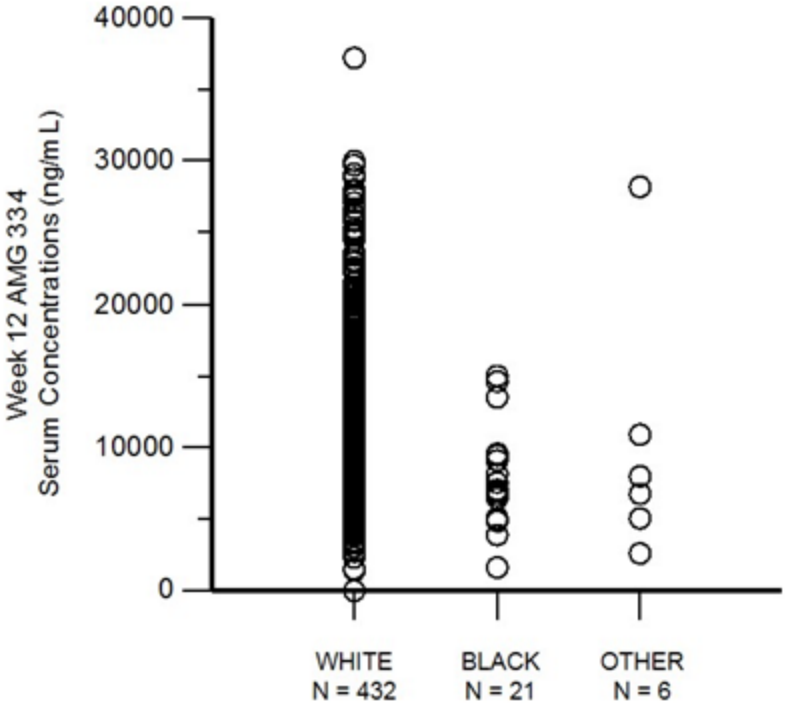
Source: [redacted]

3.7.4　人種

白人以外の被験者データは限定されるが、黒人及び他の人種を対象としたエレヌマブ70又は140 mgの月1回皮下投与後12週目の血清中トラフ濃度範囲は、白人を対象としたエレヌマブ70又は140 mgの月1回皮下投与後12週目の血清中トラフ濃度範囲と類似していたことから、白人と白人以外の被験者との間で曝露量の差はなかった（図 21及び図 22）。

また、20120130試験では、エレヌマブ70 mgの皮下投与による薬物動態は、健康な日本人被験者及び白人被験者との間で類似していた。20120130試験の結果の詳細は、第2.1.3項に示す。

図 21　エレヌマブ140 mgを月1回皮下投与後12週目の血清中エレヌマブ濃度（人種別）
（20120295及び20120296試験）

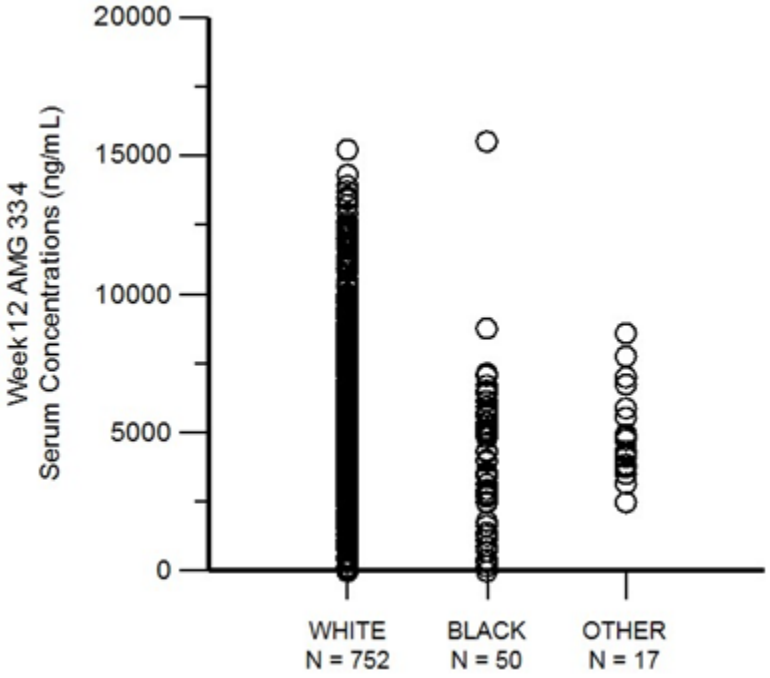


N = number of subjects.

Note: ‘Other’ includes Asian (N=2), American Indian or Alaska Native (N=1), Native Hawaiian or Other Pacific Islander (N=1), and Other (N=2) subjects.

Source: [redacted]

図 22　エレヌマブ70 mgを月1回皮下投与後12週目の血清中エレヌマブ濃度（人種別）
（20120178、20120295、20120296及び20120297試験）



N = number of subjects.
Note: ‘Other’ includes Asian (N=10), Multiple (N=1), and other (N=6) subjects.
Source: [redacted]

3.8　母集団薬物動態及び薬力学解析

非線形混合効果モデルを用いて、健康被験者及び片頭痛患者での母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析を実施した。これらの解析の主な方法及び結果を、第3.8.1項及び第3.8.2項に要約する。詳細な方法及び結果は、モジュール5.3.3.5に以下の2報の報告書として示す：母集団薬物動態モデリング報告書（123319報告書）及び母集団薬物動態／薬力学報告書（123320報告書）。

母集団薬物動態モデリングから、健康被験者及び片頭痛患者におけるエレヌマブの吸収、分布及び消失の特徴を明らかにした。薬物動態特性を変動させる可能性のある要因（例えば、内因性及び外因性要因）の影響を評価した。母集団薬物動態解析の主な結果を以下に示す：

- 末梢コンパートメントへの線形分布、線形及び非線形の並行する消失過程、1次皮下投与吸収過程を有する2-コンパートメント薬物動態モデルを用いて、いくつかの用法・用量でエレヌマブを静脈内及び皮下投与したときの薬物動態を記述した。
- 反復投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは82%であり、吸収は12日間以内で完了した。吸収速度は検討した用量範囲で同程度であった。
- 薬物動態モデルを用いて、緩徐で非特異的な消失経路（線形クリアランス）及び迅速で飽和性の消失経路（非線形クリアランス）を介するエレヌマブの消失を記述した。低濃度では標的介在性の消失経路が主流であるが、総クリアランスは、低濃度では3.09 L/dであり、高濃度になると0.198 L/dに低下した。エレヌマブ140 mgを月1回皮下投与の用法・用量では、標的介在性の消失経路は定常状態の投与間隔中に飽和状態となる（99%超が末梢の標的と結合）。従って、総

クリアランスは主に線形であり、典型的な被験者でのエレヌマブの消失半減期は約28日である。

- 体重はエレヌマブの薬物動態パラメータ、すなわち中心コンパートメントの分布容積（V_c）及びクリアランス（CL）と関連があり、体重が増加するとエレヌマブの曝露量が減少する。しかし、体重による影響の大きさは、薬物動態パラメータの個体間変動（変動係数［CL：28%、V_c：42%］）に比べて小さい。エレヌマブ140 mgの固定用量を月1回皮下投与したときの薬物動態プロファイルは、エレヌマブ2 mg/kgを月1回皮下投与したときの薬物動態プロファイルと同様であった。従って、体重に基づく用量調整は不要である。
- 体重の影響を調整した後、他の要因として試験対象集団（健康被験者、EM患者、CM患者）、年齢、eGFR、性別、人種、抗エレヌマブ結合抗体の有無及び皮下投与部位等の影響を事後解析により検討した結果、薬物動態パラメータの分散に対する影響は小さかった（分散の10%未満）。従って、これらの因子の影響について薬物動態モデルを用いた検討は実施しなかった。

エレヌマブの曝露－反応解析として、EM患者及びCM患者にエレヌマブ70及び140 mgを月1回皮下投与したときの月間片頭痛日数のベースラインからの変化量と投与12週目のC_{min}との関連について実証的解析を行うと共に、混合効果ロジスティック回帰分析によるモデルベース解析を行い、血清中エレヌマブ濃度の経時変化と片頭痛発現日の割合（片頭痛が発現する日の確率）との関係を記述する。片頭痛発現日の確率を変動させる可能性のある要因も検討した。月間片頭痛日数の実証的解析による主な結果を以下に示す：

- エレヌマブ投与により投与12週目のC_{min}が4.12 µg/mL（70 mgを投与したときのC_{min}の第1四分位数に相当）を超えた被験者では、月間片頭痛日数の減少が大きかった。投与12週目のC_{min}が4.12 µg/mLを下回ったのは、70 mg投与で被験者の25%で、140 mg投与で被験者のわずか3%であった。投与12週目の月間片頭痛日数において、EM患者では0.76日の改善の増加が見られ（20120178、20120296及び20120297試験）、CM患者では0.38日の改善の増加が見られた（20120295試験）。低い曝露量の群より高い曝露量の群において有効性が良好である結果は、概ね試験間及び各試験での評価日を通して一貫していた。

モデルベース解析による片頭痛発現日の割合の主な結果を以下に示す：

- 最大プラセボ効果の50%に達するまでの日数は、CM患者（50日）と比較しEM患者（32日）で短かった。ベースライン時の片頭痛発現割合で調整後の片頭痛発現日の最大確率は、EM患者のプラセボ投与群と比較しCM患者のプラセボ投与群は約2倍であった（片頭痛発現日数の患者割合：CM患者で約49%、EM患者で約25%）。
- エレヌマブ70及び140 mg投与による片頭痛発現日の確率は、血清中エレヌマブ濃度で説明された。CM患者では、血清中エレヌマブ濃度の増加に伴い、片頭痛発現日の確率は緩やかに低下した。EM患者では、血清中エレヌマブ濃度の増加に伴い、片頭痛発現日の確率は漸近的に減少したが、約8.15 µg/mLでプラトーに達した（すなわち、効果と濃度はシグモイド型最大抑制効果［E_{max}］関係を示した）。EM患者及びCM患者では、エレヌマブ70 mg月1回投与期間と比較し140 mg月1回投与期間において血清中エレヌマブ濃度がより高くなった結果、有効性はより大きくなり持続時間も長くなった。

- 片頭痛予防薬使用状況（ベースライン時の片頭痛予防薬による治療の不成功歴の有無）は、EM患者において最大到達時間及びプラセボ効果に対し有意な共変量となり、治療の不成功歴の有る被験者と比較して無い被験者で大きなプラセボ効果が見られた。片頭痛予防薬使用状況は、投与関連パラメータ（すなわち、濃度－効果反応曲線の傾き、EC_{50}及びE_{max}）に対して有意な影響は見られなかった。
- EM患者及びCM患者では、年齢、罹病期間、性別、地域、皮下投与部位及び体重は、片頭痛発現日の確率に対して有意な影響は見られなかった。片頭痛発現日の確率に対しては、レスキュー薬の前日の投与が有意であったが、レスキュー薬の前日の投与は、前日が片頭痛日かどうかとの関連性が高かった。従って、前日が片頭痛日かどうかのみをモデルに残した。抗エレヌマブ結合抗体陽性を認めた患者は少数で（CM患者2%、EM患者6%）、ほとんどが白人であり（CM患者94%、EM患者91%）、例数に不均衡が見られたため、人種及び抗エレヌマブ結合抗体の影響は検討しなかった。

3.8.1 母集団薬物動態解析

3.8.1.1 目的

母集団薬物動態解析の主要目的は、健康被験者並びにEM患者及びCM患者における非結合型のエレヌマブの薬物動態を定量的に特徴づけ、エレヌマブの薬物動態パラメータに及ぼす特定の内因性及び外因性因子（共変量）の影響を評価することであった。EM患者及びCM患者における臨床の用法・用量に対する薬物動態モデルで確認された重要な共変量の影響について、シミュレーション法によりさらに評価した。

3.8.1.2 解析に含めたデータ

母集団薬物動態解析には、健康被験者（3試験）、EM患者（3試験）及びCM患者（1試験）を含む合計7試験（第I相3試験、第II相2試験、第III相2試験）から血清中エレヌマブ濃度－時間データを含めた。対象とした7試験では、エレヌマブは140 mgの単回静脈内投与（N=6）、1～210 mgの単回皮下投与（N=60）又は反復皮下投与（N=836）（7～140 mgの月1回投与又は280 mgの単回皮下投与後引き続き210 mgを月1回投与）されている。

解析データセットには、健康被験者84例、EM患者1601例、CM患者376例の計2061例から得られた定量可能な血清中エレヌマブ濃度9759点を含めた。

3.8.1.3 モデルの作成

薬物動態パラメータにおける固定効果（典型的な母集団薬物動態パラメータ）及び変量効果（個体間変動と残差変動）を推定するために、非線形混合効果モデル法を用いた。

血清中エレヌマブ濃度－時間推移に用量／血清中濃度依存性が認められ、低血清中濃度でより速やかに消失したことから、標的介在性薬物動態モデルを最初の基本構造モデルとした。エレヌマブの薬物動態パラメータ（クリアランス、分布容積及び吸収速度）に及ぼす共変量の影響を考慮し、ベースライン時の体重、年齢、MDRD式によるeGFR、性別、人種、被験者のタイプ（健康被験者、EM患者及びCM患者）、抗エレヌマブ結合抗体の有無、注射部位を共変量として含めた。共変量モデルの構築過程では、共変量に対してモデルのパラメータの経験ベイズ推定値をプロットして目視により評価した。

個々の薬物動態パラメータの平均値にシュリンケージが認められなかった場合、明らかな傾向（r^2>0.2）が認められた共変量効果について、変数増加法（forward-inclusion process）と変数減少法（backward-elimination process）を通じて母集団薬物動態モデルへの適用を検討した。大きなシュリンケージ（50%超）が認められる場合、共変量を直接モデルに組み込んで検討した。有意な共変量の固定効果をモデルに組み入れた後、変量効果の相関性を探索した。

3.8.1.4 母集団薬物動態解析の結果

年齢及び体重の中央値（範囲）は42（18～65）歳及び72.1（39.8～163）kgであった。全体として、男性は394例（19%）であった。大多数は白人（91%）であり、アジア人2%、黒人6%及びその他1%であった。抗エレヌマブ結合抗体陽性例が6.6%（136／2061例）、抗エレヌマブ中和抗体陽性例が0.8%（16／2061例）であった。eGFRの中央値（範囲）は85（37～166）mL/min/1.73 m^2であった。ほとんどの被験者はエレヌマブを腕（55%）及び腹部（36%）に皮下投与され、残りの被験者の投与部位は大腿部（3%）及び不明（6%）であった。

エレヌマブ濃度－時間推移を最も適切に記述する構造モデルとして、末梢コンパートメントへの線形分布、中心コンパートメントにおける線形消失及び標的介在性の非線形消失を伴う2-コンパートメント薬物動態モデルを選択した。エレヌマブの吸収は1次過程を用いて記載した。薬物動態パラメータにおける個体間変動（IIV）については、対数正規分布を仮定した。CLの個体間変動、中心コンパートメントの分布容積（V_2）、エレヌマブ－標的受容体複合体の消失速度、吸収速度定数及び標的受容体複合体の生成速度は、最終共変量モデルのパラメータ推定値（表 22）から、それぞれ27.6%、42.0%、69.7%、79.5%及び39.1%と推定された。残差変動は第I相試験で16.6%、20120178、20120295及び20120297試験で32.9%、並びに20120296試験で29.9%と推定された。

エレヌマブを皮下投与したときのバイオアベイラビリティは、81.8%と推定された。平均吸収時間は3.36日であり、吸収相は約12日間以内で完了した。ノンコンパートメントモデルに基づくバイオアベイラビリティの推定では、標的介在性の消失のため終末相における非線形動態により影響を受ける皮下投与及び静脈内投与時のAUCを比較することになるが、コンパートメントモデルに基づく推定は、反復投与後の皮下吸収に関連したバイオアベイラビリティを適切に推定するのに信頼性の高い手法となる。

中心コンパートメントの分布容積の推定値（4350 mL、IIV = 42% CV）及び定常状態での分布容積（7600 mL）より、血漿以外への組織分布はわずかであることが示唆された。

線形クリアランスは血清中エレヌマブ濃度に依存せず、198 mL/d（又は8.25 mL/hr）と推定され、この値は内因性IgGのクリアランスの文献値（10 mL/hr）と同程度であり、IIVは中程度（27.6% CV）であった。エレヌマブの非線形クリアランスは、血清中エレヌマブ濃度及び標的（すなわちCGRP受容体）密度に依存する。エレヌマブ－CGRP受容体複合体の非線形クリアランスは最大で約3.09 L/dであり、線形クリアランス（0.198 L/d）に比較し約16倍高かった。モデルによるパラメータ推定値に基づくと、臨床用量であるエレヌマブ140 mgの月1回皮下投与により、定常状態では月1回の投与間隔全体を通して標的介在性消失経路は飽和しており（末梢の標的占有率は99%超）、末梢の標的（中枢神経系以外も含めて）を完全に遮断することが示唆されている。従って、総クリアランスは臨床の用法・用量ではほぼ線形であり（すなわち、非線形クリアランスは無視できる）、終末相の半減期は、クリアランス及び分布容積から近似可能であり、典型的な被験者で約28日である。

最終共変量モデルには体重が組み入れられ、体重の影響によりCL、V_2及び標的受容体複合体の生成速度（K_{syn}）のIIVは、それぞれ10.2%、9.00%及び4.4%減少した。一般的に体重の影響を考慮することにより、IIVは小さくなり、より正確な薬物動態の予測が可能である。CL及びV_2の最終式を以下に示す：

$$CL_i = \theta_1 \cdot [\frac{BodyWeight_i}{72.1}]^{\theta_{14}}$$

$$V_{2,i} = \theta_2 \cdot [\frac{BodyWeight_i}{72.1}]^{\theta_{15}}$$

体重は40～163 kgの広範囲にわたりエレヌマブの薬物動態パラメータと関連があったが、140 mgの固定用量と2 mg/kgでは、シミュレーションによる血清中濃度－時間推移は大きく重なりあっており、両用量で曝露量は同程度であった（図 23）。体重の影響を調整後、個々の薬物動態パラメータと年齢、eGFR、性別、試験対象集団（健康被験者、EM患者及びCM患者）並びに皮下注射部位との回帰分析を用いた事後解析の結果、薬物動態パラメータの分散に対して、これらの共変量の寄与率は小さいことが明らかとなった（分散の10%未満）。従って、これらの共変量については薬物動態モデルを用いた検討は実施しなかった。白人以外の被験者の割合は10%未満であり、抗エレヌマブ結合抗体陽性例で薬物動態による意義のある共変量の評価は不可能なので、事後解析でも、人種及び抗エレヌマブ結合抗体の有無もまた薬物動態パラメータの分散に対する影響は小さかった。以上より、体重が母集団薬物動態モデルにおける唯一の共変量であった。

表 22 最終共変量モデルのパラメータ推定値

Parameter Descriptions	Parameter (unit)	Mean	%RSE	95% CI[a]
Linear Clearance at 72.1 kg[b]	CL (mL/d)	198	1.82	(191 - 205)
Volume of distribution for central compartment at 72.1 kg[b]	V_2 (mL)	4350	3.47	(4050 - 4650)
Intercompartmental clearance (fixed)[c]	Q (mL/d)	959	-	-
Volume of distribution for peripheral compartment (fixed)[c]	V_3 (mL)	3250	-	-
First-order absorption rate constant	k_a (1/d)	0.298	9.13	(0.245 - 0.351)
Bioavailability (fixed)[c]	%	81.8[b]	-	-
Production rate of target	k_{syn} (ng/mL/d)	66.3	8.25	(55.6 - 77.0)
Quasi-steady state constant	k_{ss} (ng/mL)	6.78	26.8	(3.21 - 10.3)
Elimination rate of AMG 334-target complex	k_{int} (1/d)	0.0509	14.2	(0.0367 - 0.0651)
Elimination rate of target	k_{deg} (1/d)	0.705	22.3	(0.397 – 1.01)
Effect of Bodyweight on CL		1.18	4.17	(1.08 - 1.28)
Effect of Bodyweight on V_2		1.46	6.01	(1.29 - 1.63)
Inter-subject variability in CL	ωCL (%CV)	27.6	7.93	(25.3 – 29.6)
Inter-subject variability in V_2	ωV_2 (%CV)	42.0	15.2	(35.2 – 47.8)
Inter-subject variability in k_{int}	ωk_{int} (%CV)	69.7	46.7	(20.3 – 96.5)
Inter-subject variability in k_a	ωk_a (%CV)	79.5	25	(56.8 - 97)
Inter-subject variability in k_{syn}	ωk_{syn} (%CV)	39.1	23.3	(28.8 – 47.2)
Covariance between η_{CL} and η_{V2}	Cov (η_{CL}, η_{V2})	0.0233	56.22	(-0.0024 - 0.049)
Residual error[d]	Prop. CV (%)	16.6	4.51	(15.1 – 18.1)
Residual error[e]	Prop. CV (%)	32.9	12	(25.1 – 40.7)
Residual error[f]	Prop. CV (%)	29.9	16.9	(20 – 39.8)

CV = coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; RSE = relative standard error.

[a] 95% CI obtained from NONMEM asymptomatic standard errors.

[b] The final model included the following PK parameter covariate relationships:

$$CL = 198 \cdot \left(\frac{BodyWeight}{72.1} \right)^{1.18}$$

$$V_2 = 4350 \cdot \left(\frac{BodyWeight}{72.1} \right)^{1.46}$$

[c] Intercompartmental clearance, volume of distribution for peripheral compartment, and bioavailability were estimated separately for 140 mg IV and SC, single and multiple-dose data in rich-sampling phase 1 PK studies for the same PK model.

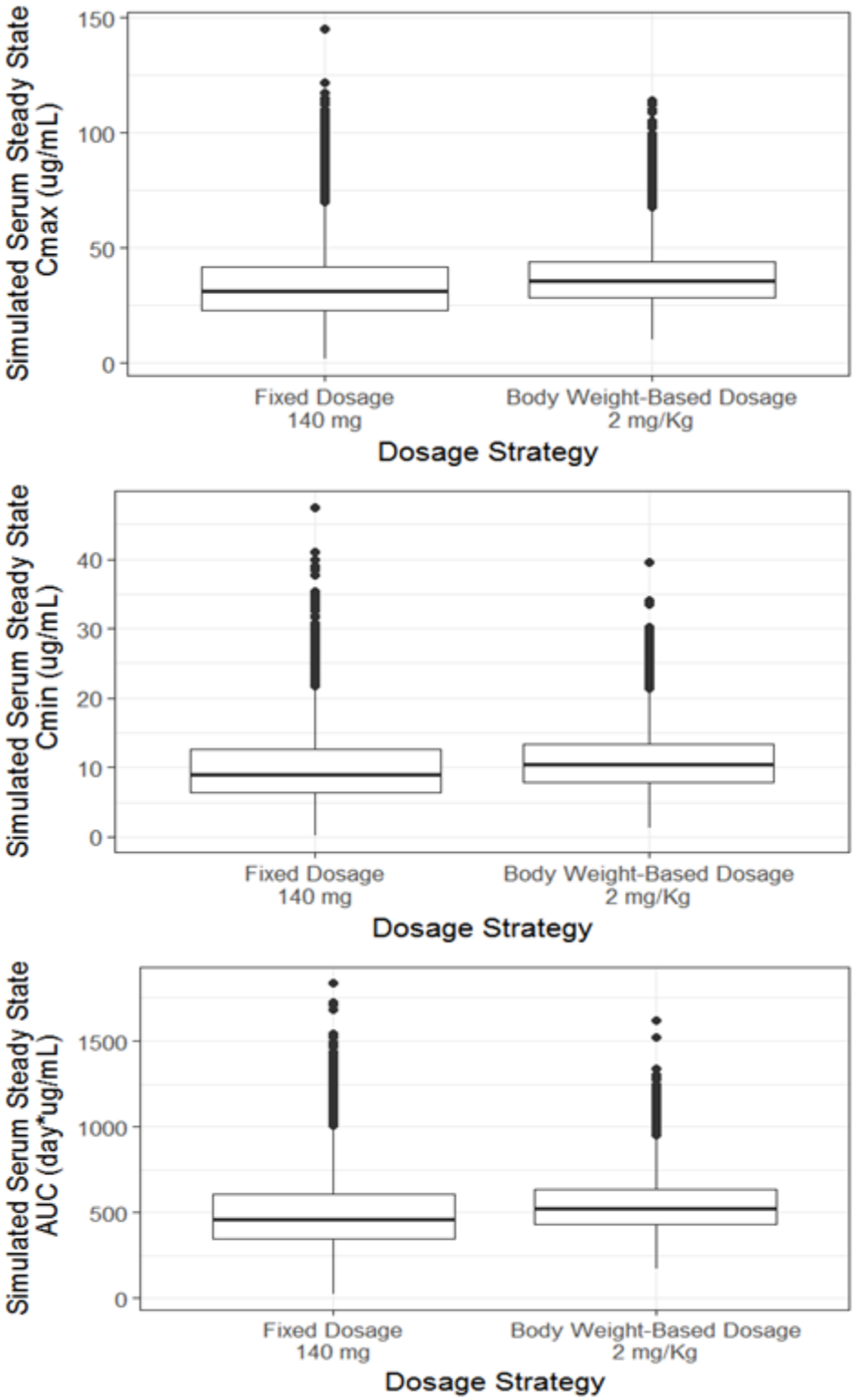
[d] Studies 20101267, 20101268, and 20120130.

[e] Studies 20120178, 20120295, and 20120297.

[f] Study 20120296.

Source: Table 2-1, ER123319A334PPKreport v4.doc

図 23　エレヌマブ140 mgを月1回皮下投与及び2 mg/kgを月1回皮下投与したときの定常状態で予測されるエレヌマブのC_{max}、C_{min}及びAUC



AUC = area under the curve; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = trough concentration.
Source: Figure 2-1, ER123319A334PPKreport v4.doc

3.8.2 曝露－反応関係の解析

3.8.2.1 目的

本解析の主要目的は、血清中エレヌマブ濃度と片頭痛発現日の割合との関連性を定量的に記述することにより、EM患者及びCM患者における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量に対するエレヌマブの曝露量の影響を評価することである。

本解析の副次目的は、EM患者及びCM患者を対象に、エレヌマブの有効性評価指標及び有効例の割合（有効例の定義：月間片頭痛日数のベースラインからの減少率が50%以上の症例の割合）に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を評価することである。片頭痛患者での臨床の用法・用量に対する重要な共変量の影響は、さらにシミュレーションにより評価した。

3.8.2.2 解析に含めたデータ

本解析には、有効性の4試験（第II相2試験、第III相2試験）からの片頭痛発現日データを用いた。この4試験では、エレヌマブは7～140 mgを月1回反復皮下投与（2638例）し、プラセボは月1回反復皮下投与した。CM患者を対象とした試験は第II相1試験（20120295試験）であり、プラセボ投与281例、エレヌマブ70 mg及び140 mgの月1回皮下投与がそれぞれ184例及び187例であった。EM患者を対象とした試験は第II相1試験（20120178試験）及び第III相2試験（20120296及び20120297試験）であり、プラセボ投与757例、エレヌマブ7 mg、21、70及び140 mgの月1回皮下投与がそれぞれ94、98、670及び307例であった。

解析データセットには、上述の2578例より集められた日毎の片頭痛反応の352351データが含まれ、20120178、20120295及び20120297試験でのベースライン期（4週）から二重盲検投与期（12週まで）、20120296試験での二重盲検投与期（24週まで）のデータが集積されている。各投与間隔28日間のうち電子日誌への14日以上の記録が達成できた被験者は2460例（95%）であり、エレヌマブ投与群（1540例）のうちすべての皮下投与を受けた被験者は1478例（96%）であった。

年齢、性別、人種、体重、注射部位、地域（北米及び北米以外）、罹病期間及びスクリーニング登録前の片頭痛予防薬使用状況を共変量とし評価した。

3.8.2.3 方法

探索的解析

探索的解析として、月間片頭痛日数のベースラインからの減少率について、EM患者を対象とした第II相試験（20120178試験）、第III相試験（20120296及び20120297試験）及びCM患者を対象とした第II相試験（20120295試験）での定常状態近傍（すなわち9～12週の来院時期）のC_{min}と比較し、その結果を作表及びグラフ化した。上記4試験を通して集積した70 mgを月1回投与12週目のC_{min}の四分位数別を用いて、評価可能な症例を曝露量カテゴリー別に比較した。

曝露－反応モデルの作成

混合効果ロジスティック回帰モデルにより、ベースライン期間中及び二重盲検試験期間中での片頭痛発現日の割合（片頭痛発現日の確率）を推定した。応答変数は、全試験期間を通しての被験者

の片頭痛発現日の有無とした。個体レベルの変量効果をモデルに組み入れ、片頭痛発現日を有する被験者の確率を推定した。モデルは、EM患者及びCM患者に分けて当てはめた。

ロジット変換を用いた一般的な混合効果ロジスティック回帰モデルを以下に示す：

$$logit\left[p_i\left(m_{ij}=1\right)|\eta_i\right]=\ln\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right)=\beta_{0,i}+\beta_{prevdv}\cdot PrevMig_i+f_{pbo}+f_{AMG334}+f_{cov}+\eta_i$$

ただし

$$p_i=\frac{\exp\left(\beta_{0,i}+\beta_{prevdv}\cdot PrevMig_i+f_{pbo}+f_{AMG334}+f_{cov}+\eta_i\right)}{1+\exp\left(\beta_{0,i}+\beta_{prevdv}\cdot PrevMig_i+f_{pbo}+f_{AMG334}+f_{cov}+\eta_i\right)}$$

ここで、

- $p_i(m_{ij}=1|\eta_i)$は応答変数m_{ij}が1のときの確率を示し、i番目の患者がj日後に片頭痛発現日となることに対応する。
- $\beta_{0,i}$はi番目の患者のベースライン時のロジット確率であり、患者の共変量に対して調整される。
- β_{prevdv}は当日が片頭痛発現日となる確率に及ぼす前日の片頭痛発現の有無の影響を示し、*PrevMig*は個々に観察された前日の片頭痛発現についての2進法応答（1 = 前日は片頭痛発現あり、0 = 前日は片頭痛発現なし）を示す。
- f_{pbo}はプラセボ投与群のプラセボ効果の関数であり、発現日の線形関数又は指数関数として経験的関数により推定している。
- f_{AMG334}は母集団薬物動態モデルから得られたエレヌマブの曝露量（血清中濃度）に応じた時間依存性薬剤効果を示し、線形又はE_{max}の関数及び血清中エレヌマブ濃度と直接関連する又は血清中エレヌマブ濃度よりやや遅れて間接的に発現する薬剤効果（効果コンパートメント）を評価した。
- f_{cov}は統計学的に有意な共変量の影響を示し、ベースライン時の体重、年齢、性別、人種（白人vs白人以外）、被験者のタイプ（EM患者及びCM患者）、地域（北米vs北米以外）、罹病期間、治験登録前の片頭痛予防薬による処置、レスキュー薬の併用投与、中和抗体を含む可能性がある。
- η_iは変量効果を示し、ロジット確率の患者間変動を説明している。

ロジットモデルの回帰係数は最尤推定法により直接モデル推定した（NONMEMソフトウェア中の制限付LAPLACE最尤法をオプション指定）。

電子日誌入力で欠測のある日数データ及び早期脱落は、完全にランダムな欠測として扱い、解析では不採用とした。上述の確率モデルに基づき、個々の患者の片頭痛発現日数を推定し、主要評価項目である月間片頭痛日数のベースラインからの変化量を要約した。有効性の主要評価項目として観察された実測値とモデルに基づく推定値を比較し、一致性を確認した。副次評価項目である有効例の割合（月間片頭痛日数が50%以上減少した症例の割合）もまた、モデル解析結果を基に推定した。

EM患者及びCM患者を対象に、片頭痛発現日の確率に基づいて、エレヌマブの同一曝露量による月間片頭痛日数及び有効例の割合を示すために、臨床試験シミュレーションの手法を用いて、観測値の共変量の分布に基づき、28日投与間隔毎の投与コンプライアンスが完全であると仮定し、投与

12週目のC_{min}（投与間隔終了時の血清中トラフ濃度）及び片頭痛日数を推定した。各患者集団の曝露－反応モデルに基づいて、月間片頭痛日数及び有効例の割合を算定し、C_{min}の四分位数別に要約した。また、エレヌマブ70及び140 mgの用量別に、観測値の四分位数別の患者割合を要約した。月間片頭痛日数及び有効例の割合の観測値も同様の条件で要約し、モデル予測値との一致性を照合した。

3.8.2.4 曝露－反応解析の結果

月間片頭痛日数の探索

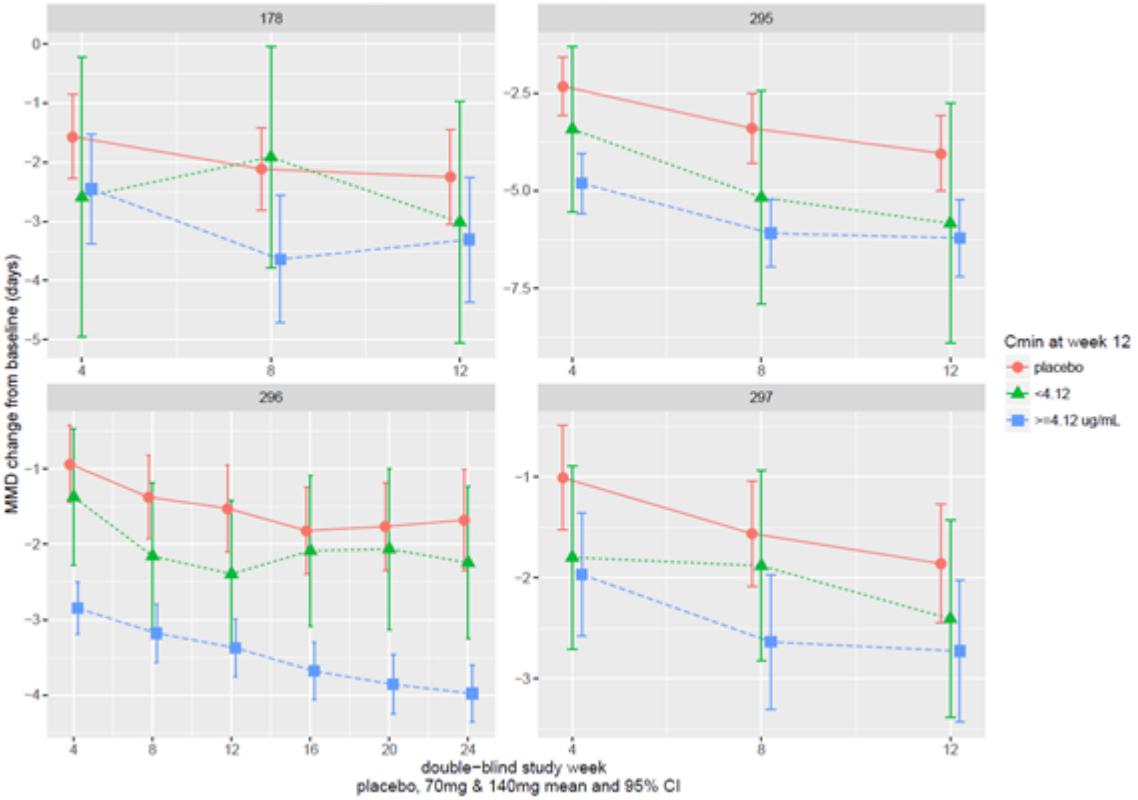
エレヌマブ投与により投与12週目のC_{min}が4.12 µg/mL（エレヌマブ70 mgを月1回投与したときのC_{min}の第1四分位数に相当）を超えた被験者では、月間片頭痛日数の減少が大きかった。すなわち、投与12週目のC_{min}が4.12 µg/mLを下回ったのは、70 mg投与で被験者の25%で、140 mg投与で被験者のわずか3%であった（表 23）。投与12週目の月間片頭痛日数において、EM患者では0.76日の改善の増加が見られ（20120178、20120296及び20120297試験）、CM患者では0.38日の改善の増加が見られた（20120295試験）。低い曝露量の群より高い曝露量の群において有効性が良好である結果は、試験間及び各試験での評価日を通して一貫していた（図 24）。

表 23 各用量におけるC_{min}の四分位数別評価可能例の割合

		C_{min} exposure quartile (µg/mL)				
Patient group	N evaluable	Placebo	<4.12	4.12-5.59	5.59-7.25	≥7.25
EM placebo	520	100%	0%	0%	0%	0%
EM 70 mg	441	0%	27%	25%	25%	23%
EM 140 mg	217	0%	4%	4%	10%	82%
CM placebo	156	100%	0%	0%	0%	0%
CM 70 mg	96	0%	16%	25%	25%	34%
CM 140 mg	90	0%	0%	1%	8%	91%
EM + CM placebo	676	100%	0%	0%	0%	0%
EM + CM 70 mg	537	0%	25%	25%	25%	25%
EM + CM 140 mg	307	0%	3%	3%	9%	84%

CM = chronic migraine; C_{min} = trough concentration; EM = episodic migraine.
Source: Table 12-4, ER123320A334PKPDreport v3.doc

図 24　EM患者及びCM患者における12週時点のC_{min}の四分位数毎の月間片頭痛日数のベースラインからの変化量



C_{min} = trough concentration; MMD = monthly migraine days.
Source: Figure 13-8, ER123320A334PKPDreport v3.doc

EM患者における曝露ー反応モデリング（20120296、20120297及び20120178試験）

年齢及び体重の中央値（範囲）は42（18～65）歳及び72（40～179）kgであった。全体として、男性は306例（16%）であった。大多数は白人（91%）であり、アジア人1%、黒人7%、その他の人種2%であった。抗エレヌマブ結合抗体陽性例は約9.5%（112／1173例）、中和抗体陽性例は0.2%（2／1173例）であった。エレヌマブの注射部位では、腕56%、腹部36%、大腿部2%及び複数部位4%であった。試験登録前に片頭痛予防薬による治療の不成功歴のある例は39%であった。ベースライン時の罹病期間の平均（SD）は20.4（12.2）年であった。地域は北米が約53%、北米以外が47%であった。

EM患者を対象に、観測された片頭痛発現日の確率の実証的探索的解析を実施した結果、血清中エレヌマブ濃度の上昇に伴い効果が良好となる一貫した傾向が見られ、この濃度と効果の相関には飽和が見られた。

混合効果ロジスティック回帰解析により、エレヌマブ70 mg以上の用量では血清中濃度が片頭痛発現日の割合と直接関連することが示唆された。

EM患者における片頭痛発現日の確率を以下に示す：

$$p_i(migraine\ day|time, AMG334) = \frac{\exp\left(f_{bl}+f_{pbo}+0.774\cdot PrevMig-0.564\frac{\log(AMG334)^{10}}{\log(5150)^{10}+\log(AMG334)^{10}}+\eta_{ij}\right)}{1+\exp\left(f_{bl}+f_{pbo}+0.774\cdot PrevMig-0.564\frac{\log(AMG334)^{10}}{\log(5150)^{10}+\log(AMG334)^{10}}+\eta_{ij}\right)}$$

ただし、

$$f_{bl} = -0.923 \cdot nonfailed + -0.848 \cdot (1 - nonfailed) \cdot (1 - 0.0147 \cdot time[BL]$$

$$f_{pbo} = \left(-0.844 \cdot nonfailed + -0.529 \cdot (1 - nonfailed) + \eta_{pmax}\right) \cdot (1 - \exp(-0.0217 \cdot time[1 - BL]))$$

ここで、*time*は試験登録日からの日数である。f_{bl}は時間の関数として、ベースライン期の片頭痛発現日の割合を示す（ベースライン期はBL = 1、その他は0）。f_{pbo}は時間の関数として、プラセボ投与群の片頭痛発現日の割合を示し、片頭痛予防薬使用状況（ベースライン時において、片頭痛予防薬による治療の不成功歴が無い ＝1、片頭痛予防薬による治療の不成功歴が有る ＝0、その他 ＝0）を示す。*PrevMig*は前日が片頭痛日だったか否かを示す。*AMG334*は個々の血清中濃度（ng/mL）であり、123319報告書の母集団薬物動態モデルを用いて、対応する日の濃度が推定される。

片頭痛発現日の確率に対して、年齢、罹病期間、性別、地域、皮下投与部位及び体重による影響は認められなかった。片頭痛発現日の確率に対しては、レスキュー薬の前日の投与が有意であったが、レスキュー薬の前日の投与は、前日が片頭痛日だったか否かとの関連性が高かった。従って、前日が片頭痛日だったか否かのみをモデルに残した。抗エレヌマブ結合抗体陽性例（6%）は少数で、ほとんどが白人（91%）であり、例数に不均衡が見られたため、人種及び抗エレヌマブ結合抗体の状態による影響について、モデルによる評価は実施しなかった。

片頭痛予防薬使用状況（片頭痛予防薬による治療の不成功歴の有無）は、ベースライン値及び最大プラセボ効果と有意な交絡が認められ、片頭痛予防薬による治療の不成功歴の有る例ではベースライン値が高くなり、プラセボ効果は小さくなった。このことから、片頭痛予防薬による治療の不成功歴の無い例におけるプラセボ効果のより大きなモデル推定値により、全体として、片頭痛予防薬による治療の不成功歴の有る例で効果（実際の効果）はより高くなる傾向が示唆された。

エレヌマブの治療効果は速やかに現われた。片頭痛発現日の割合の平均値（7日間の移動平均値）の観測データでは、エレヌマブ70及び140 mg群は、エレヌマブ初回投与から数日以内にプラセボ投与群との乖離が認められた。140及び70 mg群では、それぞれ97%及び64%の被験者が、エレヌマブを投与した最初の週に有効濃度（すなわち、EC_{50}の5.1 μg/mL）に到達していた。140 mg群では約61%の被験者が初回投与後1日目にEC_{50}に達していたのに対し、70 mg群では1日目にEC_{50}に達した被験者はいなかった。

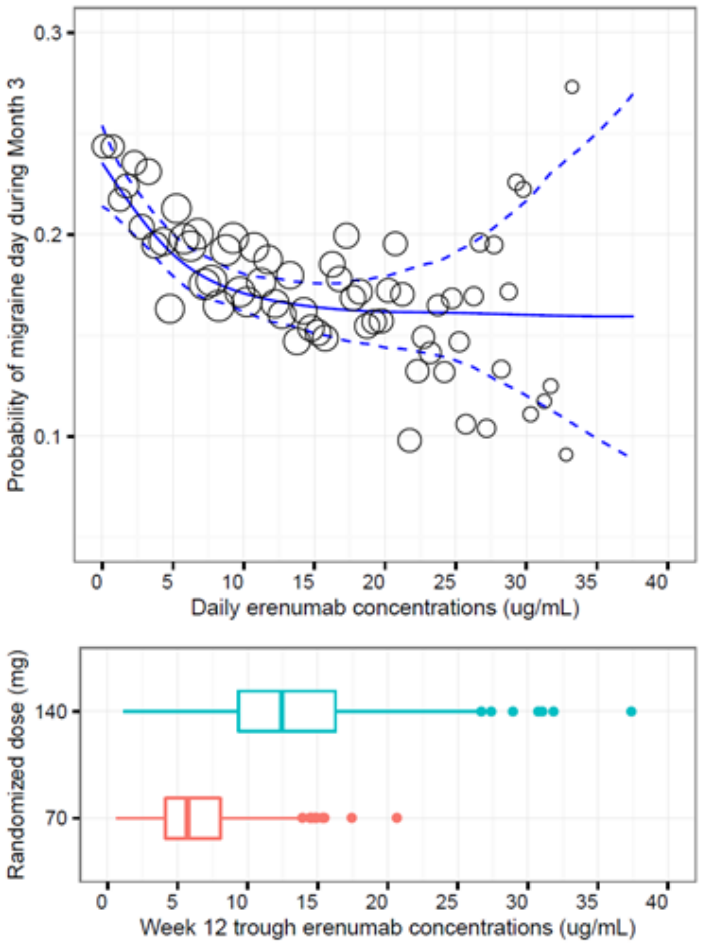
ベースライン時の片頭痛発現日の割合、プラセボ／試験参加期間の効果、前日が片頭痛日だったか否か及び試験登録時の片頭痛予防薬による治療の不成功歴の有無による影響を調整した解析において、血清中エレヌマブ濃度の効果は有意であり（P<0.001）、片頭痛発現日の確率は、血清中エレヌマブ濃度の増加に伴い減少し、約8.15 μg/mL（99%有効濃度、95% CI：3.99～12.3 μg/mL）でプラトーに達した。

片頭痛発現日の割合の確率モデルは、EM患者を対象とした試験から集積した観測データをよく説明した（図 25）。片頭痛発現日の確率は、血清中エレヌマブ濃度の上昇に伴い減少した。

確率モデルの推定値を用いて、CM患者の投与12週目（C_{min}：エレヌマブ70 mg又は140 mgの用法・用量でのC_{min}を1対1の比で混在させた値：図 26）における月間片頭痛日数及び有効例の割合を要約した。基礎となる確率モデルと同じく、C_{min}の上昇に伴い、月間片頭痛日数の減少の程度が大きくなった。

エレヌマブ140 mgの月1回皮下投与時の曝露量への体重の影響を調整後、月間片頭痛日数に対する体重の影響を解析した結果、体重が軽い患者（25パーセンタイル未満）又は体重が重い患者（75パーセンタイル超）と体重の四分位範囲（25～75パーセンタイル）にある患者との間に有意な差は見られなかった（平均変化量の最大：0.25日）。この結果より、体重による用量調整は不要であることが示唆された。

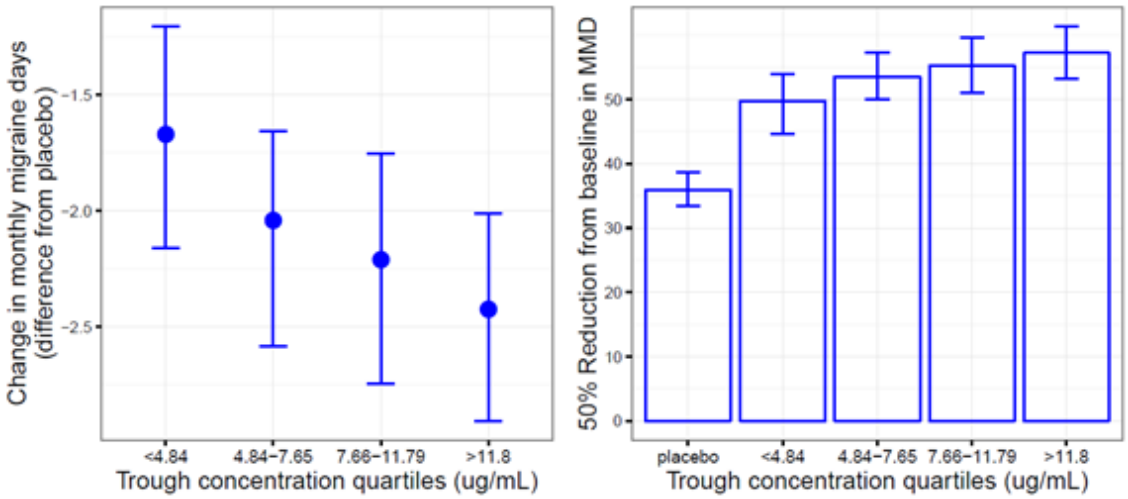
図 25　EM患者の投与3カ月目期間中（9～12週目）における観測値及びモデル予測値に基づく片頭痛発現日の確率と血清中エレヌマブ濃度との関連（20120296、20120297及び20120178試験）



Legend: symbol = observed data where symbol size is proportional to square root of observations per bin of concentrations (500 ng/mL bins).　Blue lines = mean prediction and 95% CI based on exposure-response model estimates; boxplots represent distributions of daily concentrations during Month 3 for the corresponding dose group.

Source: Figure 2-1, ER123320A334PKPDreport v3.doc.

図 26　EM患者の投与12週目における血清中トラフ濃度（平均及び± 95% CIs）の四分位数別の月間片頭痛日数のベースラインからの変化量及び月間片頭痛日数が50%減少した有効例の割合



MMD = monthly migraine days.

Note: Mean and 95% CI were based on simulation of 100 trials with 3 arms, 1000 subjects/arm assuming subjects received all QM doses and no missing electronic diary entries (ie, 100% compliance).

Source: Figure 2-2, ER123320A334PKPDreport v3.doc.

CM患者における曝露－反応モデリング（20120295試験）

年齢及び体重の中央値（範囲）は43（18～66）歳及び72（43～153）kgであった。全体として、男性は105例（16%）であった。大多数は白人（94%）であり、アジア人1%、黒人4%、その他の人種1%であった。抗エレヌマブ結合抗体陽性例は約2%（14／652例）、中和抗体陽性例はなかった。エレヌマブの皮下投与部位は、大多数が腕（62%）であり、腹部34%、大腿部2%、複数部位2%であった。大多数の患者（68%）が試験登録前に片頭痛予防薬による治療の不成功歴の有る例であった。ベースライン時の罹病期間の平均（SD）は21.8（12.4）年であった。地域は北米が約48%、北米以外が52%であった。

CM患者を対象に、観測された片頭痛発現日の確率の実証的探索的解析を実施した結果、血清中エレヌマブ濃度の上昇に伴い効果が良好となる一貫した傾向が見られ、濃度－効果反応曲線の傾きは緩やかであった。

混合効果ロジスティック回帰解析により、血清中エレヌマブ濃度が片頭痛発現日の割合と直接関連することが示唆された（すなわち、血清中エレヌマブ濃度より遅れて効果が発現する証拠はない）。ベースライン時の片頭痛発現日の割合、プラセボ／試験参加期間の効果及び前日が片頭痛日だったか否かを調整した解析では、血清中エレヌマブ濃度－効果は有意で（P<0.001）、血清中エレヌマブ濃度の上昇に伴い片頭痛発現日の確率は減少した。

CM患者における片頭痛発現日の確率を以下に示す：

$$p_i(migraine\ day|time, AMG334) = \frac{\exp\left((0.103+\eta_{base})\cdot(1+f_{bl}+f_{pbo})+0.8\cdot PrevMig-0.0555\cdot\log(AMG334)+\eta_{ij}\right)}{1+\exp\left((0.103+\eta_{base})\cdot(1+f_{bl}+f_{pbo})+0.8\cdot PrevMig-0.0555\cdot\log(AMG334)+\eta_{ij}\right)}$$

ただし、

$f_{bl} = -0.0401 \cdot time[BL]$

$f_{pbo} = -6.52 \cdot (1 - \exp(-0.014 \cdot time[1 - BL])$

ここで、*time*は試験登録日からの日数である。f_{bl}は時間の関数として、ベースライン期の片頭痛発現日の割合を示す（ベースライン期はBL = 1、その他は0）。f_{pbo}は時間の関数として、プラセボ投与群の片頭痛発現日の割合を示す。*PrevMig*は前日が片頭痛日だったか否かを示す。*AMG334*は個々の血清中エレヌマブ濃度（ng/mL）であり、123319報告書の母集団薬物動態モデルを用いて、対応する日の濃度が推定される。

片頭痛発現日の確率に対して、年齢、罹病期間、性別、地域、皮下投与部位及び体重による影響は認められなかった。片頭痛発現日の確率に対しては、レスキュー薬の前日の投与が有意であったが、レスキュー薬の前日の投与は、前日が片頭痛日だったか否か発現との関連性が高かった。従って、前日が片頭痛だったか否かのみをモデルに残した。片頭痛予防薬による治療の不成功歴の無い例は、最大プラセボ効果が有意に高かったが、パラメータ推定値はかなり不正確であったため、共変量としてモデルには組み込まなかった。片頭痛予防薬使用状況（片頭痛予防薬による治療の不成功歴の有無）は、投与関連パラメータに対して有意な影響を及ぼさなかった（すなわち、濃度－効果反応曲線の傾きと交絡なし）。抗エレヌマブ結合抗体陽性例（2%）は少数で、ほとんどが白人（94%）であり、例数に不均衡が見られたため、人種及び抗エレヌマブ結合抗体の状態による影響について、モデルによる評価は実施しなかった。

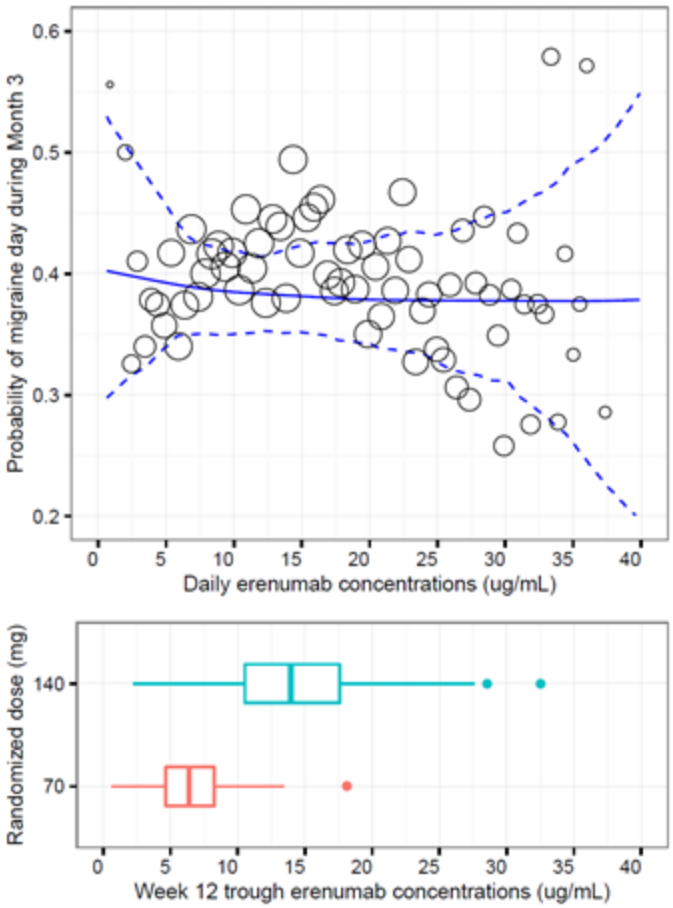
EM患者と同様に、CM患者においても、エレヌマブの治療効果は速やかに現われた。片頭痛発現日の割合の平均値（7日間の移動平均値）の観測データでは、エレヌマブ70及び140 mg群は、エレヌマブ初回投与から数日以内にプラセボ投与群との乖離が見られた。観測データによる傾きの対比較について、片頭痛発現日の割合の平均値は、エレヌマブ140 mgでは投与4日目にプラセボと差が認められ（P=0.03）、投与6日目までには70及び140 mg共にプラセボと差が認められた（P≤0.03）。

片頭痛発現日の確率モデルは観測データをよく説明した（図 27）。観察されている血清中エレヌマブ濃度の範囲内で、片頭痛発現日の確率は、エレヌマブ濃度の上昇に伴い減少した

確率モデルの推定値を用いて、CM患者の投与12週目における月間片頭痛日数及び有効例の割合を、EM患者と同じC_{min}の四分位数別に要約した（図 28）。片頭痛発現日の割合に対する基礎となる確率モデルと同じく、C_{min}の上昇に伴い、月間片頭痛日数の減少及び有効例の割合が増加する傾向が見られた。

エレヌマブ140 mgの月1回皮下投与による曝露量への体重の影響を調整後、月間片頭痛日数に対する体重の影響を解析した結果、体重が軽い患者（25パーセンタイル未満）又は体重が重い患者（75パーセンタイル超）と体重の四分位範囲（25～75パーセンタイル）にある患者との間に有意な差は見られなかった（平均変化量の最大：0.19日）。

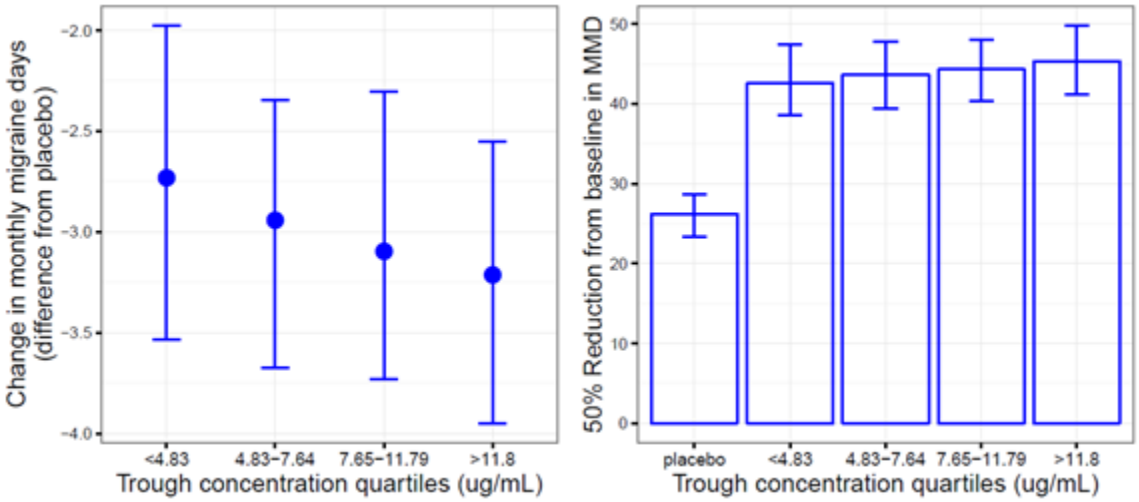
図 27　CM患者の投与3カ月目期間中（9～12週目）における観測値及び
モデル予測値に基づく片頭痛発現日の確率と血清中エレヌマブ濃度との関連
（20120295試験）



Legend: symbol = observed data with symbol size is proportional to square root of observations per bin of daily concentrations (500 ng/mL bins). Blue lines = mean prediction and 95% CI based on exposure-response model estimates; boxplots represent distributions of Month 3 trough concentrations for the corresponding dose group.

Source: Figure 2-3, ER123320A334PKPDreport v3.doc.

図 28　CM患者の投与12週目における血清中トラフ濃度（平均及び± 95% CIs）の四分位数別の月間片頭痛日数のベースラインからの変化量及び月間片頭痛日数が50%減少した有効例の割合



QM = monthly (every 4 weeks).

Note: Mean and 95% CI were based on simulation of 100 trials with 3 arms, 1000 subjects/arm assuming subjects received all QM doses and no missing electronic diary (100% compliance).

Source: Figure 2-4, ER123320A334PKPDreport v3.doc.

3.9　日本人における薬物動態

3.9.1　健康被験者における日本人と非日本人の薬物動態の比較

20120130試験の主要目的は、健康な日本人被験者を対象にエレヌマブを単回皮下投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を評価すること、並びにエレヌマブの薬物動態を明らかにすることであった。

健康な日本人被験者にエレヌマブ21、70及び140 mgを皮下投与したとき、C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}により評価したエレヌマブの曝露量は21～70 mgの範囲では用量比以上に増加した。具体的には、3.3倍の用量の増加に対し、C_{max}は4.3倍、AUC_{last}は5.3倍及びAUC_{inf}は5.2倍の増加であった。70～140 mgの範囲では、曝露量（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}）はほぼ用量に比例した増加を示した。2.0倍の用量の増加に対し、C_{max}は2.1倍、AUC_{last}は2.6倍及びAUC_{inf}は2.6倍の増加であった。21～140 mg単回皮下投与後のt_{max}は4.0～7.0日であった（表 24）。

表 24　健康な日本人被験者及び白人被験者にエレヌマブを皮下投与したときのエレヌマブの薬物動態パラメータ

	PK Parameter Mean (SD)			
	AUC_{inf} (day•μg/mL)	AUC_{last} (day•μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (day)
Japanese				
21 mg (N = 6)	34.8 (12.9)	33.6 (10.8)	1.43 (0.38)	7.0 (3-12)
70 mg (N = 6)	182 (38)	178 (33)	6.13 (0.56)	5.6 (4-7)
140 mg (N = 6)	478 (114)[b]	461 (104)[b]	12.6 (3.9)	4.0 (3-11)
White				
70 mg (N = 6)	168 (64)[b]	166 (62)[b]	6.14 (1.54)	3.5 (2.1-7.0)

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time to C_{max}.

[a] t_{max} is reported as median and range.

[b] AUC_{inf} and AUC_{last} in Japanese 140 mg group and white 70 mg group were calculated based on 5 subjects PK profile.

Source: Modified from Table 11-1 of Study 20120130.

エレヌマブ70 mgを皮下投与したときの日本人被験者と白人被験者の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}）を分散分析により比較した。最小二乗幾何平均比（日本人／白人）の範囲は1.02～1.12で、エレヌマブ70 mgを皮下投与したときの日本人被験者と白人被験者における薬物動態パラメータは類似していた（表 25）。

表 25　エレヌマブ70 mgを皮下投与した日本人被験者（Cohort 2）と白人被験者（Cohort 4）間のエレヌマブ薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均

Summary of Comparisons of Least Square Mean Values			
Treatment and Comparison	AUC_{inf} (μg•day/mL) LS Geometric Mean	AUC_{last} (μg•day/mL) LS Geometric Mean	C_{max} (μg/mL) LS Geometric Mean
Japanese 70 mg SC	178.8	176.0	6.1
White 70 mg SC	158.9	157.7	6.0
Ratio of Adjusted LS Geometric Means (90% CI)			
Japanese versus White 70 mg SC	1.12 (0.8, 1.5)	1.12 (0.8, 1.5)	1.02 (0.9, 1.2)

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; SC = subcutaneous.

Source: Modified from Table 11-2 of Study 20120130.

3.9.2　EM患者における日本人と非日本人の用量－曝露関係の比較

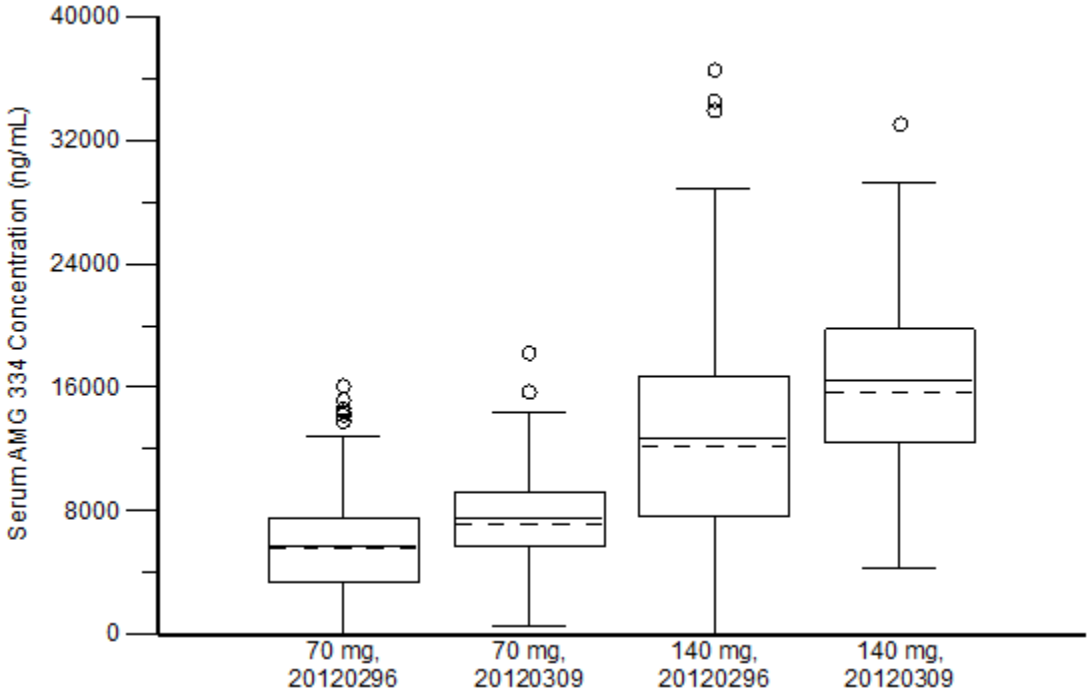
20120296試験は、EM患者を対象とした第III相、多施設共同、無作為化、層別、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、エレヌマブの有効性及び安全性を評価した。

エレヌマブの国内及び海外試験データの母集団薬物動態モデル解析において、体重は唯一の重要な共変量であった（3.8.1.4項）。

海外の20120296試験と比較して、国内の20120309試験における70及び140 mg投与群の体重の中央値はそれぞれ28%及び23%低かった。日本人のEM患者を対象とした20120309試験における最大有効用量は70 mgであり、定常状態におけるエレヌマブの血清中トラフ濃度は、非日本人のEM患者を対

象とした20120296試験と比較して平均30%高かったことから、体重が軽いほど曝露量は大きくなる傾向（3.7.1項）と一致していた（図 29）。

図 29　海外の20120296試験及び国内の20120309試験における
24週目のエレヌマブの血清中トラフ濃度の箱ひげ図



Note:　Boxes show mean (solid lines), median (dashed lines), and 25th (bottom) and 75th (top) percentiles.　Whiskers represent the lowest and highest values still within 1.5 times the respective IQR; data values that do not fall within 1.5 times the respective IQR are plotted as outliers.

Source 1: [redacted]

Source 2: [redacted]

Source 3: [redacted]

3.9.3　反復性片頭痛及び慢性片頭痛の患者における日本人と非日本人の薬物動態の比較（第Ⅲ相試験）

日本人（20170609試験）及び非日本人（20120296及び20120297試験）のEM患者におけるエレヌマブの血清中トラフ濃度の経時的推移を比較した。その結果、日本人（20170609試験）のEM患者におけるエレヌマブの血清中トラフ濃度は、非日本人（20120296及び20120297試験）のEM患者のトラフ濃度と比較して、それぞれ41%～46%及び26%～42%高かった（表 26）。

表 26　日本人（20170609試験）及び非日本人（20120296及び20120297試験）のEM患者にエレヌマブ70 mgを月1回皮下投与したときのエレヌマブの血清中トラフ濃度の経時的推移（ng/mL）

Episodic Migraine; Japanese subjects (Study 20170609)				
Parameter	Week 4 Pre	Week 8 Pre	Week 12 Pre	Week 24 Pre
N	78	78	78	77
Mean	4110	6050	6840	8270
SD	1380	2040	2370	2890
Min	1710	2130	1840	2370
Median	3900	5830	7040	8320
Max	7750	10600	14400	14800
CV%	33	34	35	35
Episodic Migraine; non-Japanese subjects (Study 20120296)				
Parameter	Week 4 Pre	Week 8 Pre	Week 12 Pre	Week 24 Pre
N	295	-	284	276
Mean	2820	-	4860	5700
SD	1290	-	2570	3120
Min	149	-	0.00	1.68
Median	2710	-	4840	5620
Max	7440	-	15500	16100
CV%	45.9	-	52.9	54.8
Episodic Migraine; non-Japanese subjects (Study 20120297)				
Parameter	Week 4 Pre	Week 8 Pre	Week 12 Pre	Week 24 Pre
N	259	-	263	165
Mean	3050	-	5580	5790
SD	1530	-	2930	3230
Min	0.00	-	0.00	0.00
Median	2880	-	5320	5540
Max	8100	-	15200	18800
CV%	50.0	-	52.5	55.8

CV = coefficient of variation; Min = minimum; Max = maximum; Pre = predose; N = number of subjects who provided a sample.

Source: [redacted]

Source: [redacted]

Source: [redacted]

また、日本人（20170609試験）及び非日本人（20120295試験）のCM患者におけるエレヌマブの血清中トラフ濃度の経時的推移を比較したところ、日本人のCM患者（20170609試験）におけるエレヌマブの血清中トラフ濃度は、非日本人のCM患者（20120295試験）のトラフ濃度と比較して15%～24%とわずかに高かった（表 27）。

表 27　日本人（20170609試験）及び非日本人（20120295試験）のCM患者に
エレヌマブ70 mgを月1回皮下投与したときのエレヌマブの血清中トラフ濃度の
経時的推移（ng/mL）

Chronic Migraine; Japanese subjects (Study 20170609)				
Parameter	Week 4 Pre	Week 8 Pre	Week 12 Pre	Week 24 Pre
N	51	50	50	50
Mean	4190	6190	7100	8710
SD	1350	2160	2680	3330
Min	1130	2310	2160	1930
Median	4230	6040	7100	8830
Max	6870	12200	13500	17100
CV%	32	35	38	38
Chronic Migraine; non-Japanese subjects (Study 20120295)				
Parameter	Week 4 Pre	Week 8 Pre	Week 12 Pre	Week 24 Pre
N	166	169	174	305
Mean	3500	5360	6180	6960
SD	1520	2260	2860	3780
Min	6.88	444	0.00	13.6
Median	3360	5040	5830	6660
Max	6870	11700	13400	25200
CV%	43.4	42.1	46.3	54.3

CV = coefficient of variation; Min = minimum; Max = maximum; Pre = predose; N = number of subjects who provided a sample; QM = monthly; SC = subcutaneously.

Source: [redacted]

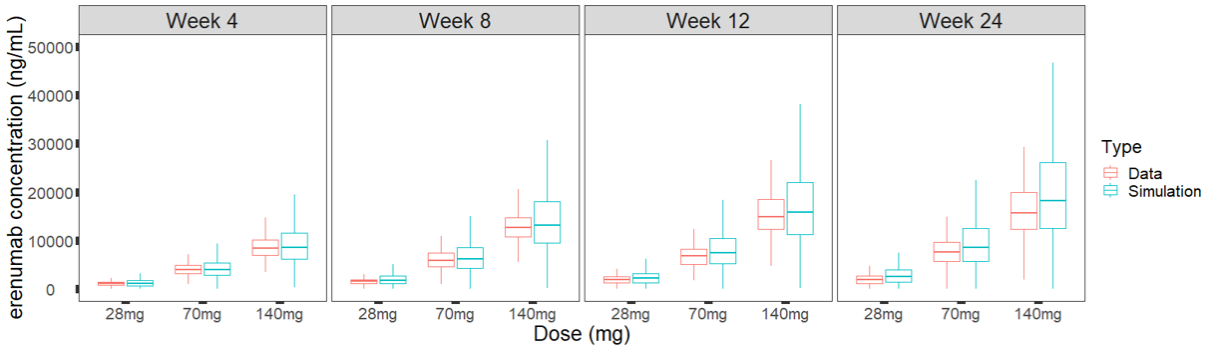
Source: [redacted]

3.9.4　海外データに基づく母集団解析モデルによる日本人の片頭痛患者における薬物動態の検討

海外データに基づく母集団解析モデル（第3.8.1項）によって、日本人の片頭痛患者における薬物動態（20120309試験及び20170609試験）を示すことが可能か検討した（母集団薬物動態モデリング報告書［123319報告書］）。日本人の片頭痛患者における20120309試験及び20170609試験においてそれぞれ338名及び129名の被験者から、エレヌマブの血中濃度1532点が得られた。日本人被験者の年齢の中央値（範囲）は44歳（20～64歳）で、体重の中央値（範囲）は54.8 kg（32.1～102 kg）で、男性及び女性がそれぞれ75名及び392名であった。これらの被験者は、エレヌマブ28、70又は140 mgを月1回投与され、トラフの血中濃度をエレヌマブ投与4、8、12、24週後に評価された。

全ての用量における実測値と海外データに基づく母集団解析モデルによる予測値の比較を図 30に示す。日本人の片頭痛患者から得られた血中濃度は、海外データで確立した母集団解析モデルで予測された範囲内にあった。海外データに基づくモデルにより日本人の薬物動態を示すことが可能であったことから、日本人と非日本人の間に曝露に関して明らかな人種差はないと考えられる。

図 30　日本人の片頭痛患者における薬物動態の実測値と海外データに基づく母集団解析モデルによる予測値の比較



Source: 母集団薬物動態モデリング報告書［123319報告書］

3.9.5　日本人における反復性片頭痛患者と慢性片頭痛患者の薬物動態の比較

日本人におけるエレヌマブの血清中トラフ濃度の経時的推移を、EM患者とCM患者で比較した。その結果、日本人のEM患者におけるエレヌマブの血清中トラフ濃度は、CM患者のトラフ濃度と同程度であった（表 28）。

表 28　日本人のCM患者及びEM患者にエレヌマブ70 mgを月1回皮下投与したときのエレヌマブの血清中トラフ濃度の経時的推移（ng/mL）

AMG 334 70 mg QM SC - Chronic Migraine				
Parameter	Week 4 Pre	Week 8 Pre	Week 12 Pre	Week 24 Pre
N	51	50	50	50
Mean	4190	6190	7100	8710
SD	1350	2160	2680	3330
Min	1130	2310	2160	1930
Median	4230	6040	7100	8830
Max	6870	12200	13500	17100
CV%	32	35	38	38
Geo. Mean	3930	5790	6550	7960
AMG 334 70 mg QM SC - Episodic Migraine				
Parameter	Week 4 Pre	Week 8 Pre	Week 12 Pre	Week 24 Pre
N	78	78	78	77
Mean	4110	6050	6840	8270
SD	1380	2040	2370	2890
Min	1710	2130	1840	2370
Median	3900	5830	7040	8320
Max	7750	10600	14400	14800
CV%	33	34	35	35
Geo. Mean	3890	5690	6400	7720

CV = coefficient of variation; Min = minimum; Max = maximum; Pre = predose; N = number of subjects who provided a sample ; QM = monthly; SC = subcutaneously.

Source: [redacted]

3.9.6 要約

健康被験者において、薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}）の最小二乗幾何平均の比（日本人／白人）は1.02～1.12の範囲にあり（表 25）、エレヌマブ70 mgを月1回皮下投与したときのエレヌマブの薬物動態は、健康な日本人被験者と白人被験者で類似することが示唆された。

EM患者では、日本人患者（20120309試験）の70及び140 mg投与群の体重の中央値は、非日本人患者（20120296試験）と比較してそれぞれ28%及び23%低かったことに起因して、日本人患者（20120309試験）の定常状態におけるエレヌマブの血清中トラフ濃度は、非日本人患者（20120296試験）と比較して平均30%高かった（図 29）。日本人のEM患者（20170609試験）におけるエレヌマブのトラフ濃度は、非日本人のEM患者（20120296及び20120297試験）に比べ26%～46%高かった（表 26）。

CM患者では、日本人のCM患者（20170609試験）におけるエレヌマブの血清中トラフ濃度は、非日本人のCM患者（20120295試験）と比較して15%～24%とわずかに高かった（表 27）。

日本人被験者で全般的にBMI／体重が低いことに起因する曝露量の比較的小さな差を考慮すると、用量－曝露関係は非日本人被験者と同程度であると考えられ、日本人と非日本人被験者の間でエレヌマブの薬物動態に臨床的に意味のある民族差は認められない。

また、日本人のCM患者におけるエレヌマブの血清中トラフ濃度は、EM患者と同程度であった（表 28）。

4. 特別な試験

4.1 補正QT間隔

モノクローナル抗体の場合、QT/QTc評価を主要目的とする試験は一般的には必要とされていないため、エレヌマブ臨床プログラムでは実施しなかった。

4.2 免疫原性

タンパク医薬品は、投与により免疫応答を引き起こす可能性がある。アムジェン社は非臨床試験及び臨床試験でエレヌマブの免疫応答を評価するために、バリデートされた高感度かつ特異的な測定法を確立した。測定法及び結果の詳述を、Integrated Immunogenicity Report（モジュール5.3.5.3）に示す。

4.2.1 国内試験

健康な日本人被験者（20120130試験）にエレヌマブ140 mgを単回皮下投与したとき、1例のみにDay 85で抗エレヌマブ結合抗体及び抗エレヌマブ中和抗体が発現し、試験終了まで検出された。

日本人のEM患者（20120309試験）では、24週間の二重盲検投与期間においてエレヌマブ投与338例中8例（2.4%）に抗エレヌマブ結合抗体が発現したが（エレヌマブ28、70及び140 mg投与群でそれぞれ6.1%［4／66例］、3.0%［4／135例］及び0.0%［0／137例］）、抗エレヌマブ中和抗体は認めなかった。76週間の非盲検投与期間においてエレヌマブ投与459例中7例（1.5%）に抗エレヌマブ結合抗体が新たに発現したが、抗エレヌマブ中和抗体は認めなかった。試験期間全体において、エレヌマブ投与471例中15例（3.2%）に抗エレヌマブ結合抗体が発現したが、そのうち11例が最終評価時点までに抗エレヌマブ結合抗体が陰性となった。二重盲検投与期間において抗エレヌマブ結合抗体が陽性の被験者の血中濃度は、陰性の被験者の値より概ね低かった。非盲検投与期間において抗エレヌマブ結合抗体が陽性の被験者の血中濃度は、陰性の被験者の値より最大で48%低かった。

日本人のEM患者及びCM患者（20170609試験）では、24週の二重盲検投与期間においてエレヌマブ70 mgを月1回投与した患者129例中7例（5.4%）に抗エレヌマブ結合抗体が発現したが、抗エレヌマブ中和抗体は認めなかった。7例中2例（28.6%）では抗エレヌマブ結合抗体の発現は一過性であり、データカットオフまで陰性であり、抗エレヌマブ中和抗体は認めなかった。また、1例（0.8%）ではエレヌマブ初回投与前のベースライン時に、抗エレヌマブ結合抗体が検出された。抗エレヌマブ結合抗体が陽性の被験者の血中トラフ濃度は、投与12週後及び24週後においてそれぞれ5230及び7750 ng/mLであり、抗エレヌマブ結合抗体が陰性の被験者の値（7060及び8490 ng/mL）より低かった。

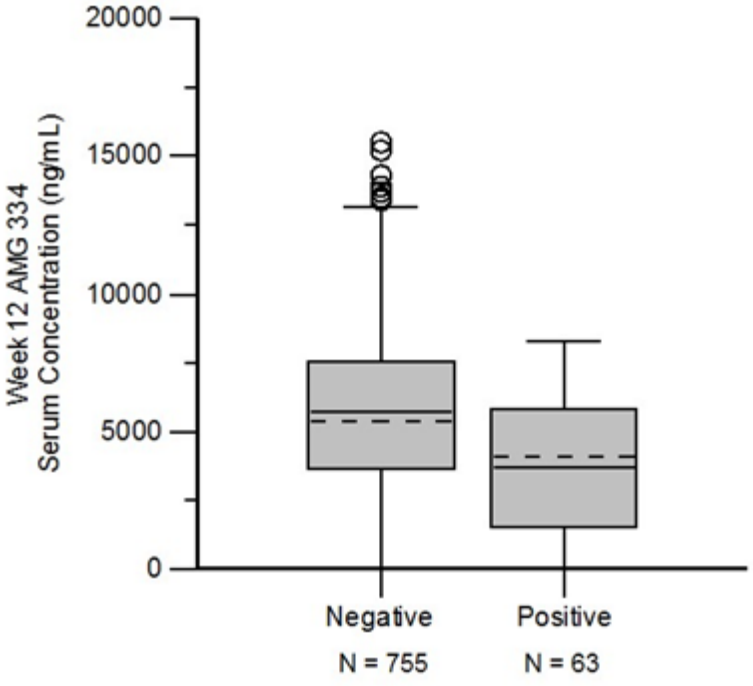
4.2.2 海外試験

20120295及び20120296試験では、エレヌマブ70又は140 mgを月1回皮下投与したときの抗エレヌマブ結合抗体の発現は9%未満であった。また、これら2試験において、エレヌマブ140 mgを月1回皮下投与による抗エレヌマブ中和抗体は認めなかった。20120295及び20120296試験において、片頭痛患

者にエレヌマブ70又は140 mgを月1回皮下投与したときの、投与12週目の血清中トラフ濃度を抗体発現の有無別に層別化した結果を、それぞれ図 31及び図 32に示す。血清中トラフ濃度の平均値で評価した場合、エレヌマブの曝露量は、抗エレヌマブ結合抗体陽性例において、エレヌマブ140 mg月1回皮下投与では陰性例に対し約40%減少し、70 mg月1回皮下投与では約35%減少した。中程度の曝露量減少にもかかわらず、抗エレヌマブ結合抗体陽性例の血清中トラフ濃度は、抗エレヌマブ結合抗体陰性例の範囲内であったことから、抗エレヌマブ結合抗体の発現がエレヌマブの曝露量に及ぼす影響は大きくないことが示唆された。また、母集団薬物動態解析より、抗エレヌマブ結合抗体の発現はエレヌマブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

プールデータ及び長期投与試験データでの両評価により、月間片頭痛日数のベースラインからの変化量は、抗エレヌマブ結合抗体陽性例と陰性例とで同程度であることが示された。エレヌマブの有効性に対して抗エレヌマブ結合抗体による影響は大きくないと考えられる（モジュール2.7.3の3.3.3項）。

図 31　抗エレヌマブ結合抗体陽性例及び陰性例におけるエレヌマブ70 mgを月1回反復皮下投与後12週目の血清中トラフ濃度（20120295及び20120296試験）

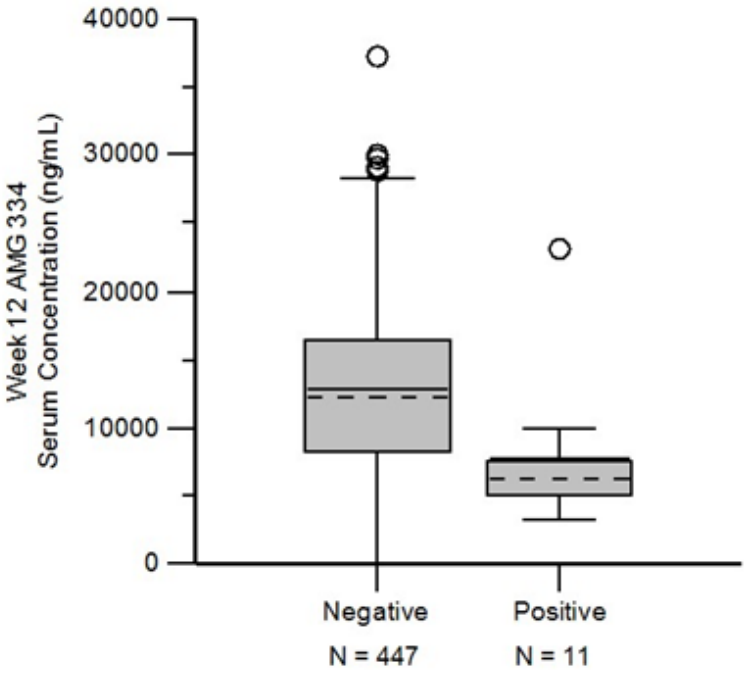


N = number of subjects.

Note: Boxes show mean (solid lines), median (dashed lines), and 25th (bottom) and 75th (top) percentiles. Whiskers represent the lowest (bottom) and highest (top) values still within 1.5 times the respective interquartile range; data values that do not fall within 1.5 times the respective interquartile range are plotted as outliers.

Source: [redacted]

図 32　抗エレヌマブ結合抗体陽性例及び陰性例におけるエレヌマブ140 mgを月1回反復皮下投与後12週目の血清中トラフ濃度（20120295及び20120296試験）



N = number of subjects.

Note: Boxes show mean (solid lines), median (dashed lines), and 25th (bottom) and 75th (top) percentiles. Whiskers represent the lowest (bottom) and highest (top) values still within 1.5 times the respective interquartile range; data values that do not fall within 1.5 times the respective interquartile range are plotted as outliers.

Source: [redacted]

5. 参考文献

Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008;48:7-15.

Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology*. 2009;73:970-977.

Dirks NL and Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):633-659.

Durham PL. CGRP receptor antagonists: a new choice for acute treatment of migraine? *Curr Opin Investig Drugs*. 2004;5:731-735.

Gibiansky L, Sutjandra L, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic analysis of denosumab in patients with bone metastases from solid tumours. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51:247-260.

Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, Lowe PJ. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;63:548-561.

Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008a;372:2115-2123.

Ho TW, Mannix LK, Fan X, et al; MK-0974 Protocol 004 study group. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008b;70:1304-1312.

Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*. 2011:76:711-718.

Ng CM, Joshi A, Dedrick RL, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic-efficacy analysis of efalizumab in patients with moderate to severe psoriasis. *Pharm Res*. 2005:22:1088-1100.

Ng CM, Stefanich E, Anand BS, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of nondepleting anti CD4 monoclonal antibody (TRX1) in healthy human volunteers. *Pharm Res*. 2006:23:95-103.

Oliver K, Wainwright A, Edvinsson L, Pickard J, Hill R. Immunohistochemical localization of calcitonin receptor-like receptor and receptor activity-modifying proteins in the human cerebral vasculature. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22:620-629.

Poyner DR. Calcitonin gene-related peptide: multiple actions, multiple receptors. *Pharmacol Ther*. 1992;56:23-51.

Sinclair SR, Kane SA, Van der Schueren BJ, et al. Inhibition of capsaicin-induced increase in dermal blood flow by the oral CGRP receptor antagonist, telcagepant (MK 0974). *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:15-22.

Storer R, Akerman S, Goadsby P. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. *Br J Pharmacol*. 2004;142:1171-1181.

Sutjandra L, Rodriguez RD, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50:793-807.

Van der Schueren BJ, Rogiers A, Vanmolkot FH, et al. Calcitonin gene-related peptide8-37 antagonizes capsaicin-induced vasodilation in the skin: evaluation of a human in vivo pharmacodynamic model. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Apr;325(1):248-255.

Waldman TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. In: Kallos P, Waksman BH, eds. Progress in Allergy, vol 13, Basel, Switzerland: S Karger. 1969:1-110.

Wang X, Yue TL, Barone FC, et al. Discovery of adrenomedullin in rat ischemic cortex and evidence for its role in exacerbating focal brain ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:11480-11484.

Zhang Z, Winborn C, Marquez de Prado B, Russo A. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion. *J Neurosci*. 2007;27:2693-2703.

Zimmermann U, Fischer JA, Frei K, Fischer AH, Reinscheid RK, Muff R. Identification of adrenomedullin receptors in cultured rat astrocytes and in neuroblastboma x glioma hybrid cells (NG108-15): Brain Res. 1996;724:238-245.

6. 付録

6.1 全試験の表

エレヌマブ臨床薬理試験の試験デザイン、被験者集団及びPKの結果を表 29に要約する。PK及びPDの補足的データとして利用したその他の臨床試験の試験デザイン及び主要な結果を、試験の種類別に表 30及び表 31に示す。モジュール5.2には、これら各試験のデザイン及び報告書の情報を示す。

表 29　臨床薬理試験の要約

Study Number	Study Design	No. Subjects Enrolled (Dosed) Men/Women Age: Mean (SD) Years	AMG 334 Treatment Cohort	Mean (SD) AMG 334 Pharmacokinetic Parameters						
				AUC (μg•day/mL)		C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)	V_z (L)
20120130	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study	Total: 32 (32) 32 M/0 F 33.1 (8.4) years	**Japanese Subjects:** Single dose SC	AUC_{inf} (μg•day/mL)	AUC_{last} (μg•day/mL)					
			21 mg (N = 6)	34.8 (12.9)	33.6 (10.8)	1.43 (0.38)	7 (3-12)	NR	NR	NR
			70 mg (N = 6)	182 (38)	178 (33)	6.13 (0.56)	5.6 (4-7)	NR	NR	NR
			140 mg (N = 6)	478 (114)	461 (104)	12.6 (3.9)	4.0 (3-11)	NR	NR	NR
			White Subjects: Single dose SC							
			70 mg (N = 6)	168 (64)	166 (62)	6.14 (1.54)	3.5 (2.1-7)	NR	NR	NR

Summary of Comparisons of Least Square Mean Values			
Treatment and Comparison	AUC_{inf} (μg•day/mL) LS Geometric Mean	AUC_{last} (μg•day/mL) LS Geometric Mean	C_{max} (μg/mL) LS Geometric Mean
Japanese 70 mg SC	178.8	176.0	6.1
White 70 mg SC	158.9	157.7	6.0
Ratio of Adjusted LS Geometric Means (90% CI)			
Japanese vs White 70 mg SC	1.12 (0.8, 1.5)	1.12 (0.8, 1.5)	1.02 (0.9, 1.2)

Footnotes defined on last page of this table.

表 29　臨床薬理試験の要約（続き）

Study Number	Study Design	No. Subjects Enrolled (Dosed) Men/Women Age: Mean (SD) Years	AMG 334 Treatment Cohort	Mean (SD) AMG 334 Pharmacokinetic Parameters						
				AUC (μg•day/mL)		C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)	V_z (L)
20101267	Phase 1, single-dose, double-blind, placebo-controlled, sequential dose escalation study	Total: 61 (60) **Part 1: HS** 49 (48) 48 M/0 F 27.4 (6.8) years **Part 2: MS** 12 (12) 3 M/9 F 26.2 (9.6) years	**Part 1: HS** Single dose SC 1 mg (N = 3) 7 mg (N = 3) 21 mg (N = 6) 70 mg (N = 6) 140 mg (N = 6) 210 mg (N = 6) Single dose IV 140 mg (N = 6) **Part 2: MS** Single dose SC 140 mg (N = 6)	AUC_{inf} (μg•day/mL)	AUC_{last} (μg•day/mL)					
				NR	0.0851 (0.0169)	0.0077 (0.00395)	4.0 (2-7)	NR	NR	NR
				4.13 (2.04)	4.01 (2.07)	0.302 (0.145)	7.0 (4-7)	NR	NR	NR
				24.5 (17.0)	23.5 (15.5)	1.17 (0.646)	7.0 (3-10)	NR	NR	NR
				174 (78.6)	171 (60.9)	6.25 (2.03)	6.0 (3-11)	NR	NR	NR
				333 (57.9)	332 (57.9)	9.18 (1.97)	5.5 (4-21)	NR	NR	NR
				653 (222)	652 (221)	15.2 (4.78)	8.5 (4-11)	NR	NR	NR
				615 (112)	614 (112)	47.8 (4.09)	0.069 (0.069-0.38)	11.4 (0.524)	0.234 (0.0422)	3.86 (0.768)
				367 (103)	367 (102)	9.93 (3.42)	11 (7-14)	NR	NR	NR

Summary of Comparisons of Least Square Mean Values			
Treatment and Comparison	AUC_{inf} (μg•day/mL) LS Geometric Mean	AUC_{last} (μg•day/mL) LS Geometric Mean	C_{max} (μg/mL) LS Geometric Mean
HS 140 mg SC (N = 6)	328.3	327.5	9.0
MS 140 mg SC (N = 6)	356.3	355.7	9.5
Ratio of Adjusted LS Geometric Means (90% CI)			
HS vs MS	1.1 (0.9, 1.4)	1.1 (0.9, 1.4)	1.1 (0.8, 1.4)

Footnotes defined on last page of this table.

表 29　臨床薬理試験の要約（続き）

Study Number	Study Design	No. Subjects Enrolled (Dosed) Men/Women Age: Mean (SD) Years	AMG 334 Treatment Cohort	Mean (SD) AMG 334 Pharmacokinetic Parameters AUC ($\mu g \cdot day/mL$)		C_{max} ($\mu g/mL$)	t_{max}[a] (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)	V_z (L)
20101268	Phase 1b, randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending multiple-dose study	Total: 48 (48) **Part 1: HS** Placebo: 8 (8) 8 M/0 F 32.1 (13.0) years AMG 334: 24 (24) 21 M/3 F 32.1 (11.4) years **Part 2: MS** Placebo: 4 (4) 1 M/3 F 37.0 (11.9) years AMG 334: 12 (12) 3 M/9 F 31.5 (11.3) years	**Part1: HS** Multiple-dose SC 21 mg (N = 6) *First dose* *Third dose* 70 mg (N = 6) *First dose* *Third dose* 140 mg (N = 6) *First dose* *Third dose* 280 mg • 1 + 210 mg • 2 (N = 6) *First dose* *Third dose* **Part 2: MS** Multiple-dose SC 21 mg (N = 6) *First dose* *Third dose* 140 mg (N = 6) *First dose* *Third dose*	AUC_{tau} ($\mu g \cdot day/mL$) 34.7 (13.1) 49.5 (20.1) 124 (49.2) 216 (82.7) 281 (89.1) 476 (161) 486 (57.8) 760 (143) 28.7 (11.0) 37.9 (12.5) 244 (86.2) 417 (117)	AUC_{last} ($\mu g \cdot day/mL$) NR 59.3 (27.8) NR 342 (144) NR 848 (376) NR 1410 (332) NR 45.0 (15.7) NR 773 (214)	2.15 (0.914) 2.6 (0.952) 6.26 (2.55) 9.63 (3.60) 13.8 (4.00) 23.7 (7.89) 24.9 (4.90) 36.3 (6.18) 1.76 (0.741) 2.00 (0.552) 11.0 (3.85) 18.4 (5.98)	4.0 (3-6.9) 6.9 (5.9-7.9) 4.0 (3-11) 7.9 (6.9-14) 5.9 (3.1-13) 6.9 (6.9-8) 6.9 (3-6.9) 6.9 (6.9-8) 6.9 (4-7) 6.9 (6.9-7) 11 (4-13) 6.9 (6.9-7)	NR NR NR NR NR NR NR NR NR NR NR NR	NR NR NR NR NR NR NR NR NR NR NR NR	NR NR NR NR NR NR NR NR NR NR NR NR

Footnotes defined on last page of this table.

表 29　臨床薬理試験の要約（続き）

Study Number	Study Design	No. Subjects Enrolled (Dosed) Men/Women Age: Mean (SD) Years	AMG 334 Treatment Cohort	Mean (SD) AMG 334 Pharmacokinetic Parameters					
				AUC (μg•day/mL)		C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)	V_z (L)
20140255	Phase 1, single center, parallel-group, 1-way cross-over, double-blind, placebo-controlled concomitant therapy study	Total: 34 (0) 24 M/10 F 28.5 (9.6) years	Single dose SC 140 mg (N = 22) plus 12 mg sumatriptan	AUC_{inf} (μg•day/mL) 149 (23.7)	AUC_{6hr} (μg•day/mL) 135 (22.1)	88.0 (23.2)	0.25 (0.17-0.52)	NR	NR	NR
				Summary of Comparisons of Least Square Mean Values						
				Treatment and Comparison		AUC_{inf} (μg•day/mL) LS Geometric Mean		AUC_{6hr} (μg•day/mL) LS Geometric Mean		C_{max} (μg/mL) LS Geometric Mean
				AMG 334 + sumatriptan		144.81		130.59		79.00
				Sumatriptan alone		144.32		133.33		83.50
				Ratio of Adjusted LS Geometric Means (90% CI)						
				AMG 334 + sumatriptan vs sumatriptan alone		1.00 (0.96, 1.05)		0.98 (0.93, 1.03)		0.95 (0.82, 1.09)
20150334	Phase 1, multi-center, open-label, PK drug interaction study	Total: 41 (24) M/F: 0/41 33.4 (6.9) years	Multiple-dose SC 140 mg	serum AMG 334 concentrations for individual subjects ranged from 3650 to 16300 ng/mL						

AUC = area under the drug concentration-time curve; AUC_{6hr} = area under the drug concentration-time curve from time 0 to 6 hours; AUC_{inf} = area under the drug concentration-time curve from 0 to infinite time; AUC_{last} = area under the drug concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; AUC_{tau} = area under the drug concentration-time curve during a dosing interval; CL = clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; CSR = clinical study report; F = women; HS = healthy subject; IV = intravenous; LS = least square; M = men; MS = migraine subject; NR = not reported; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to C_{max}; V_z = volume of distribution.

[a] t_{max} reported as median and range.

Source: Table 11-1 and Table 11-2 from Study 20101268; Table 11-1 and Table 11-2 from Study 20120130; Table 11-1 from Study 20101267; Table 11-1 and Table 11-4 from Study 20140255; and Study 20150334.

表 30　エレヌマブ生物薬剤学試験

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
20140477	Phase 1, multicenter, open-label, randomized single-dose, parallel-group study; To evaluate the bioequivalence, based on exposure (C_{max} and AUC), of 3 different AMG 334 treatments after a single 70-mg SC injection in healthy volunteers	AMG 334, 70 mg Treatment A: single 1 mL prefilled syringe injection of 70 mg Treatment B: single 1 mL prefilled autoinjector injection of 70 mg Treatment C: single 1 mL syringe injection of 70 mg	Healthy volunteers, 18 to 55 years of age	Total: 395 (395) Treatment A: 131 (131) Treatment B: 132 (132) Treatment C: 132 (132)	Serum AMG 334 concentrations were used to determine PK parameters (C_{max}, AUC_{inf} and AUC_{last}) for Treatments A, B, and C. The 90% CI for the ratio (Test/Ref) LS means were within 0.80 – 1.25. No significant differences (adjusted p values < 0.05 under bioequivalence 2 one-sided tests) between treatments were observed.

AUC = area under the drug concentration-time curve; AUC_{inf} = area under the drug concentration-time curve from 0 to infinite time; AUC_{last} = area under the drug concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous.

表 31　片頭痛患者を対象としたエレヌマブの安全性及び有効性試験

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
20120309	Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study; To evaluate the effect of AMG 334 compared to placebo on the change from baseline in monthly migraine days, in Japanese subjects with episodic migraine.	AMG 334 28, 70 and 140 mg, or placebo SC QM	Subjects 20 to 65 years of age with history of migraine who experienced ≥ 4 to < 15 headache days per month.	Total: 475 (474) AMG 334 28 mg: 67 (66) 70 mg: 135 (135) 140 mg: 137 (137) Placebo: 136 (136)	Mean AMG 334 serum concentrations following 140 mg QM SC dosing were 2.1- to 2.4-fold of those following 70 mg QM SC dosing.
20170609	Phase 3, multicenter, randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study To evaluate the effect of AMG 334 compared to placebo on the change from baseline in mean monthly migraine days, in Japanese subjects with migraine.	AMG 334 70 mg, or placebo SC QM	Subjects 20 to 65 years of age with history of migraine with or without aura for ≥ 12 months and who experienced ≥ 4 migraine days per month.	Total: 261 (261) AMG 334 70 mg: 130 (130) Placebo: 131 (131)	Mean trough AMG 334 concentrations at week 12 and week 24 for subjects who received 70 mg AMG 334 ranged from 6940 ng/mL to 8440 ng/mL.

Footnotes defined on last page of this table

表 31　片頭痛患者を対象としたエレヌマブの安全性及び有効性試験（続き）

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
20120295	Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study; To evaluate the effect of AMG 334 compared to placebo on the change from baseline in monthly migraine days, in subjects with chronic migraine.	AMG 334 70 and 140 mg, or placebo SC QM	Subjects 18 to 65 years of age with history of migraine who experienced ≥ 15 headache days per month, with ≥ 8 migraine days per month.	Total: 667 (660) AMG 334 70 mg: 191 (190) 140 mg: 190 (188) Placebo: 286 (282)	Mean AMG 334 serum concentrations following 140 mg QM SC dosing were 2.0- to 2.4-fold of those following 70 mg QM SC dosing.
20120296	Phase 3, multicenter, randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study To evaluate the effect of AMG 334 compared to placebo on the change from baseline in mean monthly migraine days, in subjects with episodic migraine.	AMG 334 70 and 140 mg, or placebo SC QM	Subjects 18 to 65 years of age with history of migraine with or without aura for ≥12 months and who experienced ≥ 4 to < 15 migraine days per month with < 15 headache days per month.	Total: 955 (952) AMG 334 70 mg: 317 (314) 140 mg: 319 (319) Placebo: 319 (319)	Mean AMG 334 serum concentrations across sampling time points (day 8, weeks 4, 12, 13, 16, or 24) after 140-mg QM SC dosing were 2.2- to 2.5-fold of those after the 70-mg QM SC dosing.

Footnotes defined on last page of this table.

表 31　片頭痛患者を対象としたエレヌマブの安全性及び有効性試験（続き）

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
20120297	Phase 3, multicenter, randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study To evaluate the effect of AMG 334 compared to placebo on the change from baseline in monthly migraine days, in subjects with episodic migraine.	AMG 70 mg or placebo SC QM	Subjects 18 to 65 years of age with history of migraine with or without aura for ≥ 12 months and who experienced ≥ 4 to < 15 migraine days per month with < 15 headache days per month, on average across the 3 months prior to screening.	Total: 577 (572) AMG 334 70 mg: 286 (283) Placebo: 291 (289)	Steady state appeared to be reached by the fourth dose (week 12) in the AMG 334 70-mg treatment group (receiving AMG 334 70 mg throughout weeks 1-40); AMG 334 mean (SD) concentration values were 5580 (2930) ng/mL at week 12 in this group. Steady state appeared to be reached by week 24 in the group which had received placebo during weeks 1-12 (double-blind treatment phase) and then AMG 334 70 mg during weeks 12-40 (open-label treatment phase); AMG 334 mean (SD) concentration values were 5020 (2850) ng/mL at week 24 in this group. Mean serum AMG 334 concentrations in subjects who developed binding antibodies were lower than in antibody negative subjects. For the 2 subjects who developed neutralizing antibodies, their serum AMG 334 concentrations were reduced compared to neutralizing antibody negative subjects.

Footnotes defined on last page of this table.

表 31　片頭痛患者を対象としたエレヌマブの安全性及び有効性試験（続き）

Study Number	Study Design; Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Randomized (Subjects Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
20120178	Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study; To evaluate the effect of AMG 334 compared to placebo on the change from baseline in monthly migraine days, in subjects with episodic migraine.	AMG 334 7 mg, 21 mg, and 70 mg, or placebo SC QM	Subjects 18 to 60 years of age with a history of migraine for ≥ 12 months, and 4 to 14 migraine days per month and < 15 headache days per month in each of the 3 months prior to screening.	Total: 483 (472) AMG 334 7 mg: 108 (108) 21 mg: 108 (105) 70 mg: 107 (106) Placebo: 160 (153)	After 7, 21, and 70 mg SC QM administrations, serum AMG 334 concentrations observed at 7 days after the first (day 8) and third (day 64) doses increased more than dose proportionally between the dose range of 7 to 21 mg, and approximately dose proportionally from 21 to 70 mg.
20130255	Phase 2, open-label extension study To assess users' ability to administer a full dose of AMG 334 in home-use, using either 2 prefilled syringes or 2 prefilled autoinjector/pens	AMG 334 140 mg	Subjects who completed the 12-week double-blind parent study (Study 20120295) and did not end investigational product early during the double-blind treatment period were eligible for entry.	Total: 609 (609) AMG 334 70 mg: 549 (549) 140 mg: 60 (60)	PK analysis was not provided in the interim report. Anti-AMG 334 binding antibodies developed in 31 (5.5%) subjects after open-label AMG 334 administration and 3 (0.5%) subjects developed neutralizing antibodies after receiving open-label AMG 334. Subjects who were anti-AMG 334 antibody positive at any time during the study did not report any immune disorder-related adverse events.

FSH = follicle stimulating hormone; LH = serum luteinizing hormone; PK = pharmacokinetic; QM = monthly (every 4 weeks); SC = subcutaneous

目次

1. 背景及び概観....3
1.1 試験デザイン....6
1.2 有効性評価項目....8
1.3 統計解析....8
1.3.1 被験者数の設定....8
1.3.2 有効性解析対象集団....9
1.3.3 統計手法....9
2. 個々の試験の要約....11
2.1 国内試験（評価資料）....11
2.1.1 20120309試験....11
2.1.2 20170609試験....12
2.2 海外試験（参考資料）....13
2.2.1 20120296試験....13
2.2.2 20120297試験....15
2.2.3 20120178試験....17
2.2.4 20120295試験及び20130255試験....19
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....22
3.1 試験対象集団....22
3.1.1 被験者の内訳....22
3.1.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン疾患特性....22
3.2 全有効性試験の結果の比較検討....28
3.2.1 月間片頭痛日数のベースラインからの変化....28
3.2.2 月間片頭痛日数がベースラインから50%以上減少した被験者の割合....32
3.2.3 片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化....34
3.2.4 患者報告アウトカム....38
3.3 部分集団における結果の比較....41
3.3.1 反復性片頭痛／慢性片頭痛別の部分集団....41
3.3.2 その他の部分集団....42
3.3.3 免疫原性....45
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....46
5. 効果の持続、耐薬性....48
6. 参考文献....50
7. 付録....51

略語一覧

略語又は用語	定義／説明	
AMG 334	erenumab	エレヌマブ
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CM	chronic migraine	慢性片頭痛
EM	episodic migraine	反復性片頭痛
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HIT-6	Headache Impact Test 6	頭痛インパクトテスト6
LSM	least squares mean	最小二乗平均値
MFIQ	Migraine Functional Impact Questionnaire	－
MMD	monthly migraine days	月間片頭痛日数
MPFID	Migraine Physical Function Impact Diary	－
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
Q4W	－	4週に1回
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差

1. 背景及び概観

片頭痛の予防的治療におけるエレヌマブ（開発コード：AMG 334）の有効性を評価した臨床試験を、表 1（評価資料）及び表 2（参考資料）に示す。

国内で実施した第II相試験（20120309試験）及び第III相試験（20170609試験）が評価資料であり、20120309試験では、反復性片頭痛（EM）患者を対象にエレヌマブ28 mg、70 mg及び140 mgを用いてエレヌマブの有効性及び用量反応性を評価し、20170609試験では、EM患者及び慢性片頭痛（CM）患者を対象にエレヌマブ70 mgの有効性を検証した。なお、20170609試験は本承認申請時点で実施中であり、本概要はすべての被験者のWeek 24までのデータに基づき作成した。

海外で実施したEM対象の3試験（20120296試験、20120297試験及び20120178試験）及びCM対象の2試験（20120295試験及びその継続投与試験である20130255試験）は参考資料であり、各試験の要約を2.2項に記載した。

表 1　国内試験（評価資料）の概要

試験番号 試験の進行状況 CSR添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	投与方法	有効性評価例数	対象患者及び 主な組入基準	投与期間
20120309 完了 5.3.5.1-1	有効性、安全性、忍容性	第II相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	プラセボ、エレヌマブ28、70、又は140 mgをQ4WでSC投与	プラセボ：136 28 mg：66 70 mg：135 140 mg：136	MMDが4日以上15日未満、かつ月間頭痛日数が15日未満のEM患者 年齢：20～65歳	24週
		非盲検	エレヌマブ70又は140 mgをQ4WでSC投与	70/140 mg：459	20120309試験の二重盲検投与期の投与及びWeek 24の来院を完了した被験者	76週
20170609 継続 5.3.5.1-2	有効性、安全性、忍容性	第III相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	プラセボ又はエレヌマブ70 mgをQ4WでSC投与	プラセボ：131 70 mg：130	MMDが4日以上15日未満、かつ月間頭痛日数が15日未満のEM患者 及び MMDが8日以上、かつ月間頭痛日数が15日以上のCM患者 年齢：20～65歳	24週
		非盲検	エレヌマブ70 mgをQ4WでSC投与	70 mg：継続	20170609試験の二重盲検投与期の投与及びWeek 24の来院を完了した被験者	28週

CM = 慢性片頭痛、EM = 反復性片頭痛、MMD = 月間片頭痛日数、Q4W = 4週に1回、SC = 皮下

表 2　海外試験（参考資料）の概要

試験番号 試験の進行状況 CSR添付場所	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	投与方法	有効性評価例数	対象患者及び 主な組入基準	投与期間
20120296 完了 5.3.5.1-5	有効性、安全性、 忍容性	第III相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	プラセボ、エレヌマブ70、又は140 mgをQ4WでSC投与	プラセボ：316 70 mg：312 140 mg：318	MMDが4日以上15日未満、かつ月間頭痛日数が15日未満のEM患者 年齢：18～65歳	24週
		非盲検（エレヌマブの投与量に対する盲検性は維持）	エレヌマブ70又は140 mgをQ4WでSC投与	70/140 mg：845	20120296試験のプラセボ対照二重盲検投与期の治験薬投与、及びWeek 24の来院を完了した被験者	28週
20120297 完了 5.3.5.1-6	有効性、安全性、 忍容性	第III相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	プラセボ又はエレヌマブ70 mgをQ4WでSC投与	プラセボ：288 70 mg：282	MMDが4日以上15日未満、かつ月間頭痛日数が15日未満のEM患者 年齢：18～65歳	12週
		非盲検	エレヌマブ70 mgをQ4WでSC投与	70 mg：538	20120297試験の二重盲検投与期の治験薬投与、及びWeek 12の来院を完了した被験者	28週
20120178 完了 5.3.5.1-3	有効性、安全性、 忍容性	第II相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	プラセボ、エレヌマブ7、21、又は70 mgをQ4WでSC投与	プラセボ：153 7 mg：107 21 mg：102 70 mg：104	MMDが4日以上14日以下、かつ月間頭痛日数が15日未満のEM患者 年齢：18～60歳	12週
		非盲検	エレヌマブ70又は140 mgをQ4WでSC投与	70/140 mg：383	20120178試験の二重盲検投与期の治験薬投与、及びWeek 12の来院を完了した被験者	最長256週
20120295 完了 5.3.5.1-4	有効性、安全性、 忍容性	第II相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	プラセボ、エレヌマブ70、又は140 mgをQ4WでSC投与	プラセボ：281 70 mg：188 140 mg：187	MMDが8日以上、かつ月間頭痛日数が15日以上のCM患者 年齢：18～65歳	12週
20130255 完了 5.3.5.2-1	長期の有効性、安全性、忍容性	第II相、非盲検	エレヌマブ70又は140 mgをQ4WでSC投与	70/140 mg：605	20120295試験のWeek 12の評価を完了し、プラセボ対照二重盲検投与期に治験薬の投与を中止していない被験者	52週

CM = 慢性片頭痛、EM = 反復性片頭痛、MMD = 月間片頭痛日数、Q4W = 4週に1回、SC = 皮下

1.1 試験デザイン

20120309試験は成人のEM患者を対象とした第II相試験、20170609試験は成人のEM及びCM患者を対象とした第III相試験であり、いずれも多施設共同、無作為化、層別化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。それぞれの試験デザインを図 1及び図 2に示す。

20120309試験

本試験は、初回スクリーニング期、4週間のベースライン期、24週間の二重盲検投与期、76週間の非盲検投与期及び12週間の安全性追跡調査期から構成された。ベースライン期を完了し、適格とされた被験者を無作為化し、エレヌマブ28 mg、70 mg、140 mg又はプラセボに1：2：2：2の比で、片頭痛予防薬の使用状況（使用中、過去に使用、使用歴なし）を層別因子として割り付けた。二重盲検投与期では各治験薬を4週に1回（Q4W）（Day 1、Week 4、8、12、16及び20）皮下（SC）投与し、続く非盲検投与期ではエレヌマブ70 mg又は140 mgをQ4WでSC投与した。非盲検投与期のエレヌマブの投与量は、当初70 mgに設定していたが、試験実施中に治験実施計画書を改訂し、改訂時の各被験者の進捗に応じて以下のように変更した。

- 非盲検投与期に移行しWeek 48を完了していた被験者：エレヌマブ70 mgの投与を継続（OL70の被験者）
- 非盲検投与期に移行したがWeek 48は完了していなかった被験者：次回投与時からエレヌマブ140 mgに増量（OL70-140の被験者）
- 二重盲検投与期を継続中であった被験者：エレヌマブ140 mgを投与（OL140の被験者）

本試験の主目的は、EM患者を対象に、月間片頭痛日数（MMD）のベースラインからの変化をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価することであった。有効性に関連する副次目的は、MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合をプラセボと比較することでエレヌマブの効果を評価すること、及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化をプラセボと比較することでエレヌマブの効果を評価することであった。

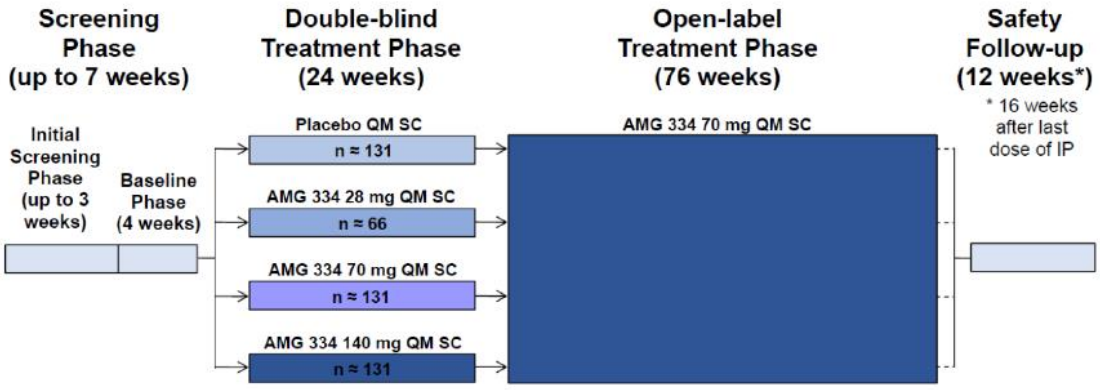
20170609試験

本試験は、スクリーニング期、4週間のベースライン期、24週間の二重盲検投与期、28週間の非盲検投与期及び8週間の安全性追跡調査期から構成された。ベースライン期を完了し、適格とされた被験者を無作為化し、エレヌマブ70 mg又はプラセボに1：1の比で、EM／CM及び片頭痛予防薬の使用状況（あり［使用中／過去に使用］、使用歴なし）を層別因子として割り付けた。二重盲検投与期では各治験薬をQ4W（Day 1、Week 4、8、12、16及び20）SC投与し、続く非盲検投与期ではすべての被験者にエレヌマブ70 mgをQ4WでSC投与した。

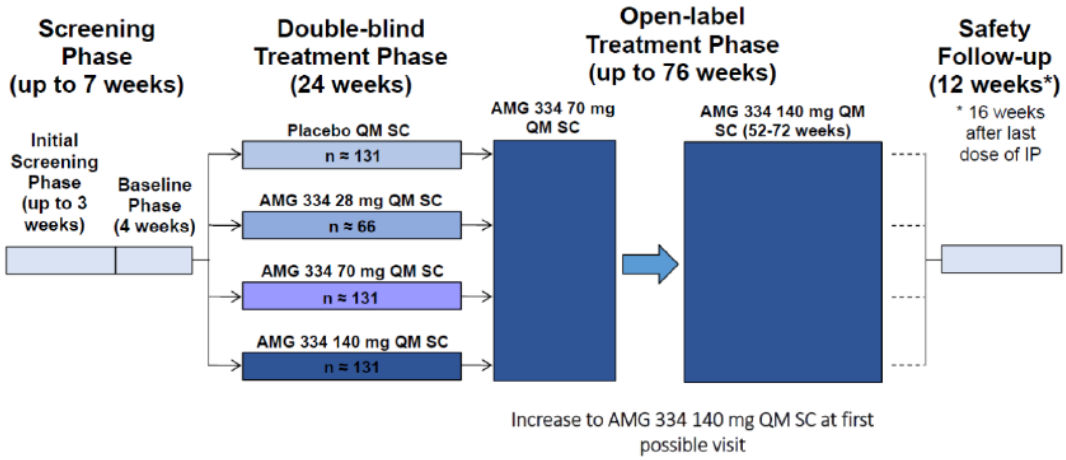
本試験の主目的は、MMDのベースラインからの変化をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価することであった。有効性に関連する副次目的は、MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合をプラセボと比較することでエレヌマブの効果を評価すること、及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価することであった。

図 1　試験デザイン（20120309試験）

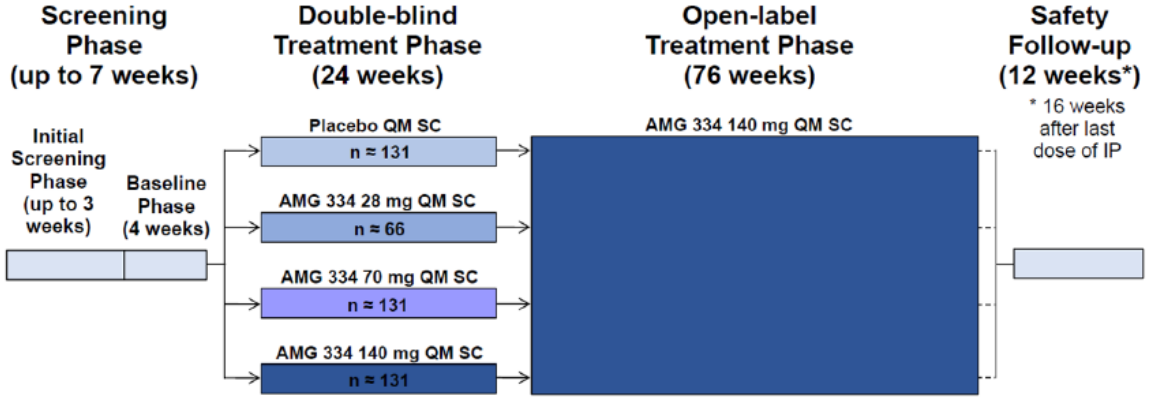
OL70の被験者



OL70-140の被験者



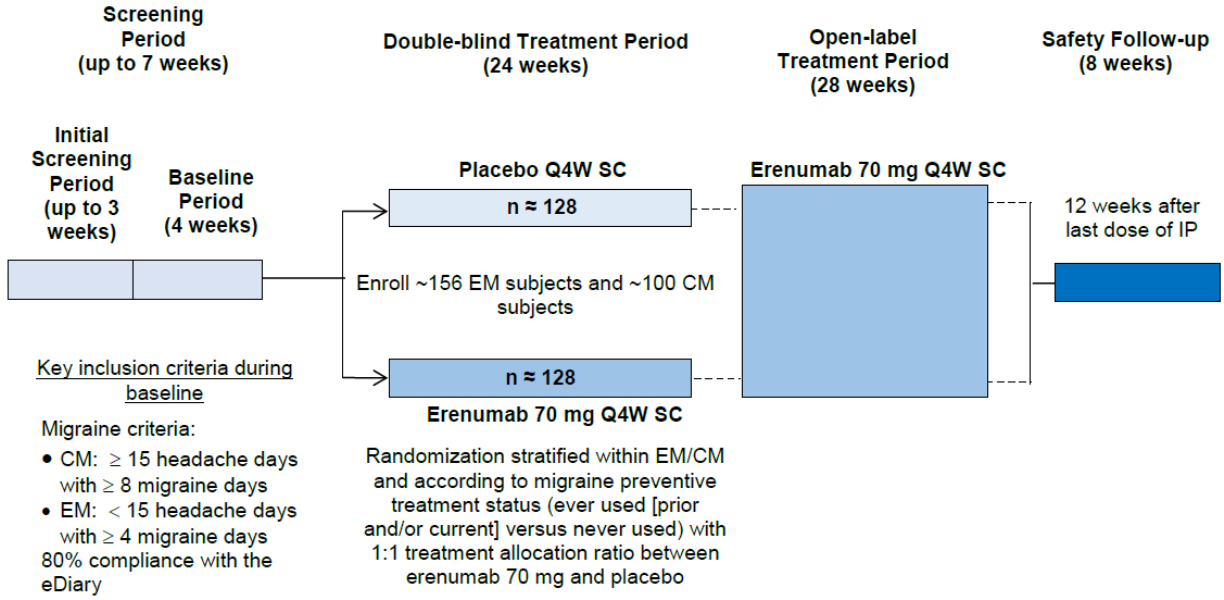
OL140の被験者



IP = investigational product; QM = Q4W; SC = subcutaneous

Source: Study Design and Treatment Schema for Subjects That Completed Week 48 Under Protocol Amendment 2 (OL70 subjects); Study Design and Treatment Schema for Subjects Still in the Double-blind Treatment Phase Protocol Amendment 2 (OL140 Subjects); Study Design and Treatment Schema for Subjects in the Open-label Phase AND Not Yet Completed W48 Under Protocol Amendment 2 (OL70-140 Subjects) in Section 16.1.1

図 2　試験デザイン（20170609試験）



CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; eDiary = electronic diary; IP = investigational product; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneously.

1.2　有効性評価項目

20120309試験及び20170609試験の主要評価項目は、Month 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化であった。平均MMDは、二重盲検投与期の最後の3カ月（Month 4、5、6、すなわちWeek 16、20、24）に認められたMMD（治験薬投与直前4週間のeDiaryデータに基づき28日換算で算出）を基に算出した。また、MMDのベースラインからの変化は、各時期のMMDからベースライン期の片頭痛日数を減じて算出した。

両試験の副次評価項目は、Month 4、5、6における平均MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合、及びMonth 4、5、6における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化であった。

また、両試験の探索的評価項目では、患者報告アウトカム（PRO）として、頭痛インパクトテスト6（HIT-6）、Migraine Physical Function Impact Diary（MPFID）単独項目、Migraine symptom interference itemsを評価し、さらに20170609試験ではMigraine Functional Impact Questionnaire（MFIQ）を評価した。

1.3　統計解析

1.3.1　被験者数の設定

20120309試験の予定被験者数は、エレヌマブ28 mg群で66例、並びにエレヌマブ70 mg群、140 mg群及びプラセボ群で各131例、20170609試験の予定被験者数は、エレヌマブ70 mg群及びプラセボ群で各128例（各群でEM約78例、CM約50例）であった。設定根拠を以下に示す。

20120309試験

主要評価項目であるMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化について、プラセボ群と比較したエレヌマブの治療効果の群間差を70 mg群で−1.12日、140 mg群で−1.30日と仮定し、過去に国内で実施されたトピラマートの臨床試験結果（ClinicalTrials.gov）を参考に共通の標準偏差を2.8日とした場合、プラセボ群、エレヌマブ70 mg群及び140 mg群の予定被験者数を131例とすると、70 mg群及び140 mg群は、それぞれ90%及び96%の検出力（有意水準0.05、両側検定）で、プラセボ群に対して優越性を示すことができる。また、28 mg群、プラセボ群、70 mg群及び140 mg群の予定被験者数（それぞれ66例、131例、131例及び131例）は、エレヌマブ28 mgでの治療効果を−0.55日と仮定した場合、MCP-Mod法による解析を用いて最小95%の検出力で用量反応性を明らかにでき、日本人集団での反応の推定値を得ることができる十分な被験者数である。

20170609試験

主要評価項目であるMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化について、20120309試験及びCM患者を対象とした海外20120295試験結果に基づき、1群あたりの被験者数115例（EM約70例、CM約45例、10%程度の中止脱落は含まない）では、プラセボ群と比較したエレヌマブ70 mg群の治療効果の群間差を−2.11日、共通の標準偏差を4.71日と仮定すると、有意水準両側0.05のt検定に基づくと少なくとも90%の検出力を確保できる。

また、MMDが少なくとも1日減少することは臨床的に意義のある変化と考えられ（Silberstein et al, 2010; Dodick et al, 2015）、計画した被験者数ではMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化の治療効果の群間差の点推定値が−1日を下回る確率は、EM及びCMの部分集団でそれぞれ93%及び88%と推定された。したがって、EM及びCMそれぞれにおいて、エレヌマブ70 mgの有効性をプラセボと比較して適切に評価可能であると考えた。

以上より、予定した被験者数では、試験全体集団で統計学的に有意な群間差を検出すると共に、EM及びCMいずれの部分集団においても治療効果の群間差の点推定値が−1日を下回ることを同時に達成できる確率は、80%程度になると見込まれた。

1.3.2 有効性解析対象集団

両試験において、主要解析の有効性評価項目の評価対象である有効性解析対象集団は、無作為割り付けされた全被験者から成るFull Analysis Set（FAS）のうち、治験薬を1回以上投与され、かつ二重盲検投与期のMMDのベースラインからの変化が1回以上評価された被験者を対象とした。本集団を対象とした解析は、無作為割付けの結果とは異なる治験薬が投与された場合でも、無作為割り付けされた投与群に基づいて行うこととした。

1.3.3 統計手法

20120309試験及び20170609試験の主要評価項目に対する統計手法を以下に示す。また、各試験の主要評価項目に関する感度分析、副次評価項目に対する統計手法は、それぞれ付録表 22及び付録表23に示した。

20120309試験

二重盲検投与期間のMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化については、投与群、ベースライン値、層別因子、予定された来院及び投与群と予定された来院の交互作用で調整した反復測定線形混合効果モデル（repeated measures linear mixed effects model）を用いて解析し、欠測データの補完は行わなかった。投与群ごとのベースラインからの変化の最小二乗平均値（LSM）及び95%信頼区間（CI）、LSMの投与群間差（エレヌマブ群－プラセボ群）及び95%CI、並びにP値を報告した。各エレヌマブ群とプラセボ群との比較は、エレヌマブ140 mg群 vs. プラセボ群、70 mg群 vs. プラセボ群、28 mg群 vs.プラセボ群の順序で逐次に両側有意水準0.05で検定し、低用量群の検定は高用量群が統計学的に有意な場合にのみ行うこととした。

なお、すべての有効性評価項目について、多重性調整を考慮せず各エレヌマブ群とプラセボ群を比較した名目上のP値を算出した。

20170609試験

二重盲検投与期間のMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化については、投与群、ベースライン値、層別因子、予定された来院及び投与群と予定された来院の交互作用で調整した反復測定線形混合効果モデル（repeated measures linear mixed effects model）を用いて解析し、欠測データの補完は行わなかった。投与群ごとのベースラインからの変化のLSM及び95%CI、LSMの投与群間差（エレヌマブ70 mg群－プラセボ群）及び95%CI、並びにP値を報告した。さらに、エレヌマブ70 mg群とプラセボ群の比較を検定によって行い、その際の有意水準は両側0.05とした。

また、各試験では下記の部分集団解析を行った。

- EM／CM別（EM、CM）（20170609試験のみ）
- ベースライン期のMMD（8日未満、8日以上）
- 片頭痛予防薬の使用の有無（使用あり［使用中及び過去に使用を含む］、使用なし）
- 片頭痛予防薬の治療不成功の有無（不成功あり、不成功なし［使用なし含む］）
- BMI（中央値未満、中央値以上）
- 体重（中央値未満、中央値以上）

2. 個々の試験の要約

2.1 国内試験（評価資料）

2.1.1 20120309試験

20120309試験は、成人のEM患者を対象とした、多施設共同、無作為化、層別化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第II相試験であった。試験デザインの詳細は1.1項に記載した。

主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 3に示す。主要評価項目であるMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化は、エレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。

表 3 主要評価項目及び副次評価項目の結果の要約
（20120309試験、有効性解析対象集団、主要解析）

		AMG 334		
	Placebo (N = 136)	28 mg (N = 66)	70 mg (N = 135)	140 mg (N = 136)
Primary Endpoint				
Baseline – mean (SD)	7.67 (2.34)	7.75 (2.08)	7.84 (2.31)	8.18 (2.40)
Change from baseline at mean over months 4, 5, and 6 in monthly migraine days				
LSM estimate	0.06	-1.19	-2.25	-1.83
(95% CI)	(-0.46, 0.58)	(-1.91, -0.47)	(-2.78, -1.73)	(-2.35, -1.31)
Difference in LSM	-	-1.25	-2.31	-1.89
(95% CI)	-	(-2.10, -0.41)	(-3.00, -1.62)	(-2.58, -1.20)
Unadjusted p-value	-	0.004	< 0.001	< 0.001
Secondary Endpoints				
Achievement of ≥ 50% reduction from baseline in mean monthly migraine days – n (%)	10 (7.4)	13 (19.7)	39 (28.9)	37 (27.2)
Common odds ratio[a]	-	3.21	5.60	4.73
(95% CI)	-	(1.30, 7.88)	(2.60, 12.06)	(2.24, 9.99)
Unadjusted p-value	-	0.009	< 0.001	< 0.001
Change from baseline in mean monthly acute migraine-specific medication days				
Baseline – mean (SD)	5.57 (2.50)	5.54 (2.84)	5.45 (2.86)	5.97 (2.94)
Change from baseline at mean over months 4, 5, and 6				
LSM estimate	0.88	-0.19	-1.19	-1.16
(95% CI)	(0.44, 1.33)	(-0.80, 0.43)	(-1.64, -0.74)	(-1.60, -0.71)
Difference in LSM	-	-1.07	-2.07	-2.04
(95% CI)	-	(-1.80, -0.35)	(-2.66, -1.49)	(-2.63, -1.45)
Unadjusted p-value	-	0.004	< 0.001	< 0.001

- = not applicable; % = n/N1 x 100; CI = confidence interval; LSM = least squares means; N = number of subjects in the analysis set; N1 = N; n = number of responders at corresponding visit; SD = standard deviation
The pairwise comparisons compared each AMG 334 group versus placebo (reference group).

[a] The common odds ratios and p-values were obtained from a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by stratification factor prior/current treatment with migraine prophylactic medication.

2.1.2 20170609試験

20170609試験は、成人のEM及びCM患者を対象とした、多施設共同、無作為化、層別化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第III相試験であった。試験デザインの詳細は1.1項に記載した。

主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 4に示す。主要評価項目であるMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化は、エレヌマブ70 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。

表 4 主要評価項目及び副次評価項目の結果の要約
（20170609試験、有効性解析対象集団、主要解析）

	Placebo (N = 131)	AMG 334 70 mg QM (N = 130)
Primary Endpoint		
Baseline – mean (SD)	11.84 (5.70)	12.40 (5.99)
Change from baseline at mean over months 4, 5, and 6 in monthly migraine days		
LSM estimate	-1.98	-3.60
(95% CI)	(-2.72, -1.24)	(-4.36, -2.85)
Difference in LSM	–	-1.62
(95% CI)	–	(-2.52, -0.73)
p-value	–	< 0.001
Secondary Endpoints		
Achievement of ≥ 50% reduction from baseline in mean monthly migraine days – n (%)	22 (16.8)	41 (31.5)
Common odds ratio	–	2.33
(95% CI)	–	(1.29, 4.23)
p-value	–	0.005
Change from baseline in mean monthly acute migraine-specific medication days		
Baseline – mean (SD)	9.23 (5.21)	9.57 (5.88)
Change from baseline at mean over months 4, 5, and 6		
LSM estimate	-1.10	-2.57
(95% CI)	(-1.74, -0.46)	(-3.21, -1.93)
Difference in LSM	–	-1.47
(95% CI)	–	(-2.24, -0.71)
p-value	–	< 0.001

– = not applicable; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of responders derived from mean over months 4, 5, and 6; % = n / N1 * 100; SD = standard error; CI = confidence interval; LSM = least squares means
Adjusted analysis utilizes a generalized linear mixed model which includes treatment, visit, treatment-by-visit interaction, stratification factor of prior migraine preventive treatment status (ever used or never used), and baseline value as covariates and assumes a first-order auto regression covariance structure. Adjusted analysis results are obtained using contrasts. Nominal p-value is presented without multiplicity adjustment.
Common odds ratio and p-value are obtained from a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by stratification factor of prior migraine preventive treatment status (ever used or never used).

2.2 海外試験（参考資料）

2.2.1 20120296試験

20120296試験は、EM患者を対象とした、多施設共同、無作為化、層別化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第III相試験であった。本試験は、スクリーニング期、4週間のベースライン期、24週間のプラセボ対照二重盲検投与期、28週間の実薬投与期及び12週間の安全性追跡調査期から構成された。ベースライン期を完了し、適格とされた被験者を無作為化し、エレヌマブ70 mg、140 mg又はプラセボに1：1：1の比で割り付け（地域［北米、その他］及び片頭痛予防薬の使用状況［過去に使用、使用中、使用歴なし］で層別）、二重盲検投与期では各治験薬をQ4WでSC投与した。二重盲検投与期を終了した被験者を再度無作為化し、エレヌマブ70 mg又は140 mgに1：1の比で割り付け、実薬投与期では投与量に対する盲検下で各治験薬をQ4WでSC投与した。

本試験の主目的は、EM患者を対象に、MMDのベースラインからの変化をプラセボと比較することでエレヌマブの効果を評価することであった。有効性に関連する副次目的は以下のとおりであった。

- MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価する。
- 片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価する。
- MPFIDを指標とする身体障害領域スコアのベースラインからの変化をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価する。
- MPFIDを指標とする日常生活領域への影響スコアのベースラインからの変化をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価する。

ベースライン期を完了し適格とされた955例を無作為化し、エレヌマブ70 mg群（317例）、140 mg群（319例）又はプラセボ群（319例）に割り付けた。このうち、二重盲検投与期で治験薬を1回以上投与された被験者は952例であり、二重盲検投与期を完了した被験者は858例（89.8%）であった。さらに、実薬投与期に移行した被験者は845例（88.5%）であり、このうち実薬投与期を完了した被験者は762例（90.2%）であった。

無作為化された被験者の年齢の平均値（範囲）は40.9（18～65）歳、85.2%の被験者が女性であり、89.1%の被験者が白人であった。ベースライン期のMMDの平均値（標準偏差［SD］）は8.29（2.48）日、ベースライン期に片頭痛急性期治療薬を使用した被験者の割合は58.8%、少なくとも1剤の片頭痛予防薬で治療不成功であった被験者の割合は38.7%であった。

主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 5に示す。主要評価項目であるMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化は、エレヌマブ70 mg群及び140 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。

表 5　主要評価項目及び副次評価項目の結果の要約（20120296試験、有効性解析対象集団）

	Placebo (N = 316)	AMG 334 70 mg (N = 312)	AMG 334 140 mg (N = 318)
Primary Endpoint			
Change from baseline in mean monthly migraine days			
Baseline – mean (SD)	8.25 (2.51)	8.31 (2.45)	8.33 (2.48)
Change from baseline to months 4, 5, and 6[a,b]			
LSM estimate (95% CI)	-1.83 (-2.18, -1.48)	-3.23 (-3.58, -2.88)	-3.67 (-4.02, -3.33)
Difference in LSM (95% CI)	--	-1.40 (-1.88, -0.92)	-1.85 (-2.33, -1.37)
p-value	--	< 0.001	< 0.001
Secondary Endpoints to Months 4, 5, and 6[a,b]			
Achievement of ≥ 50% reduction from baseline in mean monthly migraine days – n (%)			
Common odds ratio[c] (95% CI)	--	2.13 (1.52, 2.98)	2.81 (2.01, 3.94)
p-value	--	< 0.001	< 0.001
Change from baseline in mean monthly acute migraine-specific medication treatment days			
Baseline – mean (SD)	3.43 (3.43)	3.24 (3.40)	3.42 (3.48)
Change from baseline			
LSM estimate (95% CI)	-0.20 (-0.41, 0.02)	-1.13 (-1.34, -0.92)	-1.61 (-1.83, -1.40)
Difference in LSM (95% CI)	--	-0.94 (-1.23, -0.64)	-1.42 (-1.71, -1.12)
p-value	--	< 0.001	< 0.001
Change from baseline in mean monthly average physical impairment domain scores			
Baseline – mean (SD)	12.24 (9.43)	12.56 (9.65)	11.98 (8.95)
Change from baseline			
LSM estimate (95% CI)	-2.38 (-3.16, -1.59)	-4.24 (-5.02, -3.45)	-4.81 (-5.59, -4.03)
Difference in LSM (95% CI)	--	-1.86 (-2.95, -0.77)	-2.43 (-3.51, -1.35)
p-value	--	< 0.001	< 0.001
Change from baseline in mean monthly average impact on everyday activities domain scores			
Baseline – mean (SD)	13.65 (9.07)	14.04 (8.88)	13.00 (8.21)
Change from baseline			
LSM estimate (95% CI)	-3.30 (-4.06, -2.53)	-5.52 (-6.28, -4.75)	-5.86 (-6.62, -5.10)
Difference in LSM (95% CI)	--	-2.22 (-3.28, -1.16)	-2.57 (-3.62, -1.51)
p-value	--	< 0.001	< 0.001

Results are for the Efficacy Analysis Set (subjects who received at least 1 dose of investigational product and had at least 1 change from baseline measurement in monthly migraine days during the double-blind treatment phase).

CI = confidence interval; LSM = least square mean; N = number of subjects in the efficacy analysis set; SD = standard deviation

[a] Adjusted analysis utilizes a generalized linear mixed model which includes treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factors region and prior/current treatment with migraine prophylactic medication, and baseline value as covariates and assuming a first-order autoregressive covariance structure. P-values for pairwise comparisons are nominal p-values without multiplicity adjustment.

[b] Adjusted analysis results for mean over months 4, 5, and 6 are obtained from the same generalized linear mixed model using contrasts.

[c] The common odds ratios and p-values are obtained from a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by stratification factors region and prior/current treatment with migraine prophylactic medication. The same analysis is repeated for each visit. P-values for pairwise comparisons are nominal p-values obtained from the CMH test using data including placebo and corresponding AMG 334 dose group only. Breslow day test for homogeneity of the odds ratio cross strata for responder derived from the mean over months 4, 5, and 6 is 0.84 for 70 mg and 0.82 for 140 mg.

2.2.2 20120297試験

本試験は、EM患者を対象とした、多施設共同、無作為化、層別化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第III相試験であった。本試験は、スクリーニング期、4週間のベースライン期、12週間のプラセボ対照二重盲検投与期、28週間の非盲検投与期及び8週間の安全性追跡調査期から構成された。ベースライン期を完了し、適格とされた被験者を無作為化し、エレヌマブ70 mg又はプラセボに1：1の比で割り付け（地域［北米、その他］及び片頭痛予防薬の使用状況［過去に使用、使用中、使用歴なし］で層別）、二重盲検投与期では各治験薬をQ4WでSC投与した。非盲検投与期では、すべての被験者にエレヌマブ70 mgをQ4WでSC投与した。

本試験の主目的は、EM患者を対象にMMDのベースラインからの変化をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価することであった。有効性に関連する副次目的は以下のとおりであった。

- MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価する。
- 片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価する。
- MPFIDを指標とする日常生活領域への影響スコアの平均値がベースラインから5ポイント以上減少した被験者の割合をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価する。
- MPFIDを指標とする身体障害領域スコアの平均値がベースラインから5ポイント以上減少した被験者の割合をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価する。

ベースライン期を完了し適格とされた577例を無作為化し、エレヌマブ70 mg群（286例）又はプラセボ群（291例）に割り付けた。このうち、二重盲検投与期で治験薬を1回以上投与された被験者は572例（99.1%）であり、二重盲検投与期を完了した被験者は544例（94.3%）であった。さらに、非盲検投与期に移行し、エレヌマブが1回以上投与された被験者は538例（93.2%）であり、このうち486例（90.3%）が非盲検投与期を完了した。

無作為化された被験者の年齢の平均値（範囲）は42.3（18～65）歳、85.3%の被験者が女性であり、89.8%の被験者が白人であった。ベースライン期のMMDの平均値（SD）は8.26（2.62）日、ベースライン期に片頭痛急性期治療薬を使用した被験者の割合は61.0%、少なくとも1剤の片頭痛予防薬で治療不成功であった被験者の割合は40.2%であった。

主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 6に示す。主要評価項目であるMonth 3における平均MMDのベースラインからの変化は、エレヌマブ70 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。

表 6　主要評価項目及び副次評価項目の結果の要約（20120297試験、有効性解析対象集団）

	Placebo (N = 288)	AMG 334 70 mg (N = 282)
Primary Endpoint		
Change from baseline in monthly migraine days		
Baseline– mean (SD)	8.38 (2.58)	8.13 (2.57)
Change from baseline at month 3 (week 12)[a]		
LSM estimate (95% CI)	-1.84 (-2.25, -1.43)	-2.88 (-3.30, -2.47)
Difference in LSM (95% CI)	--	-1.04 (-1.61, -0.47)
p-value	--	< 0.001
Secondary Endpoints at Month 3 (week12)		
Achievement of ≥ 50% reduction from baseline in monthly migraine treatment days-- n (%)	85 (29.5)	112 (39.7)
Common odds ratio[b] (95% CI)	--	1.59 (1.12, 2.27)
p-value	--	0.010
Change from baseline in monthly acute migraine-specific medication days		
Baseline– mean (SD)	3.43 (3.59)	3.75 (3.65)
Change from baseline[a]		
LSM estimate (95% CI)	-0.62 (-0.89, -0.35)	-1.21 (-1.48, -0.94)
Difference in LSM (95% CI)	--	-0.59 (-0.96, -0.21)
p-value	--	0.002
Achievement of at least a 5-point reduction from baseline on average impact on everyday activities domain scores – n (%)	103 (35.8)	114 (40.4)
Common odds ratio[b] (95% CI)	--	1.22 (0.87, 1.71)
p-value	--	0.26
Achievement of at least a 5-point reduction from baseline on average physical impairment domain scores – n (%)	78 (27.1)	93 (33.0)
Common odds ratio[b] (95% CI)	--	1.33 (0.92, 1.90)
p-value	--	0.13

CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of subjects in the Efficacy Analysis Set; SD = standard deviation.

[a] Adjusted analysis utilizes a generalized linear mixed model which includes treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factors region and prior/current treatment with migraine prophylactic medication, and baseline value as covariates and assumes a first-order autoregressive covariance structure. P-values are nominal p-values without multiplicity adjustment.

[b] The common odds ratios and p-values are obtained from a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by stratification factors region and prior/current treatment with migraine prophylactic medication. The same analysis is repeated for each visit. P-values are nominal p-values obtained from the CMH test.

Results are for the Efficacy Analysis Set (subjects who received at least 1 dose of investigational product and had at least 1 change from baseline measurement in monthly migraine days during the double-blind treatment phase). The pairwise comparisons compare AMG 334 70 mg vs placebo (reference group).

2.2.3 20120178試験

20120178試験は、EM患者を対象とした、多施設共同、無作為化、層別化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第II相試験であった。本試験は、スクリーニング期、4週間のベースライン期、12週間のプラセボ対照二重盲検投与期、最長256週間の非盲検投与期及び8週間の安全性追跡調査期で構成された。ベースライン期を完了し、適格とされた被験者を無作為化し、エレヌマブ7 mg、21 mg、70 mg又はプラセボに2：2：2：3の比で割り付け（地域［北米、その他］で層別）、二重盲検投与期では各治験薬をQ4WでSC投与した。非盲検投与期ではすべての被験者にエレヌマブをQ4WでSC投与した。非盲検投与期におけるエレヌマブの投与量は当初70 mgであったが、その後治験実施計画書を改訂し140 mgに増量した。

本試験の主目的は、EM患者を対象にMMDのベースラインからの変化をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価することであった。有効性に関連する副次目的は以下のとおりであった。

- MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価する。
- 月間片頭痛発作回数のベースラインからの減少をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価する。

ベースライン期を完了し適格とされた483例を無作為化し、エレヌマブ7 mg群（108例）、21 mg群（108例）、70 mg群（107例）又はプラセボ群（160例）に割り付けた。治験薬を1回以上投与された被験者は472例（97.7%）であり、二重盲検投与期を完了した被験者は448例（92.8%）であった。さらに、非盲検投与期に移行した被験者は383例（79.3%）であり、このうち非盲検投与期に治験薬投与を完了した被験者は167例（43.6%）であった。

無作為化された被験者の年齢の平均値（範囲）は41.1（18～62）歳、80.5%の被験者が女性であり、91.5%の被験者が白人であった。ベースライン期のMMDの平均値（SD）は8.73（2.72）日、ベースライン期に片頭痛急性期治療薬を使用した被験者の割合は68.5%、少なくとも1剤の片頭痛予防薬で治療不成功であった被験者の割合は35.4%であった。

主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 7に示す。主要評価項目であるMonth 3におけるMMDのベースラインからの変化は、エレヌマブ70 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意であったが、エレヌマブ21 mg群及び7 mg群ではプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 7　主要評価項目及び副次評価項目の結果の要約（20120178試験、有効性解析対象集団）

	Placebo (N = 153)	AMG 334 7 mg (N = 107)	AMG 334 21 mg (N = 102)	AMG 334 70 mg (N = 104)
Primary Endpoint				
Change from baseline in monthly migraine days				
Baseline– mean (SD)	8.66 (2.59)	8.70 (2.68)	9.04 (2.66)	8.63 (2.47)
Change from baseline at week 12[a]				
LSM estimate (95% CI)	-2.28 (-2.89, -1.68)	-2.18 (-2.89, -1.46)	-2.39 (-3.14, -1.64)	-3.40 (-4.13, -2.67)
Difference in LSM (95% CI) p-value	–	0.11 (-0.83, 1.05) 0.82	-0.10 (-1.07, 0.86) 0.83	-1.12 (-2.06, -0.17) 0.021*
Secondary Endpoints				
Achievement of ≥ 50% reduction from baseline in monthly migraine days at week 12 - n (%)[b]	43 (29.9)	30 (28.8)	32 (34.4)	46 (46.5)
Odds ratio (95% CI) p-value	–	0.93 (0.53, 1.63) 0.80	1.25 (0.71, 2.18) 0.44	2.00 (1.17, 3.42) 0.011
Change from baseline in monthly migraine attacks				
Baseline– mean (SD)	5.32 (1.47)	5.33 (1.48)	5.58 (1.29)	5.36 (1.45)
Change from baseline at week 12[a]				
LSM estimate (95% CI)	-1.44 (-1.77, -1.11)	-1.07 (-1.46, -0.69)	-1.42 (-1.83, -1.01)	-1.84 (-2.24, -1.44)
Difference in LSM (95% CI) p-value	–	0.37 (-0.14, 0.87) 0.16	0.02 (-0.51, 0.54) 0.95	-0.40 (-0.92, 0.12) 0.13

LSM = least squares mean
Results are for the Efficacy Analysis Set (subjects who received at least 1 dose of investigational product and had ≥ 4 migraine days during the baseline phase). Change and reduction from baseline for endpoints are evaluated at the last 4 weeks of the 12-week double-blind treatment phase. Pairwise comparison was made by each AMG 334 group vs placebo (reference group).
* Considered statistically significant after adjusting for multiple comparisons.
[a] Adjusted analysis utilized generalized linear mixed model which included treatment, visit, treatment by visit, stratification factor (region), and baseline value as covariates and assumed a first-order autoregressive covariance structure. P-values for pairwise comparison were unadjusted p-values. P-value for linear trend was obtained from the same model using contrast (-3, -1, 1, 3).
[b] The common odds ratio and p-values were obtained from a generalized linear mixed model with logit link. Model included treatment, visit, treatment by visit, stratification factor (region), and baseline value as covariates and assumed a first-order autoregressive covariance structure. P-values for pairwise comparison were unadjusted p-values.

2.2.4 20120295試験及び20130255試験

20120295試験は、CM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、並行群間比較、第II相試験であり、20130255試験は、20120295試験の二重盲検投与期を完了した被験者を対象とした、多施設共同、非盲検継続試験であった。

20120295試験は、スクリーニング期、4週間のベースライン期、12週間のプラセボ対照二重盲検投与期及び12週間の安全性追跡調査期で構成された。ベースライン期を完了し、適格とされた被験者を無作為化し、エレヌマブ70 mg群、140 mg群又はプラセボ群に2：2：3の比で割り付け（地域［北米、その他］及びベースライン時の頭痛治療薬の乱用［あり、なし］で層別）、二重盲検投与期では各治験薬をQ4WでSC投与した。本試験で二重盲検投与期を完了した被験者は、非盲検継続試験である20130255試験への組入れを可とした。

本試験の主目的は、CM患者を対象にMMDのベースラインからの変化をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価することであった。有効性に関連する副次目的は以下のとおりであった。

- MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価する。
- 片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価する。
- 月間頭痛時間のベースラインからの変化をプラセボと比較することで、エレヌマブの効果を評価する。

ベースライン期を完了し適格とされた667例を無作為化し、エレヌマブ70 mg群（191例）、140 mg群（190例）又はプラセボ群（286例）に割り付けた。治験薬を1回以上投与された被験者は660例（99.0%）であり、二重盲検投与期を完了した被験者は637例（95.5%）であった。

無作為化された被験者の年齢の平均値（範囲）は42.1（18～66）歳、82.8%の被験者が女性であり、94.2%の被験者が白人であった。ベースライン期のMMDの平均値（SD）は17.99（4.63）日、ベースライン期に片頭痛急性期治療薬を使用した被験者の割合は77.5%、medication overuseと考えられた被験者の割合は41.1%、少なくとも1剤の片頭痛予防薬で治療不成功であった被験者の割合は67.9%であった。

主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 8に示す。主要評価項目である二重盲検投与期の最後の4週間におけるMMDのベースラインからの変化は、エレヌマブ70 mg群及び140 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。

表 8　主要評価項目及び副次評価項目の結果の要約（20120295試験、有効性解析対象集団）

	Placebo (N = 281)	AMG 334 70 mg (N = 188)	AMG 334 140 mg (N = 187)
Primary Endpoint			
Change from baseline in monthly migraine days			
Baseline– mean (SE)	18.24 (0.28)	17.94 (0.32)	17.78 (0.34)
Change from baseline at week 12			
LSM estimate (95% CI)	-4.18 (-4.86, -3.50)	-6.64 (-7.47, -5.81)	-6.63 (-7.45, -5.80)
Difference in LSM (95% CI)	–	-2.46 (-3.52, -1.39)	-2.45 (-3.51, -1.38)
p-value[a]	–	< 0.001	< 0.001
Secondary Endpoints			
Achievement of ≥ 50% reduction from baseline in monthly migraine days - n (%)[b]	66 (23.5)	75 (39.9)	77 (41.2)
Odds ratio (95% CI)	–	2.18 (1.46, 3.27)	2.34 (1.56, 3.51)
p-value[c]	–	< 0.001	< 0.001
Change from baseline in acute migraine-specific medication days			
Baseline– mean (SE)	9.42 (0.45)	8.77 (0.53)	9.68 (0.51)
Change from baseline at week 12			
LSM estimate (95% CI)	-1.58 (-2.05, -1.11)	-3.45 (-4.02, -2.87)	-4.13 (-4.70, -3.56)
Difference in LSM (95% CI)	–	-1.86 (-2.60, -1.13)	-2.55 (-3.28, -1.82)
p-value[a]	–	< 0.001	< 0.001
Change from baseline in cumulative headache hours			
Baseline – mean (SE)	235.28 (7.52)	223.61 (9.23)	215.06 (9.03)
Change from baseline at week 12			
LSM estimate (95% CI)	-55.22 (-66.38, -44.06)	-64.76 (-78.34, -51.17)	-74.53 (-88.05, -61.01)
Difference in LSM (95% CI)	–	-9.54 (-26.98, 7.90)	-19.31 (-36.71, -1.92)
p-value[a]	–	0.28	0.030

CI = confidence interval; LSM = least square mean; N = number of subjects in the Efficacy Analysis Set; SE = standard error
Results are for the Efficacy Analysis Set (subjects who received at least 1 dose of investigational product and completed at least 1 post baseline monthly eDiary measurement). Change and reduction from baseline for endpoints are evaluated at the last 4 weeks of the 12-week double-blind treatment phase. The pairwise comparisons compare each AMG 334 group vs placebo (reference group).

[a] Adjusted analysis utilizes a linear mixed effects model that includes treatment, visit, treatment-by-visit interaction, stratification factors region and medication overuse, and baseline value as covariates and assuming a first-order autoregressive covariance structure. The p-values for pairwise comparisons are nominal without multiplicity adjustment. The hierarchical gate-keeping procedures and Hochberg's method were used for hypothesis testing.

[b] n = Number of responders at the week 12 visit. Percentages calculated using % = n/N1 * 100, where the denominator N1 = number of subjects with percentage reduction calculated at the week 12 visit (281, 188, and 187 subjects for the placebo, AMG 334 70-mg, and 140-mg treatment groups, respectively).

[c] The adjusted odds ratios and p-values are obtained from a Cochran-Mantel-Haenszel test after the missing data are imputed as non-response, stratified by stratification factors region and medication overuse. The p-values for pairwise comparisons are nominal obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel test using data including placebo and corresponding AMG 334 dose group only.

20130255試験では、先行試験である20120295試験の二重盲検投与期を完了し、本試験の組入れ基準に適合した被験者を、20120295試験のWeek 12の評価終了後14日以内に組み入れた。本試験は、52週間の非盲検投与期及び12週間の安全性追跡調査期から構成された。エレヌマブの投与量は、当初は70 mg Q4Wであったが、治験実施計画書を改訂し140 mg Q4Wに増量した（モジュール2.7.6、16項参照）。

本試験の主目的は、CM患者を対象にエレヌマブを長期投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、エレヌマブを長期投与したときの有効性を以下の項目により評価することであった。

- MMDのベースラインからの変化
- MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合
- 片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化
- 月間頭痛時間のベースラインからの変化

本試験には609例が組み入れられた。エレヌマブの初回投与量別の内訳は、70 mgが549例、140 mgが60例であった。また、試験期間を通じたエレヌマブ投与量別の内訳は、70 mgのみが350例、140 mgのみが60例、治験実施計画書改訂に伴いWeek 28以前に70 mgから140 mgに増量が199例であった。また、治験薬の投与を中止した被験者は139例（22.8%）であった。

副次目的である有効性評価項目の結果を以下に示す。なお。各ベースライン値は20120295試験のベースライン期の値を用い、エレヌマブ投与量にかかわらず有効性解析対象集団全体605例の結果を示した。

- MMDについて、ベースライン期（平均値［SD］）では18.11（4.53）日であり、ベースラインからの変化（平均値［95%CI］）は、Week 24で−8.36（−8.92, −7.80）日、Week 52で−9.29（−9.96, −8.62）日であった。
- MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合（95%CI）は、Week 24で53.6（49.2～58.0）%、Week 52で59.0（54.0～63.8）%であった。
- 片頭痛急性期治療薬の月間使用日数について、ベースライン期（平均値［SD］）では9.53（7.26）日であり、ベースラインからの変化（平均値［95%CI］）は、Week 24で−4.39（−4.84, −3.95）日、Week 52で−4.97（−5.51, −4.44）日であった。
- 月間頭痛時間について、ベースライン期（平均値［SD］）では226.84（125.54）時間であり、ベースラインからの変化（平均値［95%CI］）は、Week 24で−100.41（−110.47, −90.35）時間、Week 52で−107.44（−118.85, −96.02）時間であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、評価資料である国内試験の20120309試験及び2017609試験の結果について記載する。

3.1 試験対象集団

試験対象は、20120309試験ではEM患者、20170609試験ではEM患者及びCM患者であり、いずれの試験でも12カ月以上の片頭痛（前兆の有無は問わない）の既往歴を有し、スクリーニング時の年齢が20～65歳の患者とした。なお、EM及びCMの基準は、それぞれ「月間の頭痛日数が15日未満かつそのうち片頭痛日数が4日以上」及び「月間の頭痛日数が15日以上かつそのうち片頭痛日数が8日以上」とした。

3.1.1 被験者の内訳

20120309試験及び20170609試験の被験者の内訳をそれぞれ付録表 24及び付録表 25に示す。

20120309試験では、475例を無作為化し、エレヌマブ28 mg群（67例）、70 mg群（135例）、140 mg群（137例）又はプラセボ群（136例）に割り付けた。二重盲検投与期では、エレヌマブ28 mg群の1例を除くすべての被験者に治験薬が1回以上投与され、463例（97.5%）が治験薬投与を完了した。二重盲検投与期を完了した被験者は462例（97.3%）であり、二重盲検投与期に試験を中止した12例（2.5%）における中止理由の内訳は、被験者の希望が8例（1.7%）、治験実施計画書で規定する基準に該当が3例（0.6%）及び治験依頼者による判断が1例（0.2%）であった。

非盲検投与期では、459例にエレヌマブが1回以上投与され、投与量の内訳は70 mgのみが270例、140 mgのみが73例、70 mgで開始し140 mgに増量が116例であった。非盲検投与期を完了した被験者は426例（92.8%）であり、非盲検投与期に試験を中止した33例（7.2%）における中止理由の内訳は、被験者の希望が27例（5.9%）、治験実施計画書で規定する基準に該当が5例（1.1%）及び治験依頼者による判断が1例（0.2%）であった。

有効性解析対象集団には、二重盲検投与期で473例、非盲検投与期で459例が含まれた。

20170609試験では、261例を無作為化し、エレヌマブ70 mg群（130例）又はプラセボ群（131例）に割り付けた。二重盲検投与期では、すべての被験者に治験薬が1回以上投与され、254例（97.3%）が治験薬投与及び二重盲検投与期を完了した。二重盲検投与期に試験を中止した7例（2.7%）における中止理由の内訳は、被験者の希望が6例（2.3%）及びコンプライアンス不良が1例（0.4%）であった。

二重盲検投与期の有効性解析対象集団には、261例が含まれた。

3.1.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン疾患特性

20120309試験及び20170609試験における人口統計学的特性をそれぞれ表 9及び表 10に示す。

20120309試験及び20170609試験において無作為化された被験者の多くが女性（それぞれ84.2%及び87.0%）であり、年齢の中央値は40歳代半ば（いずれも45歳）、体重の中央値は50 kg台半ば（それぞれ54.4 kg及び54.5 kg）であった。人口統計学的特性は、投与群間及び試験間でおおむね均衡していた。

表 9　人口統計学的特性（20120309試験、FAS、主要解析）

	Placebo (N = 136)	AMG 334 28 mg (N = 67)	AMG 334 70 mg (N = 135)	AMG 334 140 mg (N = 137)	Total (N = 475)
Sex - n (%)					
Male	18 (13.2)	12 (17.9)	20 (14.8)	25 (18.2)	75 (15.8)
Female	118 (86.8)	55 (82.1)	115 (85.2)	112 (81.8)	400 (84.2)
Ethnicity - n (%)					
Hispanic/Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic/Latino	136 (100.0)	67 (100.0)	135 (100.0)	137 (100.0)	475 (100.0)
Race - n (%)					
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	136 (100.0)	67 (100.0)	135 (100.0)	137 (100.0)	475 (100.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)					
Mean	43.7	42.8	43.8	45.0	44.0
SD	9.1	6.9	9.0	8.3	8.6
Median	45.0	43.0	44.0	45.0	45.0
Q1, Q3	38.5, 51.0	39.0, 48.0	39.0, 50.0	41.0, 50.0	39.0, 50.0
Min, Max	21, 61	22, 57	20, 64	23, 64	20, 64
Body mass index (kg/m^2)					
Mean	22.09	22.06	21.65	22.05	21.95
SD	3.51	3.55	3.49	3.51	3.50
Median	21.57	21.27	21.01	21.36	21.33
Q1, Q3	19.59, 24.15	19.48, 23.73	19.36, 23.22	19.53, 24.25	19.46, 23.79
Min, Max	16.4, 38.1	14.8, 34.6	13.9, 36.0	15.6, 36.1	13.9, 38.1
Body weight (kg)					
Mean	56.58	57.59	55.35	57.67	56.68
SD	10.19	10.19	11.27	10.96	10.74
Median	54.30	56.70	53.40	55.20	54.40
Q1, Q3	50.00, 61.60	50.70, 61.80	47.80, 60.40	49.10, 64.30	49.10, 62.10
Min, Max	42.0, 98.5	40.5, 91.7	32.1, 102.0	39.8, 99.7	32.1, 102.0

N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with non-missing values; SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; Min = minimum; Max = maximum.

表 10　人口統計学的特性（20170609試験、FAS、主要解析）

	Placebo (N = 131)	AMG 334 70 mg QM (N = 130)	Total (N = 261)
Sex - n (%)			
Male	15 (11.5)	19 (14.6)	34 (13.0)
Female	116 (88.5)	111 (85.4)	227 (87.0)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic/Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic/Latino	131 (100.0)	130 (100.0)	261 (100.0)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	131 (100.0)	130 (100.0)	261 (100.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)			
n	131	130	261
Mean	44.6	44.2	44.4
SD	9.3	8.5	8.9
Median	45.0	45.0	45.0
Q1, Q3	39.0, 50.0	39.0, 50.0	39.0, 50.0
Min, Max	20, 64	20, 63	20, 64
Weight (kg)			
n	131	130	261
Mean	55.03	57.55	56.29
SD	9.73	9.87	9.86
Median	53.50	55.70	54.50
Q1, Q3	48.10, 61.70	50.40, 61.60	49.30, 61.60
Min, Max	38.5, 89.3	39.1, 87.1	38.5, 89.3
Body mass index (BMI, kg/m^2)			
n	131	130	261
Mean	21.61	22.15	21.88
SD	3.32	3.43	3.38
Median	21.26	21.52	21.49
Q1, Q3	18.79, 23.34	19.61, 23.94	19.52, 23.64
Min, Max	15.3, 36.0	16.0, 33.2	15.3, 36.0

N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with observed data; % = n / N * 100

20120309試験及び20170609試験でのベースライン疾患特性をそれぞれ表 11及び表 12に示す。

20120309試験において、片頭痛（前兆の有無は問わない）の罹患期間の平均値は16.91年（投与群別の内訳はエレヌマブ28 mg群、70 mg群、140 mg群及びプラセボ群の順に15.83、17.35、18.23及び15.69年、以下同順）、片頭痛予防薬の使用歴がない被験者の割合は33.7%（34.3、33.3、32.8及び34.6%）であった。ベースライン期のMMDの平均値は7.86日（7.68、7.84、8.14及び7.67日）、ベースライン期の片頭痛急性期治療薬の月間使用日数の平均値は5.64日（5.51、5.45、5.95及び5.57日）であった。ベースライン疾患特性に投与群間で明らかな違いはなく、おおむね均衡していた。

20170609試験において、CMの被験者の割合は39.1%（投与群別の内訳はエレヌマブ70 mg群及びプラセボ群の順に40.0及び38.2 %、以下同順）であり、片頭痛（前兆の有無は問わない）の平均罹患期間は18.29年（17.70及び18.89年）、片頭痛予防薬の使用歴のない被験者の割合は22.6%（23.1及び22.1%）であった。ベースライン期のMMDの平均値は12.12日（12.40及び11.84日）であり、ベースライン期の片頭痛急性期治療薬の月間使用日数の平均値は9.40日（9.57及び9.23日）であった。ベースライン疾患特性は投与群間でおおむね同様であり、均衡であった。

なお、20170609試験では、20120309試験と比較して、ベースライン期のMMD、頭痛日数及び片頭痛急性期治療薬の使用日数が多かった。また、20170609試験では、片頭痛予防薬の使用歴のある被験者の割合（77.4%）は20120309試験［66.3%（475例中315例）］と比べて高く、片頭痛予防薬を使用中であった被験者の割合［35.2%（261例中92例）］も20120309試験（9.3%）と比べて高かった。この理由として、20120309試験はEMのみを対象としたが、20170609試験ではCMも対象とし、CMの被験者が約40%含まれていたことが一因であると考えられる。

表 11　その他のベースライン疾患特性（20120309試験、FAS、主要解析）

	Placebo (N = 136)	AMG 334 28 mg (N = 67)	AMG 334 70 mg (N = 135)	AMG 334 140 mg (N = 137)	Total (N = 475)
Targeted neurological disease diagnosis - n (%)					
Migraine with aura	33 (24.3)	15 (22.4)	39 (28.9)	37 (27.0)	124 (26.1)
Migraine without aura	127 (93.4)	64 (95.5)	121 (89.6)	130 (94.9)	442 (93.1)
Depression	5 (3.7)	1 (1.5)	7 (5.2)	4 (2.9)	17 (3.6)
Anxiety	9 (6.6)	3 (4.5)	4 (3.0)	9 (6.6)	25 (5.3)
Disease duration of migraine with or without aura (years)					
n	136	67	135	137	475
Mean	15.69	15.83	17.35	18.23	16.91
SD	11.17	11.90	13.74	13.30	12.67
Median	12.0	13.0	12.0	14.0	13.0
Q1, Q3	6.50, 24.0	5.10, 26.0	4.60, 29.0	6.60, 29.0	6.00, 27.0
Min, Max	1.0, 47.0	1.3, 44.0	1.0, 50.0	1.2, 50.0	1.0, 50.0
Treatment with migraine prophylactic medication - n (%)					
Naive	47 (34.6)	23 (34.3)	45 (33.3)	45 (32.8)	160 (33.7)
Prior use only	76 (55.9)	38 (56.7)	80 (59.3)	77 (56.2)	271 (57.1)
Current use[a]	13 (9.6)	6 (9.0)	10 (7.4)	15 (10.9)	44 (9.3)
Monthly migraine days at baseline					
n	136	67	135	137	475
Mean	7.67	7.68	7.84	8.14	7.86
SD	2.34	2.14	2.31	2.43	2.33
Median	7.00	8.00	7.47	8.00	7.88
Q1, Q3	6.00, 9.20	6.00, 9.00	6.00, 9.00	6.00, 10.00	6.00, 9.33
Min, Max	4.0, 14.0	3.1, 14.0	4.0, 15.0	3.2, 14.0	3.1, 15.0
Monthly headache days at baseline					
n	136	67	135	137	475
Mean	9.08	8.87	9.03	9.61	9.19
SD	2.56	2.22	2.36	2.60	2.48
Median	9.00	9.00	9.00	9.88	9.00
Q1, Q3	7.00, 11.00	7.00, 10.00	7.00, 11.00	8.00, 11.41	7.20, 11.0
Min, Max	4.0, 15.0	4.0, 14.0	4.0, 15.0	3.2, 14.5	3.2, 15.0
Monthly acute migraine-specific medication use in days at baseline					
n	136	67	135	137	475
Mean	5.57	5.51	5.45	5.95	5.64
SD	2.50	2.84	2.86	2.94	2.78
Median	5.60	6.00	6.00	6.00	6.00
Q1, Q3	4.00, 7.00	4.00, 7.00	4.00, 7.47	4.00, 8.00	4.00, 7.23
Min, Max	0.0, 12.0	0.0, 11.8	0.0, 12.4	0.0, 12.8	0.0, 12.8

% = n/N x 100; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with non-missing values; SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; Min = minimum; Max = maximum

[a] "Current use" included subjects with current use only and subjects with prior and current use."

Summary of treatment with migraine prophylactic medications was based on actual data collected instead of randomization stratification.

表 12　その他のベースライン疾患特性（20170609試験、FAS、主要解析）

	Placebo (N = 131)	AMG 334 70 mg QM (N = 130)	Total (N = 261)
Migraine type[a] - n (%)			
Episodic migraine	81 (61.8)	78 (60.0)	159 (60.9)
Chronic migraine	50 (38.2)	52 (40.0)	102 (39.1)
Targeted neurological disease diagnosis - n (%)			
Migraine with aura	29 (22.1)	30 (23.1)	59 (22.6)
Migraine without aura	119 (90.8)	120 (92.3)	239 (91.6)
Depression	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)
Anxiety	9 (6.9)	4 (3.1)	13 (5.0)
Disease duration of migraine with or without aura (years)			
n	131	130	261
Mean	18.89	17.70	18.29
SD	11.99	11.47	11.73
Median	17.00	15.03	16.00
Q1, Q3	8.90, 27.00	8.97, 26.00	8.97, 26.00
Min, Max	2.2, 54.0	1.1, 50.0	1.1, 54.0
Prior migraine preventive treatment status[a] - n (%)			
Ever used	102 (77.9)	100 (76.9)	202 (77.4)
Prior use only	50 (38.2)	60 (46.2)	110 (42.1)
Prior and current use	41 (31.3)	31 (23.8)	72 (27.6)
Current use only	11 (8.4)	9 (6.9)	20 (7.7)
Never used	29 (22.1)	30 (23.1)	59 (22.6)
Prior migraine preventive treatment failure status - n (%)			
Not failed (including nonusers)	73 (55.7)	71 (54.6)	144 (55.2)
Failed ≥ 1 prior preventive medication class	58 (44.3)	59 (45.4)	117 (44.8)
Failed ≥ 2 prior preventive medication classes	33 (25.2)	30 (23.1)	63 (24.1)
Monthly migraine days during baseline period			
n	131	130	261
Mean	11.84	12.40	12.12
SD	5.70	5.99	5.84
Median	10.18	11.00	10.84
Q1, Q3	7.26, 16.00	8.00, 17.00	8.00, 16.80
Min, Max	4.0, 28.0	4.0, 28.0	4.0, 28.0
Monthly headache days during baseline period			
n	131	130	261
Mean	13.63	14.02	13.82
SD	6.38	6.53	6.45
Median	12.00	12.00	12.00
Q1, Q3	8.24, 19.00	8.24, 18.40	8.24, 18.40
Min, Max	4.0, 28.0	5.0, 28.0	4.0, 28.0
Monthly acute migraine-specific medication days during baseline period			
n	131	130	261
Mean	9.23	9.57	9.40
SD	5.21	5.88	5.55
Median	8.00	8.46	8.13
Q1, Q3	5.60, 13.00	5.00, 13.52	5.19, 13.00
Min, Max	0.0, 22.4	0.0, 28.0	0.0, 28.0
Monthly acute headache medication days during baseline period			
n	131	130	261
Mean	11.12	11.52	11.32
SD	5.84	6.49	6.16
Median	9.33	10.00	9.69
Q1, Q3	7.00, 15.00	7.00, 15.00	7.00, 15.00
Min, Max	0.0, 27.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
Acute headache medication overuse during baseline period - n (%)			
No	68 (51.9)	64 (49.2)	132 (50.6)
Yes	63 (48.1)	66 (50.8)	129 (49.4)
≥ 15 days of simple analgesics only	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 10 days of triptans only	20 (15.3)	19 (14.6)	39 (14.9)
≥ 10 days of ergots only	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 10 days of combination analgesics only	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
≥ 10 days of combination therapy[b]	43 (32.8)	46 (35.4)	89 (34.1)

N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with observed data; % = n / N * 100
a Based on actual data collected instead of randomization stratification
b Includes any combination of triptans, ergots, single analgesics, or combination analgesics

20120309試験において、片頭痛予防薬の過去の使用歴で最もよく使用されていた薬剤は、カルシウム拮抗薬（62.7%）、抗てんかん薬（54.2%）及び三環系抗うつ薬（42.7%）であり、片頭痛予防薬の中止理由が治療不成功（効果不十分又は不耐容）であった被験者の割合は54.6%であった（付録表 26参照）。また、使用中の片頭痛予防薬は、抗てんかん薬（36.4%）、カルシウム拮抗薬（31.8%）及び三環系抗うつ薬（27.3%）であった。

20170609試験において、片頭痛予防薬の過去の使用歴で最もよく使用されていた薬剤は、カルシウム拮抗薬（68.7%）、抗てんかん薬（51.1%）及び三環系抗うつ薬（50.0%）であり、片頭痛予防薬の中止理由が治療不成功（効果不十分又は不耐容）であった被験者の割合は64.3%あった（付録表 27参照）。また、使用中の片頭痛予防薬は、カルシウム拮抗薬（23.9%）、三環系抗うつ薬（22.8%）及びその他（22.8%）であった。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 月間片頭痛日数のベースラインからの変化

20120309試験及び20170609試験における主要評価項目は、Month 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化であった。これらの結果をそれぞれ表 13及び表 14に示す。

20120309試験のMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化のLSM（95%CI）は、エレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群でそれぞれ-1.19（−1.91, −0.47）日、−2.25（−2.78, −1.73）日、-1.83（−2.35, −1.31）日及びプラセボ群で0.06（−0.46, 0.58）日であった。エレヌマブ群におけるプラセボ群とのLSMの群間差（95%CI）は28 mg群、70 mg群及び140 mg群でそれぞれ−1.25（−2.10, −0.41）日、−2.31（−3.00, −1.62）日及び−1.89（−2.58, −1.20）日であり、いずれも統計学的に有意であった（28 mg群P=0.004、70 mg群及び140 mg群P<0.001）。

20170609試験のMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化のLSM（95%CI）は、エレヌマブ70 mg群及びプラセボ群でそれぞれ−3.60（−4.36, −2.85）日及び−1.98（−2.72, −1.24）日であった。エレヌマブ70 mg群におけるプラセボ群とのLSMの群間差（95%CI）は−1.62（−2.52, −0.73）日であり、統計学的に有意であった（P<0.001）。

表 13　Month 4、5、6の平均MMDのベースラインからの変化：Observed, GLIMMIX Model
（20120309試験、有効性解析対象集団、主要解析）

		AMG 334		
	Placebo (N = 136)	28 mg (N = 66)	70 mg (N = 135)	140 mg (N = 136)
Baseline				
N	136	66	135	136
Mean (SD)	7.67 (2.34)	7.75 (2.08)	7.84 (2.31)	8.18 (2.40)
Median	7.00	8.00	7.47	8.00
Q1, Q3	6.00, 9.20	6.00, 9.00	6.00, 9.00	6.06, 10.00
Min, Max	4.0, 14.0	4.0, 14.0	4.0, 15.0	4.0, 14.0
Mean over months 4, 5, and 6				
N	135	66	132	136
Mean (SE)	7.71 (0.27)	6.53 (0.40)	5.50 (0.30)	6.08 (0.28)
Median	7.51	6.54	5.00	5.59
Q1, Q3	5.85, 9.36	3.84, 8.33	3.36, 7.07	3.94, 7.50
Min, Max	0.6, 20.7	1.0, 15.7	0.0, 22.9	0.6, 19.0
Change from baseline at mean over months 4, 5, and 6				
N	135	66	132	136
Mean (SE)	0.08 (0.28)	-1.22 (0.42)	-2.39 (0.28)	-2.10 (0.31)
Median	0.00	-1.53	-2.79	-2.28
Q1, Q3	-2.11, 2.00	-3.33, 0.98	-4.25, -0.64	-4.52, -0.03
Min, Max	-11.1, 10.4	-10.4, 7.7	-10.5, 11.9	-10.7, 11.0
Adjusted analysis[a, b]				
LSM estimate	0.06	-1.19	-2.25	-1.83
(95% CI of LSM)	(-0.46, 0.58)	(-1.91, -0.47)	(-2.78, -1.73)	(-2.35, -1.31)
Difference in LSM	-	-1.25	-2.31	-1.89
(95% CI of difference)	-	(-2.10, -0.41)	(-3.00, -1.62)	(-2.58, -1.20)
Unadjusted p-value	-	0.004	< 0.001	< 0.001

- = not applicable; LSM = least squares means; N = number of subjects in the analysis set
The pairwise comparisons compare each AMG 334 group versus placebo (reference group).
[a] Adjusted analysis utilized a generalized linear mixed model which included treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factor (prior/current treatment with migraine prophylactic medication), and baseline value as covariates and assuming a first-order autoregressive covariance structure. P-values for pairwise comparisons were nominal p-values without multiplicity adjustment.
[b] Adjusted analysis results for mean over months 4, 5 and 6 were obtained from the same generalized linear mixed model using contrasts.

表 14　Month 4、5、6の平均MMDのベースラインからの変化：Observed, GLIMMIX Model
（20170609試験、有効性解析対象集団、主要解析）

	Placebo (N = 131)	AMG 334 70 mg QM (N = 130)
Baseline		
n	131	130
Mean	11.84	12.40
SD	5.70	5.99
Q1, Q3	7.26, 16.00	8.00, 17.00
Min, Max	4.0, 28.0	4.0, 28.0
Mean over months 4, 5, and 6		
n	128	129
Mean	10.02	8.68
SE	0.50	0.54
Median	8.65	6.99
Q1, Q3	6.23, 13.34	4.00, 11.99
Min, Max	0.4, 27.2	0.0, 28.0
Change from baseline in mean over months 4, 5, and 6		
n	128	129
Mean	-1.90	-3.68
SE	0.38	0.38
Median	-1.27	-3.48
Q1, Q3	-4.36, 1.00	-6.26, -1.36
Min, Max	-17.1, 8.6	-16.1, 8.0
Adjusted analysis[a]		
LSM estimate	-1.98	-3.60
(95% CI of LSM)	(-2.72, -1.24)	(-4.36, -2.85)
Difference in LSM	–	-1.62
(95% CI of difference)	–	(-2.52, -0.73)
p-value	–	< 0.001

– = not applicable; N = number of subjects in the analysis set; CI = confidence interval; LSM = least squares means
a Adjusted analysis utilizes a generalized linear mixed model which includes treatment, visit, treatment-by-visit interaction, stratification factors of migraine type (episodic migraine or chronic migraine) and prior migraine preventive treatment status (ever used or never used), and baseline value as covariates and assumes a first-order auto regression covariance structure. Adjusted analysis results are obtained using contrasts. Nominal p-value is presented without multiplicity adjustment.

感度分析

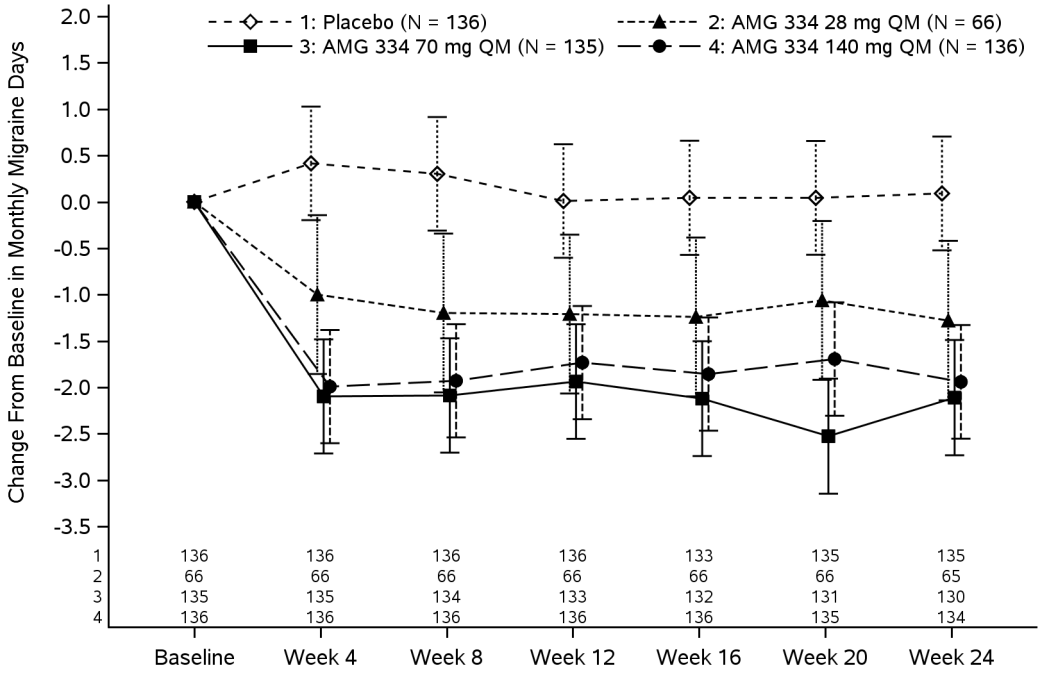
20120309試験及び20170609試験における主要評価項目に対する感度分析の結果は、いずれも主要解析と一貫していた（付録表 28、付録表 29参照）。

MMDのベースラインからの変化の推移

20120309試験及び20170609試験におけるMMDのベースラインからの変化（LSM及び95%CI）の来院ごとの推移をそれぞれ図 3及び図 4に示す。

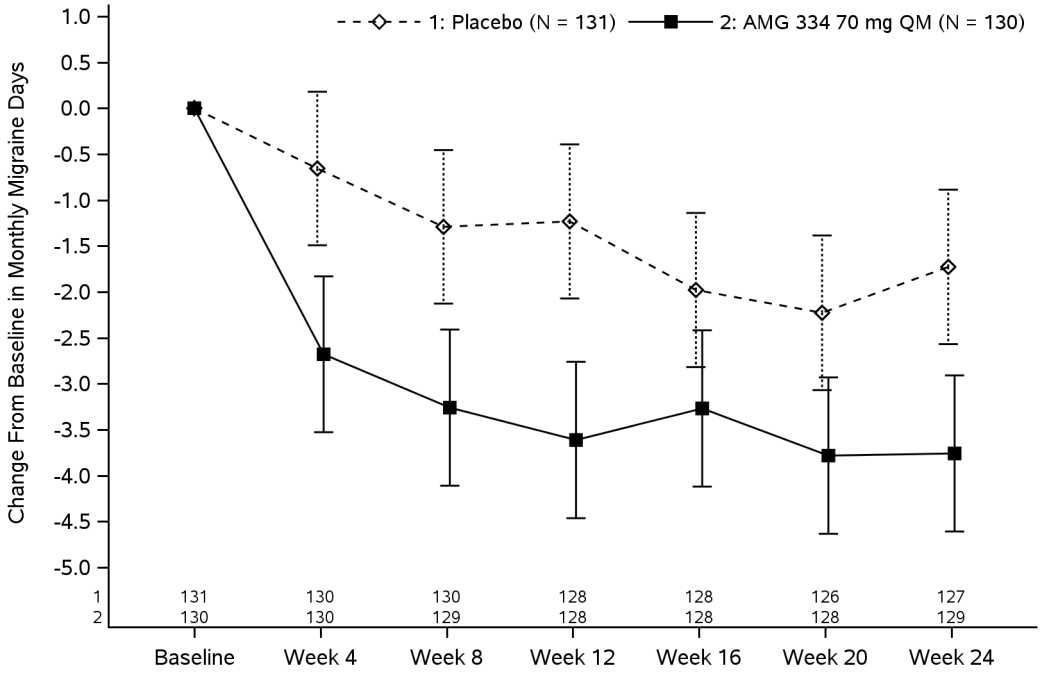
最初の規定来院であるWeek 4のMMDのベースラインからの変化のLSMは、20120309試験のエレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群で−1.02、−2.19及び−2.26日並びにプラセボ群で0.42日、20170609試験のエレヌマブ70 mg群及びプラセボ群で−2.78及び−0.58日であった。各エレヌマブ群におけるプラセボ群とのLSMの群間差の95%CI上限は、Week 4を含むすべての来院で0より小さく、これらの差は統計学的に名目上有意であった（Week 4のエレヌマブ群におけるプラセボ群とのLSMの群間差の95%CI上限は、20120309試験のエレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群でそれぞれ−0.40、−1.69及び−1.58日、20170609試験のエレヌマブ70 mg群で−0.98日）。

図 3　MMDのベースラインからの変化（LSM［95%CI］）の推移：Observed, GLIMMIX Model
（20120309試験、有効性解析対象集団）



N = number of subjects in the analysis set

図 4　MMDのベースラインからの変化（LSM［95%CI］）の推移：Observed, GLIMMIX Model
（20170609試験、有効性解析対象集団）



N = number of subjects in the analysis set

3.2.2 月間片頭痛日数がベースラインから50%以上減少した被験者の割合

20120309試験及び20170609試験の副次評価項目であるMonth 4、5、6の平均MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合を、それぞれ表 15及び表 16に示す。

20120309試験において、Month 4、5、6の平均MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、エレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群でそれぞれ19.7%、28.9%及び27.2%、プラセボ群7.4%であり、エレヌマブ群でプラセボ群と比較して有意に高かった（28 mg群P=0.009、70 mg群及び140 mg群P<0.001）。

20170609試験において、Month 4、5、6の平均MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、エレヌマブ70 mg群で31.5%及びプラセボ群16.8%であり、エレヌマブ群でプラセボ群と比較して有意に高かった（P=0.005）。

表 15 Month 4、5、6の平均MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合：NRI, Cochran-Mantel-Haenszel Test（20120309試験、有効性解析対象集団、主要解析）

	Placebo (N = 136)	AMG 334 28 mg (N = 66)	AMG 334 70 mg (N = 135)	AMG 334 140 mg (N = 136)
Mean of months 4, 5, and 6				
N1	136	66	135	136
Responder - n (%)	10 (7.4)	13 (19.7)	39 (28.9)	37 (27.2)
Difference in responder (AMG 334 vs. Placebo) - %	–	12.3	21.5	19.9
Common odds ratio (AMG 334 vs. Placebo)[a]	–	3.21	5.60	4.73
(95% CI)	–	(1.30, 7.88)	(2.60, 12.06)	(2.24, 9.99)
Unadjusted p-value	–	0.009	< 0.001	< 0.001

– = not applicable; N = number of subjects in the analysis set; N1 = N; n = number of responders at corresponding visit; % = n/N1 x 100; CI = confidence interval; NRI = non-responder imputation.
The pairwise comparisons compared each AMG 334 group versus placebo (reference group).
a The common odds ratios and p-values were obtained from a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by stratification factor prior/current treatment with migraine prophylactic medication. The same analysis was repeated for each visit. P-values for pairwise comparisons were nominal p-values obtained from the CMH test using data including placebo and corresponding AMG 334 dose group only. Breslow-day test for homogeneity of the odds ratio cross strata for responder derived from the mean over months 4, 5, and 6 was 0.80 for 28 mg, 0.98 for 70 mg, and 0.23 for 140 mg.

表 16 Month 4、5、6の平均MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合：NRI, Cochran-Mantel-Haenszel Test（20170609試験、有効性解析対象集団、主要解析）

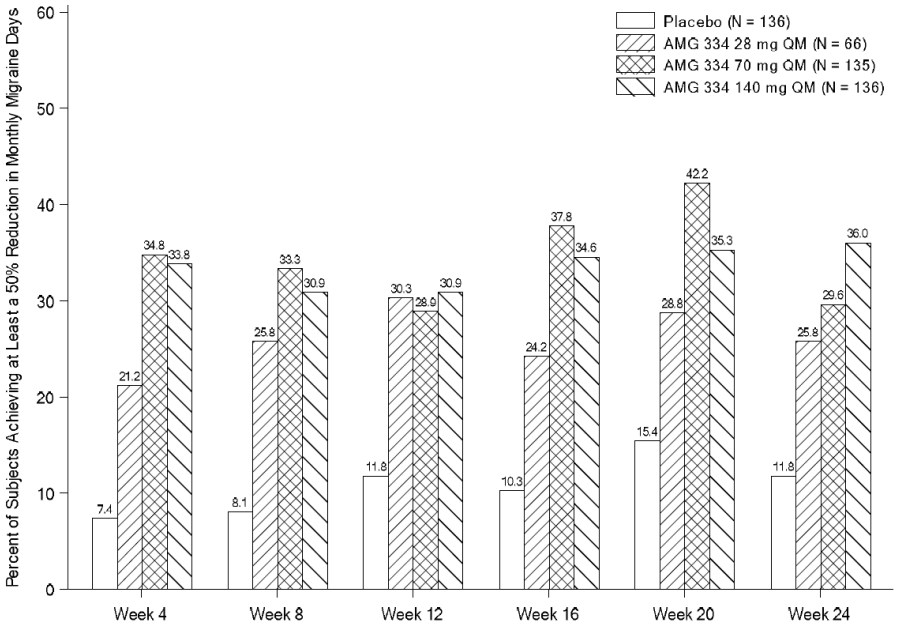
	Placebo (N = 131)	AMG 334 70 mg QM (N = 130)
Mean over months 4, 5, and 6		
Responder - n (%)	22 (16.8)	41 (31.5)
Difference in responder - %	–	14.7
Common odds ratio[a]	–	2.33
(95% CI)	–	(1.29, 4.23)
p-value	–	0.005

– = not applicable; N = number of subjects in the analysis set; n = number of responders at corresponding visit; % = n / N * 100; NRI = non-responder imputation; CI = confidence interval
a Common odds ratio and p-value are obtained from a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by stratification factors of migraine type (episodic migraine or chronic migraine) and prior migraine preventive treatment status (ever used or never used). The same analysis is repeated for each visit. P-value for pairwise comparison is nominal p-value obtained from the CMH test.
P-value for Breslow-day test for homogeneity of the odds ratio cross strata for responder derived from the mean over months 4, 5, and 6 is 0.55.

MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合の推移

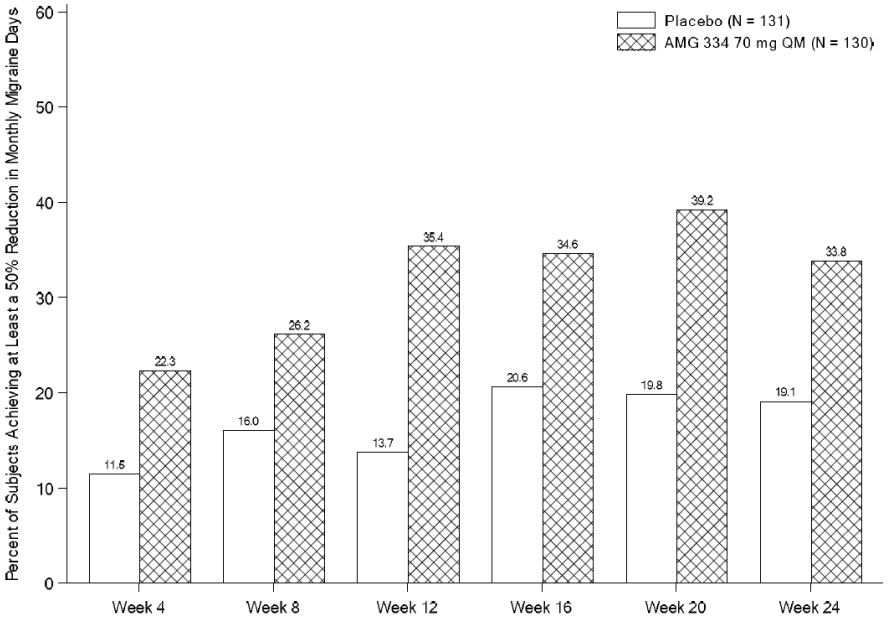
20120309試験及び20170609試験におけるMMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合の来院ごとの推移をそれぞれ図 5及び図 6に示す。MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、最初の規定来院であるWeek 4から二重盲検投与期を通じて、いずれのエレヌマブ群でもプラセボ群と比較して数値的に高かった。

図 5　MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合（%）の推移：NRI（20120309試験、有効性解析対象集団）



N = number of subjects in the analysis set

図 6　MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合（%）の推移：NRI（20170609試験、有効性解析対象集団）



N = number of subjects in the analysis set

Month 4、5、6の平均MMDがベースラインから75%以上又は100%減少した被験者の割合

Month 4、5、6の平均MMDがベースラインから75%以上減少した被験者の割合は、20120309試験のエレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群でそれぞれ4.5%、9.1%及び8.1%、並びにプラセボ群で3.0%であり、20170609試験のエレヌマブ70 mg群で8.5%及びプラセボ群で0.8%であった。また、Month 4、5、6の平均MMDがベースラインから100%減少した被験者は、20120309試験ではエレヌマブ70 mg群の5例（3.8%）のみであり、20170609試験ではエレヌマブ70 mg群で1例（0.8%）のみであった。（付録表 30、付録表 31参照）

3.2.3 片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化

20120309試験及び20170609試験の副次評価項目であるMonth 4、5、6の片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化をそれぞれ表 17及び表 18に示す。

20120309試験のMonth 4、5、6における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化のLSM（95%CI）は、エレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群でそれぞれ−0.19（−0.80, 0.43）日、−1.19（−1.64, −0.74）日及び−1.16（−1.60, −0.71）日、プラセボ群で0.88（0.44, 1.33）日であった。エレヌマブ群におけるプラセボ群とのLSMの群間差（95%CI）は28 mg群、70 mg群及び140 mg群でそれぞれ−1.07（−1.80, −0.35）日、−2.07（−2.66, −1.49）日及び−2.04（−2.63, −1.45）日であり、いずれも統計学的に有意であった（エレヌマブ28 mg群P=0.004、70 mg群及び140 mg群P<0.001）。

20170609試験のMonth 4、5、6における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化のLSM（95%CI）は、エレヌマブ70 mg群で−2.57（−3.21, −1.93）日、プラセボ群で−1.10（−1.74, −0.46）日であった。エレヌマブ70 mg群におけるプラセボ群とのLSMの群間差（95%CI）は−1.47（−2.24, −0.71）日であり、統計学的に有意であった（P<0.001）。

表 17　Month 4、5、6の片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化：Observed, GLIMMIX Model（20120309試験、有効性解析対象集団、主要解析）

	Placebo (N = 136)	AMG 334 28 mg (N = 66)	AMG 334 70 mg (N = 135)	AMG 334 140 mg (N = 136)
Baseline				
N	136	66	135	136
Mean (SD)	5.57 (2.50)	5.54 (2.84)	5.45 (2.86)	5.97 (2.94)
Median	5.60	6.00	6.00	6.00
Q1, Q3	4.00, 7.00	4.00, 7.00	4.00, 7.47	4.00, 8.00
Min, Max	0.0, 12.0	0.0, 11.8	0.0, 12.4	0.0, 12.8
Mean over months 4, 5 and 6				
N	135	66	132	136
Mean (SE)	6.37 (0.26)	5.32 (0.42)	4.26 (0.28)	4.59 (0.24)
Median	6.49	5.37	3.95	4.46
Q1, Q3	4.40, 8.35	2.91, 6.98	2.08, 5.67	2.98, 6.39
Min, Max	0.0, 15.7	0.0, 14.7	0.0, 19.0	0.0, 12.7
Change from baseline at mean over months 4, 5 and 6				
N	135	66	132	136
Mean (SE)	0.84 (0.24)	-0.22 (0.42)	-1.22 (0.25)	-1.38 (0.25)
Median	0.80	-0.19	-1.18	-1.18
Q1, Q3	-1.00, 2.32	-2.63, 1.93	-3.01, 0.28	-3.28, 0.16
Min, Max	-6.7, 13.6	-8.6, 8.7	-8.0, 8.0	-10.7, 6.9
Adjusted analysis[a, b]				
LSM estimate	0.88	-0.19	-1.19	-1.16
(95% CI of LSM)	(0.44, 1.33)	(-0.80, 0.43)	(-1.64, -0.74)	(-1.60, -0.71)
Difference in LSM	-	-1.07	-2.07	-2.04
(95% CI of difference)	-	(-1.80, -0.35)	(-2.66, -1.49)	(-2.63, -1.45)
Unadjusted p-value	-	0.004	< 0.001	< 0.001

- = not applicable; LSM = least squares means; N = number of subjects in the analysis set
The pairwise comparisons compared each AMG 334 group versus placebo (reference group).
[a] Adjusted analysis utilized a generalized linear mixed model which included treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factor (prior/current treatment with migraine prophylactic medication), and baseline value as covariates and assuming a first-order autoregressive covariance structure. P-values for pairwise comparisons were nominal p-values without multiplicity adjustment.
[b] Adjusted analysis results for mean over months 4, 5, and 6 were obtained from the same generalized linear mixed model using contrasts.

表 18　Month 4、5、6の片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化：Observed, GLIMMIX Model（20170609試験、有効性解析対象集団、主要解析）

	Placebo (N = 131)	AMG 334 70 mg QM (N = 130)
Baseline		
n	131	130
Mean	9.23	9.57
SD	5.21	5.88
Median	8.00	8.46
Q1, Q3	5.60, 13.00	5.00, 13.52
Min, Max	0.0, 22.4	0.0, 28.0
Mean over months 4, 5, and 6		
n	128	129
Mean	8.35	7.06
SE	0.48	0.50
Median	7.37	5.73
Q1, Q3	4.40, 10.91	2.99, 9.75
Min, Max	0.0, 24.0	0.0, 25.3
Change from baseline in mean over months 4, 5, and 6		
n	128	129
Mean	-0.95	-2.46
SE	0.33	0.33
Median	-0.45	-2.22
Q1, Q3	-2.54, 1.22	-4.58, -0.22
Min, Max	-15.9, 8.6	-16.9, 7.1
Adjusted analysis[a]		
LSM estimate	-1.10	-2.57
(95% CI of LSM)	(-1.74, -0.46)	(-3.21, -1.93)
Difference in LSM	–	-1.47
(95% CI of difference)	–	(-2.24, -0.71)
p-value	–	< 0.001

– = not applicable; N = number of subjects in the analysis set; CI = confidence interval; LSM = least squares means

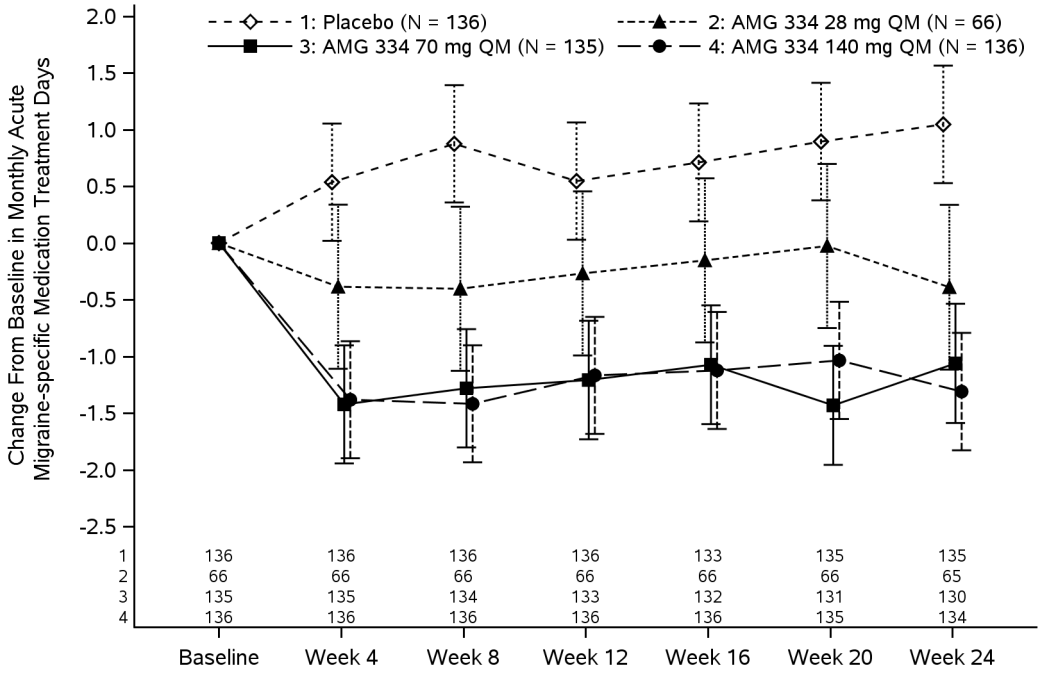
a Adjusted analysis utilizes a generalized linear mixed model which includes treatment, visit, treatment-by-visit interaction, stratification factors of migraine type (episodic migraine or chronic migraine) and prior migraine preventive treatment status (ever used or never used), and baseline value as covariates and assumes a first-order auto regression covariance structure. Adjusted analysis results are obtained using contrasts. Nominal p-value is presented without multiplicity adjustment.

片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化の推移

20120309試験及び20170609試験における片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化（LSM及び95%CI）の来院ごとの推移をそれぞれ図 7及び図 8に示す。

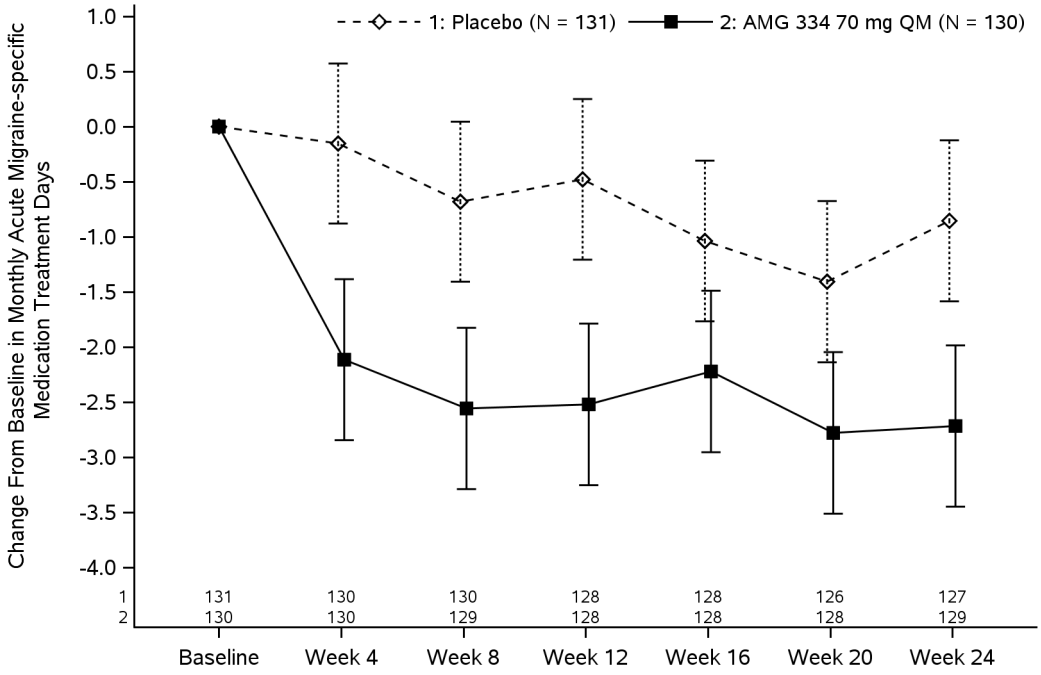
20120309試験の70 mg群及び140 mg群並びに20170609試験の70 mg群では、片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化のLSMは、最初の規定来院であるWeek 4から減少した。

図 7　片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化（LSM［95%CI］）の推移：Observed, GLIMMIX Model（20120309試験、有効性解析対象集団）



N = number of subjects in the analysis set

図 8　片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化（LSM［95%CI］）の推移：Observed, GLIMMIX Model（20170609試験、有効性解析対象集団）



N = number of subjects in the analysis set

3.2.4　患者報告アウトカム

20120309試験及び20170609試験では、HIT-6、MPFID単独項目、Migraine symptom interference items及びMFIQ（20170609試験のみ）により、エレヌマブのPROに対する影響を評価した。

HIT-6は、頭痛による日常生活への影響を測定するための国際的なツールであり、痛みの強さ、日常生活への影響、社会生活への影響、頭痛による精神的負担などの6つの質問で構成されている。被験者は各質問に対して「全くない」から「いつもある」の5段階評価で回答し、合計スコア（36～78点）が高いほど重症であることを表す。また、HIT-6トータルスコアの個体内の最小重要変化は−2.5又は−6、集団間における最小重要差はEM患者で−1.5及びCM患者で−2.3と報告されている（Smelt et al, 2014; Coeytaux et al, 2006）。

MPFID単独項目は、日常生活における片頭痛の全般的な影響を評価する国際的な調査票である。被験者は各質問に対して「困難ではない」から「非常に困難である」の5段階評価で回答し、合計スコア（0～100点）が高いほど片頭痛の影響が大きい（負担が大きい）ことを表す。

Migraine symptom interference itemsは、片頭痛の症状が被験者の日常生活にどの程度支障を来したか、片頭痛に関連する症状のために被験者が一日中又は一日の大半をベッドで過ごしたり、仕事や学校に行けないことがあったか否かを評価する調査であり、3項目から構成される。

MFIQは、広範囲の機能（身体機能、通常の活動、社会機能及び感情機能）に対する片頭痛の影響を測定するための質問票であり、26項目で構成されている。被験者は各質問に5段階評価で回答し、スコア（1～100点）が高いほど負担が大きいことを示す。

20120309試験及び20170609試験におけるMonth 4、5、6のPROの結果の概要をそれぞれ表 19並びに表 20及び付録表 32に示す。

20120309試験において、HIT-6トータルスコアのベースライン期の平均値は投与群間で57.4～58.9とおおむね同程度であった。Month 4、5、6における平均HIT-6トータルスコアのベースラインからの変化のLSM（95%CI）は、エレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群でそれぞれ−2.5（−3.7, −1.2）、−4.3（−5.2, −3.4）及び−4.2（−5.1, −3.3）、プラセボ群で−2.2（−3.1, −1.3）であり、エレヌマブ群とプラセボ群とのLSMの群間差（95%CI）はエレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群でそれぞれ−0.3（−1.7, 1.2）、−2.1（−3.3, −0.9）及び−2.0（−3.2, −0.8）であった。20170609試験では、HIT-6トータルスコアのベースライン期の平均値はエレヌマブ70 mg群及びプラセボ群で59.4及び59.6であった。Month 4、5、6における平均HIT-6トータルスコアのベースラインからの変化のLSM（95%CI）は、エレヌマブ70 mg群で−6.0（−6.9, −5.0）、プラセボ群で−4.8（−5.8, −3.9）であり、エレヌマブ70 mg群におけるプラセボ群とのLSMの群間差（95%CI）は−1.1（−2.3, 0.0）であった。

その他のPROに関する評価項目についても、エレヌマブ群70 mg群ではスコアの改善が認められた。

表 19　Month 4、5、6におけるPRO結果の要約
（20120309試験、有効性解析対象集団、主要解析）

	Placebo (N = 136)	AMG 334 28 mg (N = 66)	AMG 334 70 mg (N = 135)	AMG 334 140 mg (N = 136)
Change from baseline in HIT-6 total score (Observed, GLIMMIX Model)				
Baseline mean (SD)	58.7 (5.1)	57.4 (6.6)	58.9 (5.3)	58.2 (4.9)
Adjusted analysis [a, b]				
LSM estimate	-2.2	-2.5	-4.3	-4.2
(95% CI of LSM)	(-3.1, -1.3)	(-3.7, -1.2)	(-5.2, -3.4)	(-5.1, -3.3)
Difference in LSMs	–	-0.3	-2.1	-2.0
(95% CI of difference)	–	(-1.7, 1.2)	(-3.3, -0.9)	(-3.2, -0.8)
p-value	–	0.73	< 0.001	0.001
Achievement of at least a 5-point reduction from baseline in HIT-6 (NRI, CMH Test)				
Responder - n (%)	43 (31.6)	17 (25.8)	56 (41.5)	61 (44.9)
Difference in responder (AMG 334 vs placebo) - %	–	-5.9	9.9	13.2
Common odds ratio (AMG 334 vs placebo)[c]	–	0.75	1.54	1.76
(95% CI)	–	(0.38, 1.47)	(0.93, 2.54)	(1.07, 2.89)
p-value	–	0.40	0.092	0.024
Change From Baseline in Monthly Average Migraine Symptoms Interference (Observed, GLIMMIX Model)				
Baseline mean (SD)	1.10 (0.55)	1.22 (0.72)	1.25 (0.70)	1.24 (0.60)
Adjusted analysis[a, b]				
LSM estimate	-0.04	-0.19	-0.36	-0.34
(95% CI of LSM)	(-0.14, 0.06)	(-0.33, -0.05)	(-0.46, -0.26)	(-0.44, -0.24)
Difference in LSMs		-0.15	-0.32	-0.30
(95% CI of difference)		(-0.31, 0.01)	(-0.45, -0.19)	(-0.43, -0.17)
p-value		0.069	< 0.001	< 0.001
Change from baseline in mean monthly average impact on everyday activities score (measured by MPFID)				
Adjusted analysis[a, b]				
Baseline mean (SD)	9.61 (4.84)	10.25 (6.02)	10.48 (6.06)	10.48 (5.53)
LSM estimate	0.20	-1.23	-2.32	-2.13
(95% CI of LSM)	(-0.70, 1.10)	(-2.47, 0.02)	(-3.23, -1.41)	(-3.02, -1.23)
Difference in LSM	-	-1.43	-2.52	-2.33
(95% CI of difference)	-	(-2.90, 0.04)	(-3.72, -1.33)	(-3.52, -1.14)
p-value	-	0.056	< 0.001	< 0.001

- = not applicable; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; HIT-6 = Headache Impact Test-6; LSM = least squares mean; NRI = non-responder imputation; MPFID = Migraine Physical Function Impact Diary

The pairwise comparisons compared each AMG 334 group versus placebo (reference group).

[a] Adjusted analysis utilized a generalized linear mixed model which included treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factor (prior/current treatment with migraine prophylactic medication), and baseline value as covariates and assuming a first-order autoregressive covariance structure. P-values for pairwise comparisons were nominal p-values without multiplicity adjustment.

[b] Adjusted analysis results for mean over months 4, 5, and 6 were obtained from the same generalized linear mixed model using contrasts.

[c] The common odds ratios and p-values were obtained from a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by stratification factor prior/current treatment with migraine prophylactic medication. The same analysis was repeated for each visit. P-values were nominal p-values obtained from the CMH test. Breslow-day test for homogeneity of the odds ratio cross strata for responder derived from the mean over months 4, 5 and 6 is 0.53 for 28 mg, 0.37 for 70 mg, and 0.22 for 140 mg.

表 20　Month 4、5、6におけるPRO結果の要約
（20170609試験、有効性解析対象集団、主要解析）

	Placebo (N = 131)	AMG 334 70 mg QM (N = 130)
Change From Baseline in HIT-6 Total Score (Observed, GLIMMIX Model)		
Number of subjects in the model[a]	128	128
Baseline		
Mean	59.6	59.4
SD	5.7	5.7
Adjusted analysis[b]		
LSM estimate	-4.8	-6.0
(95% CI of LSM)	(-5.8, -3.9)	(-6.9, -5.0)
Difference in LSM	–	-1.1
(95% CI of difference)	–	(-2.3, 0.0)
p-vaue	–	0.060
Change From Baseline in Monthly Average Overall Impact on Everyday Activities Score as Measured by Migraine Physical Function Impact Stand-alone Item (Observed, GLIMMIX Model)		
Number of subjects in the model[a]	131	130
Baseline		
Mean	16.82	17.84
SD	11.30	13.14
Adjusted analysis[b]		
LSM estimate	-1.65	-3.20
(95% CI of LSM)	(-3.00, -0.30)	(-4.55, -1.84)
Difference in LSM	–	-1.55
(95% CI of difference)	–	(-3.19, 0.09)
p-value	–	0.063
Change From Baseline in Monthly Average Migraine Symptoms Interference Scale (Observed, GLIMMIX Model)		
Number of subjects in the model[a]	131	130
Baseline		
Mean	2.18	2.25
SD	1.46	1.55
Adjusted analysis[b]		
LSM estimate	-0.45	-0.61
(95% CI of LSM)	(-0.62, -0.29)	(-0.78, -0.45)
Difference in LSM	–	-0.16
(95% CI of difference)	–	(-0.36, 0.04)
p-value	–	0.12

N = number of subjects in the analysis set; LSM = leaset squares means; CI = confidence interval;
HIT-6 = headache impact test (six-item)

a The model includes data from all visits during double-blind treatment period.

b Adjusted analysis utilizes a generalized linera mixed model which includes treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factors of migraine type (episodic migraine or chronic migraine) and prior migraine preventive treatment status (ever used or never used), and baseline value as covariates and assumes a first-order auto regression covariance structure. Adjusted analysis results are obtained using contrasts. Nominal p-value is presented without multiplicity adjustment.

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 反復性片頭痛／慢性片頭痛別の部分集団

20170609試験では、EM被験者及びCM被験者それぞれ159例及び102例が有効性解析対象集団に含まれた。EM／CM別の主要評価項目及び副次評価項目の結果の要約を表 21に示す。また、事後解析として実施した、EM／CM別の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性の要約をそれぞれ付録表 33及び付録表 34に、MMDのベースラインからの変化（LSM及び95%CI）の来院ごとの推移を付録図 13に、Month 4、5、6のPROの結果の概要を付録表 35に示す。

ベースライン期のMMDの平均値（SD）は、エレヌマブ70 mg群及びプラセボ群のEM被験者で8.30（2.65）日及び8.21（2.67）日、CM被験者で18.56（3.96）日及び17.72（4.19）日であり、ベースライン期の片頭痛急性期治療薬の月間使用日数は、EM被験者で6.82（2.94）日及び6.69（3.35）日、CM被験者で13.70（6.74）日及び13.33（5.10）日であった。

Month 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化のLSM（95%CI）は、エレヌマブ70 mg群及びプラセボ群のEM被験者でそれぞれ−2.92（−3.58, −2.26）日及び−1.25（−1.90, −0.60）日、CM被験者で−5.11（−6.68, −3.54）日及び−3.54（−5.14, −1.93）日であった。エレヌマブ70 mg群におけるプラセボ群とのLSMの群間差（95%CI）は、EM被験者で−1.67（−2.56, −0.78）日、CM被験者で−1.57（−3.39, 0.24）日であり、EM、CMとも点推定値が−1日を下回った。

Month 4、5、6の平均MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、エレヌマブ70 mg群及びプラセボ群のEM被験者でそれぞれ37.2%及び18.5%、CM被験者で23.1%及び14.0%であった。また、Month 4、5、6の片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化について、エレヌマブ70 mg群におけるプラセボ群とのLSMの群間差（95%CI）はEM被験者で−1.41（−2.21, −0.61）日、CM被験者で−1.58（−3.10, −0.06）日であった。

表 21　EM／CM別の主要評価項目及び副次評価項目の結果の要約
（2070609試験、有効性解析対象集団、主要解析）

	EM		CM	
	Placebo (N = 81)	AMG 334 70 mg (N = 78)	Placebo (N = 50)	AMG 334 70 mg (N = 52)
Primary Endpoint				
Change from baseline at mean over months 4, 5, and 6 in monthly migraine days				
Baseline – mean (SD)	8.21 (2.67)	8.30 (2.65)	17.72 (4.19)	18.56 (3.96)
Change from baseline over months 4, 5, and 6				
Adjusted analysis[a]				
LSM estimate	-1.25	-2.92	-3.54	-5.11
(95% CI)	(-1.90, -0.60)	(-3.58, -2.26)	(-5.14, -1.93)	(-6.68, -3.54)
Difference in LSM	–	-1.67	–	-1.57
(95% CI)	–	(-2.56, -0.78)	–	(-3.39, 0.24)
Secondary Endpoints				
Achievement of ≥ 50% reduction from baseline in mean monthly migraine days – n (%)	15 (18.5)	29 (37.2)	7 (14.0)	12 (23.1)
Common odds ratio[b]	–	2.68	–	1.81
(95% CI)	–	(1.29, 5.58)	–	(0.65, 5.01)
Change from baseline in mean monthly acute migraine-specific medication days				
Baseline – mean (SD)	6.69 (3.35)	6.82 (2.94)	13.33 (5.10)	13.70 (6.74)
Change from baseline over months 4, 5, and 6				
Adjusted analysis[a]				
LSM estimate	-0.67	-2.08	-2.01	-3.59
(95% CI)	(-1.25, -0.08)	(-2.67, -1.48)	(-3.36, -0.66)	(-4.90, -2.28)
Difference in LSM	–	-1.41	–	-1.58
(95% CI)	–	(-2.21, -0.61)	–	(-3.10, -0.06)

– = not applicable; N = number of subjects within each subgroup in the analysis set; n = Number of responders derived from mean over months 4, 5, and 6; % = n / N * 100; CI = confidence interval; LSM = least squares means
The subgroup is based on the collected data instead of the stratification factor.
a Adjusted analysis utilizes a generalized linear mixed model which includes treatment, visit, treatment-by-visit interaction, stratification factor of prior migraine preventive treatment status (ever used or never used), and baseline value as covariates and assumes a first-order auto regression covariance structure. Adjusted analysis results are obtained using contrasts.
b Common odds ratio is obtained from a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by stratification factor of prior migraine preventive treatment status (ever used or never used).

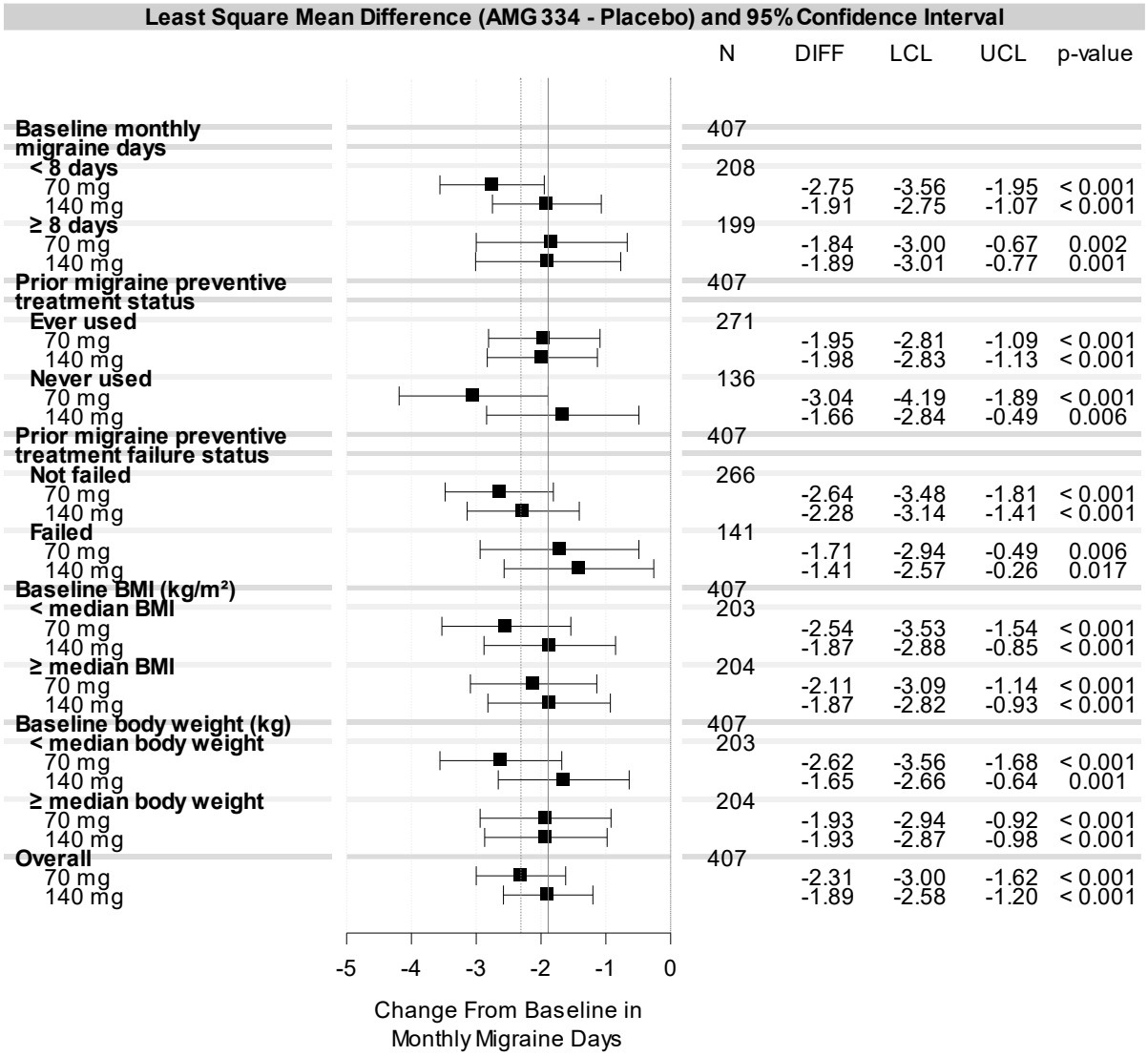
3.3.2　その他の部分集団

20120309試験及び20170609試験における主要評価項目である、Month 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化について、人口統計学的特性及びベースライン疾患特性による部分集団別のForest Plot（プラセボ群とのLMSの群間差及び95%CI）をそれぞれ図 9及び図 10に示す。

20120309試験のエレヌマブ70 mg群及び140 mg群並びに20170609試験のエレヌマブ70 mg群の各部分集団では、おおむね、プラセボ群と比較して数値的に高い効果が認められた。20170609試験のベースライン期のMMDが8日未満であった被験者では、Month 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化のLSMの群間差は0.03であったが、当該被験者数は65例と少なく、20120309試験では同様の傾向は認められなかった。

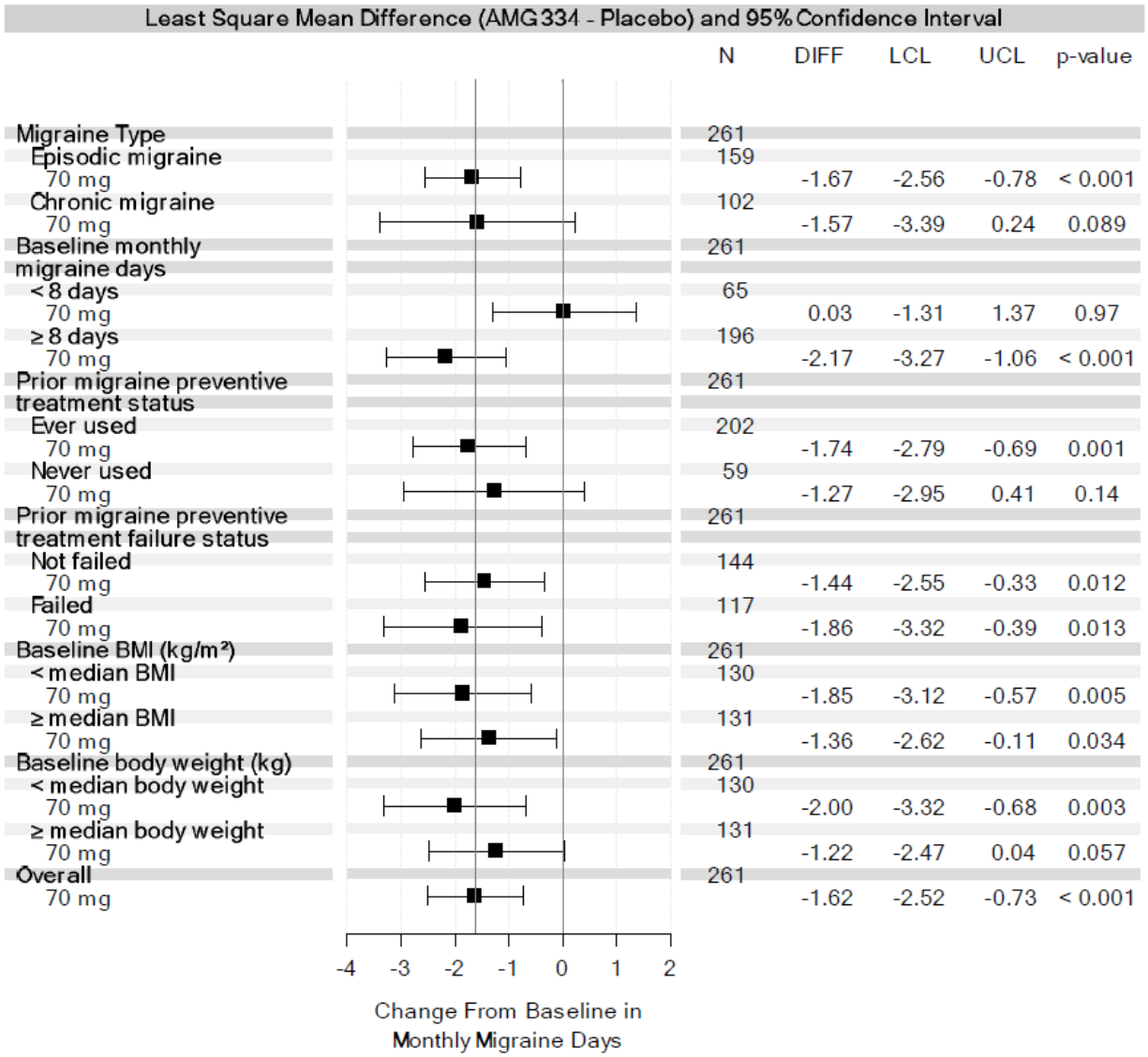
副次評価項目であるMonth 4、5、6の片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化についても、おおむね、プラセボ群と比較して数値的に高い効果が認められた（付録図 14、付録図 15参照）。

図 9　Months 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化に関する部分集団解析：Forest Plot（20120309試験、有効性解析対象集団）



N = Number of subjects in the model
Diff = Least squares mean difference; LCL = Lower confidence limit; UCL = Upper confidence limit
Diff < 0 favors AMG 334, and Diff > 0 favors placebo.

図 10　Months 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化に関する部分集団解析：Forest Plot（20170609試験、有効性解析対象集団）



N = Number of subjects in the model
Diff = Least squares mean difference; LCL = Lower confidence limit; UCL = Upper confidence limit
Diff < 0 favors AMG 334, and Diff > 0 favors placebo

3.3.3 免疫原性

抗エレヌマブ結合抗体産生が認められた被験者の割合は、20120309試験で3.2%（471例中15例、二重盲検投与期に8例及び非盲検投与期に14例）、20170609試験のデータカットオフまでで5.4%（129例中7例）であり、中和抗体を発現した被験者はいなかった。このうち、その後に抗エレヌマブ結合抗体陰性が確認された被験者は、20120309試験で15例中11例、20170609試験のデータカットオフまでで7例中2例であった（モジュール2.7.2、4.2.1項参照）。

20120309試験及び20170609試験で抗エレヌマブ結合抗体産生が認められた被験者におけるMMDをそれぞれ付録表 36及び付録表 37に示す。これらの被験者におけるMMDのベースラインからの変化は、二重盲検投与期にエレヌマブ70 mg投与を受けた20120309試験の4例及び20170609試験の7例のMonth 4、5、6の平均値でそれぞれ−5.6～−1.1日及び−11.9～1.4日、20120309試験の非盲検投与期にエレヌマブ70 mg又は140 mg投与を受けた14例のWeek 100又は最終評価時で−11.0～6.4日であった。

海外試験では、抗エレヌマブ結合抗体産生と有効性の関連を評価するため、20120296試験（24週間の二重盲検投与期を含む）及び20120178試験（12週間の二重盲検投与期及び以降の非盲検投与期を含む）から得られた最長6ヵ月間のデータを併合した。エレヌマブの投与を1回以上受け、ベースライン後の抗エレヌマブ結合抗体が1回以上評価され、評価期間を通じてエレヌマブ70 mg又は140 mgを投与された被験者について、抗エレヌマブ結合抗体又は中和抗体の陽性／陰性別のMMDのベースラインからの変化を付録表 38に示す。抗エレヌマブ結合抗体陽性であった被験者におけるWeek 12のMMDのベースラインからの変化の平均値（SE）は、エレヌマブ70 mg及び140 mg群で−3.2（0.7）日及び−4.1（0.8）日であり、抗エレヌマブ結合抗体陰性被験者のそれぞれ−3.2（0.2）日及び−3.6（0.2）日と同程度であり、Week 24においても同様であった。また、中和抗体が認められた被験者はエレヌマブ70 mg の2例のみであり、これらの被験者におけるMMDのベースラインからの変化は、抗結合抗体陰性被験者の範囲内であった。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

20120309試験での用法・用量の設定

国内第II相試験である20120309試験におけるエレヌマブの用法・用量は、主要評価項目でプラセボに対し統計学的に有意な効果を示し、日本人被験者におけるエレヌマブの用量－反応関係を明らかにするため、主に、海外のEM患者を対象とした第II相試験（20120178試験）並びに日本人及び白人の健康被験者を対象とした第I相試験（20120130試験）の結果に基づき選択した。

海外のEM患者を対象とした20120178試験では、エレヌマブをQ4WでSC投与した際の有効性及び安全性を評価した。二重盲検投与期のエレヌマブ投与量は、カプサイシン誘発皮膚血流量の抑制作用を測定したモデルの結果に基づき、7 mg、21 mg及び70 mgを設定した。主要評価項目であるMonth 3におけるMMDのベースラインからの変化では、エレヌマブ70 mg群でのみプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、副次評価項目でも同様であった（表 7参照）。広範囲の血中濃度での曝露－反応解析では、70 mgがエレヌマブの最小有効濃度であることが示され、より高用量を投与することでMMDのより大きな減少が期待できる可能性が示唆された（モジュール2.7.2、3.8.2項参照）。また、二重盲検投与期に何らかの有害事象が認められた被験者の割合は各エレヌマブ群とプラセボ群で同程度であり、大部分の有害事象の重症度はグレード1又は2であった。死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象がエレヌマブ7 mg群及び70 mg群の各1例に認められたがいずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。臨床検査値、バイタルサイン及びコロンビア自殺重症度評価尺度に基づく評価では、重要な所見は認められなかった（モジュール2.7.6、12項参照）。以上の結果より、これ以降の臨床試験におけるエレヌマブの用法・用量として、70 mgに加えて、より高い投与量での用量反応性を評価するため、140 mgをQ4WでSC投与することとした。

日本人及び白人の健康被験者を対象とした20120130試験では、日本人被験者と白人被験者にエレヌマブ70 mgを単回SC投与したときの薬物動態（PK）は類似しており、日本人被験者にエレヌマブ21 mg、70 mg、140 mgを単回SC投与、及び白人被験者にエレヌマブ70 mgを単回SC投与したときの忍容性はいずれも良好であった（モジュール2.7.6、4項参照）。また、母集団PKモデルでは、エレヌマブのPKパラメータに対する人種による影響はないと考えられた（モジュール2.7.2、3.8.1項参照）。以上の結果より、20120309試験におけるエレヌマブの用法・用量として、海外と同様に、70 mg及び140 mgをQ4WでSC投与することとした。

加えて、20120178試験のベースラインにおける体重の中央値は70 kg台半ばであり、日本人の体重（厚生労働省、2017）は外国人（Walpole et al, 2012; Fryar et al, 2018）と比較してもおおむね軽いことを考慮し、70 mgよりも低い投与量での用量－反応関係を明らかにするため、28 mgも設定することとした。

20170609試験での用法・用量の設定

20120309試験に続いて国内で実施した第III相試験である20170609試験におけるエレヌマブの用法・用量は、20120309試験並びに海外のCM患者を対象とした20120295試験及び20130255試験の結果に基づき選択した。

国内のEM患者を対象とした20120309試験では、エレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群のいずれにおいても、主要評価項目及び副次評価項目についてプラセボ群と比較して統計学的に有意な

効果が示された（表 3参照）。主要評価項目であるMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化について、エレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群におけるプラセボ群とのLSMの群間差はそれぞれ−1.25（−2.10, −0.41）日、−2.31（−3.00, −1.62）日及び−1.89（−2.58, −1.20）日であり、いずれの群もプラセボ群と比較して統計学的に有意であり、70 mg群で最大の治療効果が認められた。また、70 mg群と比較して、28 mg群では数値的に1.0日程度上回ることからその効果は部分的と考えられ、140 mg群で更なる効果の増大は認められなかった。安全性では、二重盲検投与期に何らかの有害事象、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は、投与群間でおおむね類似しており、エレヌマブ70 mg群及び140 mg群において、便秘の発現割合がエレヌマブ28 mg群及びプラセボ群と比較して高かったものの、その他に投与群間で発現割合や重症度に明らかな相違が認められた有害事象はなく、用量依存的な有害事象はないと考えられた（モジュール2.7.6、10項参照）。

海外のCM患者を対象とした20120295試験では、70 mg群及び140 mg群のいずれにおいても、主要評価項目及び副次評価項目についてプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果が示された（表 8参照）。安全性では、12週間の二重盲検投与期に何らかの有害事象、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は、投与群間でおおむね類似していた（モジュール2.7.6、13項参照）。さらに、20120295試験の継続試験である20130255試験では、Week 52まで効果が持続したことが認められ（2.2.4項参照）、忍容性及び安全は良好であった（モジュール2.7.6、16項参照）。したがって、CM患者のおいてもEM患者と同一の投与量により、高い有効性と良好な忍容性が得られると考えられた。

以上の結果より、EM患者及びCM患者を対象とした20170609試験におけるエレヌマブの用法・用量として、70 mgをQ4WでSC投与することとした。

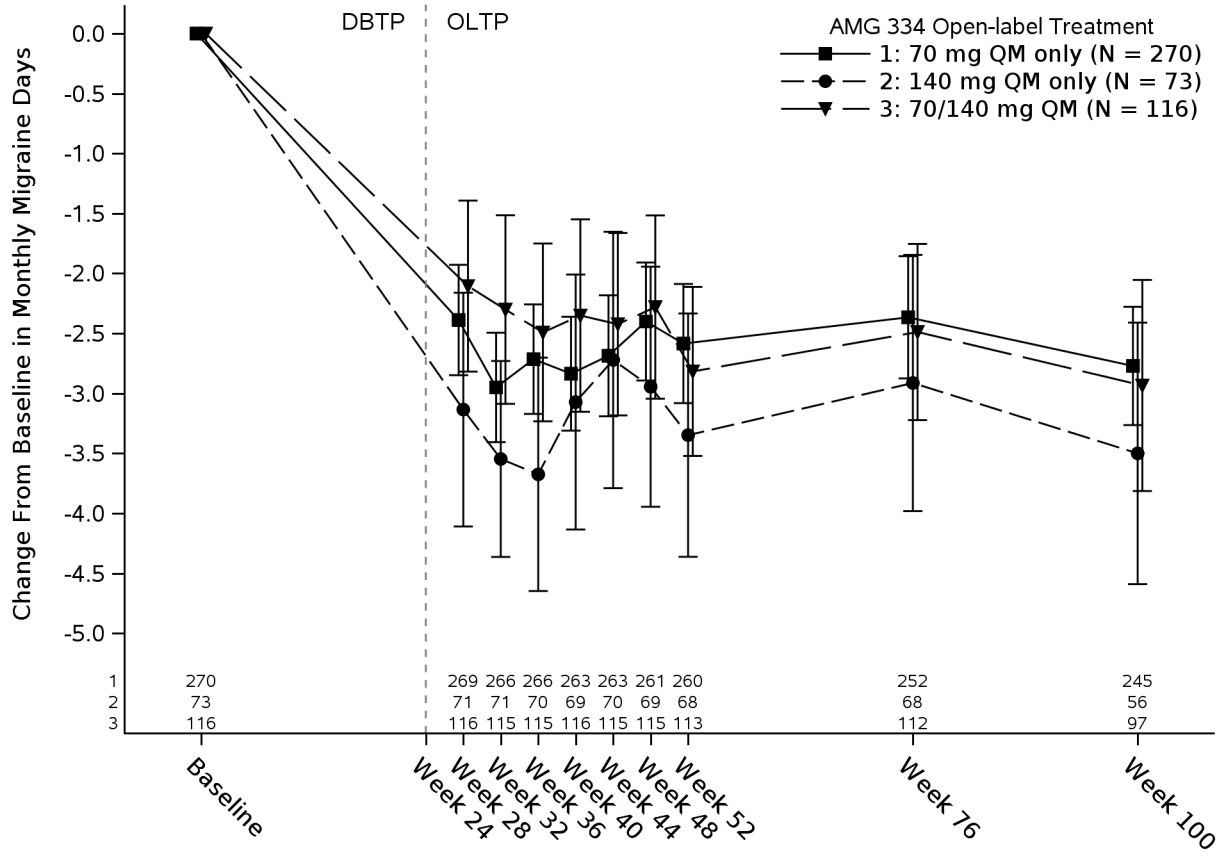
20170609試験では、エレヌマブ70 mg群でプラセボ群と比較して優れた有効性が検証され、良好な安全性及び忍容性が認められたことから、本試験で用いたエレヌマブの用法・用量を推奨用法・用量とした。

5. 効果の持続、耐薬性

20120309試験の非盲検投与期では、459例がエレヌマブ70 mg又は140 mgを1回以上投与された。これらの被験者におけるWeek 100までのMMDのベースラインからの変化を図 11に示す。

エレヌマブ70 mgのみを投与された270例において、ベースライン期のMMDの平均値（SD）は、7.79（2.36）日であった。MMDのベースラインからの変化の平均値（95%CI）は、Week 28、Week 52及びWeek 100でそれぞれ−2.39（−2.85, −1.93）日、−2.58（−3.08, −2.09）日及び−2.77（−3.26, −2.28）日であり、非盲検投与期を通してほぼ同程度で推移した。エレヌマブ140 mgのみを投与された73例並びに70 mg及び140 mgを投与された116例でも同様の傾向であった。

図 11　MMDのベースラインからの変化（平均値［95%CI］）の推移
（20120309試験、非盲検投与期集団）



N = Number of subjects in the analysis set
DBTP = Double-blind treatment period
OLTP = Open-label treatment period

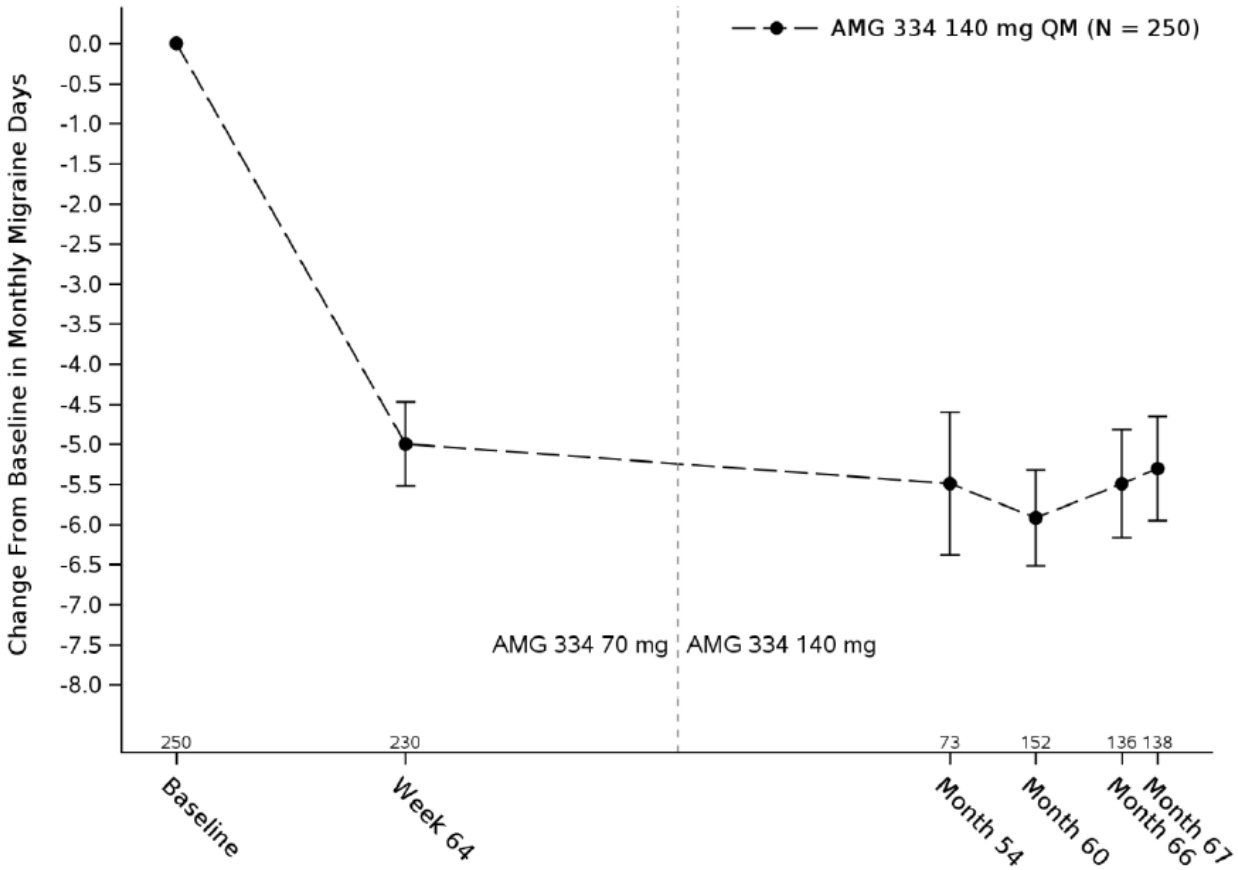
また、MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化も同様に、非盲検投与期を通して増悪することなく推移した（エレヌマブ70 mgのみ投与された270例において、Week 28、Week 52及びWeek 100の順に、MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合が37.2%、41.9%及び42.9%、片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化の平均値［SE］が−1.19［0.21］日、−1.40［0.23］日及び−1.50［0.23］日）。

海外試験では、EM被験者で最長5年超、CM被験者で最長1年超の長期有効性が検討された。

EM患者を対象とした20120178試験（2.2.3項参照）では、非盲検投与期に250例がエレヌマブ140 mgを1回以上投与された。これらの被験者におけるMonth 67までのMMDのベースラインからの変化の推移を図 12に示す。

MMDのベースラインからの変化は、Month 67までの非盲検投与期を通して大きく増減することなく推移した。

図 12　MMDのベースラインからの変化（平均値［95%CI］）の推移
（20120178試験、非盲検投与期集団のエレヌマブ140 mg投与例）



N = Number of subjects in the analysis set
All subjects received AMG 334 70 mg at week 64 and AMG 334 140 mg at Month 54 thereafter.

また、CM患者を対象とした海外20130255試験では、MMDのベースラインからの変化、MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化は、52週間の非盲検投与期を通じて増悪することなく推移した（2.2.4項参照）。先行試験（20120295試験）における12週間の二重盲検投与期も合わせると、64週間に渡ってエレヌマブの効果が持続したことが示された。

6. 参考文献

ClinicalTrials.gov. A dose-finding study of tpiramate (JNS019) in patients with migraine (Identifer: NTCT01081795). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01081795. Accessed 10 March 2020.

Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, et al. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. J Clin Epidemiol. 2006;59:374-80.

Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: chronic migraine as an example. J Pain. 2015;16(2):164-75.

Fryar CD, Kruszon-Moran D, Gu Q, Ogden CL. Mean Body Weight, Height, Waist Circumference, and Body Mass Index Among Adults: United States, 1999-2000 Through 2015-2016. Natl Health Stat Report. 2018 Dec;(122):1-16.

Silberstein SD, Marmura MJ, Shaw J, Yu S. Headache prophylaxis with BoNTA: patient characteristics. Headache. 2010 Jan;50(1):63-70.

Smelt AFH, Assendelft WJJ, Terwee CB, et al. What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. Cephalalgia. 2014;34(1):29-36.

Walpole SC, Prieto-Merino D, Edwards P, Cleland J, Stevens G, Roberts I. The weight of nations: an estimation of adult human biomass. BMC Public Health. 2012 Jun 18;12:439.

厚生労働省, 平成29年国民健康・栄養調査. 2017. https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&query=身長・体重の平均値&layout=dataset&stat_infid=000031777330. Accessed 10 March 2020.

7. 付録

表 22 主要評価項目及び副次評価項目の解析方法（20120309試験）

Endpoint	Primary Summary and Analysis Method (Specify Analysis Set if FAS is Not Used)	Sensitivity Analysis
Primary Enpoint		
Change from baseline in monthly migraine days *(Note: Results from time points during DB treatment phase will also be generated in the same model.)*	1. Summary statistics by visit using observed data, and using mean MMDs at months 4, 5, and 6 2. Least squares mean at each timepoint from a linear mixed effect model adjusted by stratification variable and baseline value using observed data 3. Test pairwise treatment difference between active and placebo for the primary endpoint – change from baseline in mean MMDs, using a contrast from the model in #2.	1. LOCF: Summary statistics and analyze using an ANCOVA model for the mean MMDs over months 4, 5 and 6. 2. LOCF: Quade test for the mean monthly migraine days over month 4, 5 and 6. 3. Per-Protocol subset: Same as primary analysis method 4. MI with assumption of MAR and MNAR (control-based pattern imputation).
Secondary Enpoint		
Response defined as at least a 50% reduction from baseline in mean MMDs *(Note: Results from time points during DB treatment phase will also be generated in the same model.)*	1. Summary statistics by visit using observed data, and responder rate calculated using mean MMDs at month 4,5,6 2. A stratified Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test will be used after the missing data are imputed as non-response	1. Without imputation, adjusted odds ratios from a generalized linear mixed model adjusted by stratification variable and baseline migraine days by visit using observed data, and using responder rate calculated using mean MMDs at month 4,5,6 2. NRI: Summary statistics by visit and analyze using a logistic regression model, and using responder rate calculated using mean MMDs at month 4,5,6 3. Per-Protocol subset: Same as primary summary and analysis method.
Change from baseline in monthly acute migraine-specific Medication treatment days *(Note: Results from time points during DB treatment phase will also begenerated in the same model.)*	1. Summary statistics by visit using observed data and using mean monthly acute migraine-specific medication treatment days 2. Least squares mean at each timepoint from a linear mixed effect model adjusted by stratification variable and baseline value using observed data 3. Test pairwise treatment difference between active and placebo for the endpoint of change from baseline in mean monthly acute migraine-specific medication treatment days, using a contrast from the model in #2.	1. LOCF: Summary statistics and analyze using an ANCOVA model for the mean MMDs over month 4, 5 and 6. 2. LOCF: Quade test for the mean MMDs over month 4, 5 and 6. 3. Per-Protocol subset: Same as primary analysis method. 4. MI with assumption of MAR and MNAR (control-based pattern imputation).

表 23　主要評価項目及び副次評価項目の解析方法（20170609試験）

Endpoint	Primary Summary and Analysis Method (Specify Analysis Set if FAS is Not Used)	Sensitivity Analysis
Primary Enpoint		
Change from baseline in mean MMDs (*Note: Results from time points during DBTP will also be generated in the same model.*)	1. Summary statistics by visit using observed data, and using mean MMDs at months 4, 5, and 6 2. Least squares mean at each timepoint from a linear mixed effect model adjusted by stratification variable and baseline value using observed data 3. Test pairwise treatment difference between active and placebo for the primary endpoint – change from baseline in mean MMDs, using a contrast from the model in #2.	1. LOCF: Summary statistics and analyze using an ANCOVA model for the mean MMDs over months 4, 5 and 6. 2. MI with MAR assumption 3. MI with MNAR assumption (control-based pattern imputation).
Secondary Enpoint		
Response defined as at least a 50% reduction from baseline in mean monthly migraine days (*Note: Results from time points during DBTP will also be generated in the same model.*)	1. Summary statistics by visit using observed data, and responder rate calculated using mean MMDs at months 4, 5, and 6 2. A stratified Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test will be used after the missing data are imputed as non-response	1. Without imputation, adjusted odds ratios from a generalized linear mixed model adjusted by stratification variable and baseline migraine days by visit using observed data, and using responder rate calculated using mean MMDs at months 4, 5, and 6 2. NRI: Summary statistics by visit and analyze using a logistic regression model, and using responder rate calculated using mean MMDs at months 4, 5, and 6
Change from baseline in mean monthly acute migraine-specific medication treatment days (*Note: Results from time points during DBTP will also be generated in the same model.*)	1. Summary statistics by visit using observed data and using mean monthly acute migraine-specific medication treatment days 2. Least squares mean at each timepoint from a linear mixed effect model adjusted by stratification variable and baseline value using observed data 3. Test pairwise treatment difference between active and placebo for the endpoint of change from baseline in mean monthly acute migraine-specific medication treatment days, using a contrast from the model in #2.	1. LOCF: Summary statistics and analyze using an ANCOVA model for the mean MMDs over months 4, 5 and 6. 2. MI with MAR assumption 3. MI with MNAR assumption (control-based pattern imputation).

表 24　被験者の内訳（20120309試験、FAS）

	Placebo (N = 136) n (%)	AMG 334 28 mg (N = 67) n (%)	AMG 334 70 mg (N = 135) n (%)	AMG 334 140 mg (N = 137) n (%)	Total (N = 475) n (%)
Investigational product accounting					
Double-blind treatment phase					
Subjects who never received investigational product	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Ineligibility determined	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Subjects who received investigational product	136 (100.0)	66 (98.5)	135 (100.0)	137 (100.0)	474 (99.8)
Subjects who completed investigational product[a]	134 (98.5)	65 (97.0)	130 (96.3)	134 (97.8)	463 (97.5)
Subjects who discontinued investigational product	2 (1.5)	1 (1.5)	5 (3.7)	3 (2.2)	11 (2.3)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
Adverse event	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
Subject request	1 (0.7)	1 (1.5)	3 (2.2)	1 (0.7)	6 (1.3)
Protocol specified criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
Study completion accounting					
Double-blind treatment phase					
Subjects who completed double-blind treatment phase	133 (97.8)	65 (97.0)	130 (96.3)	134 (97.8)	462 (97.3)
Subjects who discontinued double-blind treatment phase	2 (1.5)	2 (3.0)	5 (3.7)	3 (2.2)	12 (2.5)
Decision by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject request	2 (1.5)	1 (1.5)	4 (3.0)	1 (0.7)	8 (1.7)
Protocol-specified criteria	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.5)	3 (0.6)

[a] The completion of investigational product for double-blind treatment phase (DBTP) was defined as: receiving week 20 investigational product dose or temporarily withholding investigational product at week 20 and continuing to receive investigational product during open-label treatment phase (OLTP). The completion of investigational product for OLTP was defined as receiving week 96 investigational product dose.

	AMG 334 70 mg (N = 386) n (%)	AMG 334 140 mg (N = 73) n (%)	Total (N = 459) n (%)
Investigational product accounting			
Open-label treatment phase			
Subjects who received IP	386 (100.0)	73 (100.0)	459 (100.0)
Subjects who completed IP[a]	359 (93.0)	69 (94.5)	428 (93.21)
Subjects who discontinued IP[a]	27 (7.0)	4 (5.5)	31 (6.8)
Adverse event	5 (1.3)	1 (1.4)	6 (1.3)
Subject request	19 (4.9)	3 (4.1)	22 (4.8)
Other	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.7)
Study completion accounting			
Open-label treatment phase			
Subjects who completed OLTP	357 (92.5)	69 (94.5)	426 (92.8)
Subjects who discontinued OLTP	29 (7.5)	4 (5.5)	33 (7.2)
Decision by sponsor	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject request	24 (6.2)	3 (4.1)	27 (5.9)
Protocol-specified criteria	4 (1.0)	1 (1.4)	5 (1.1)

IP = investigational product; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data; OLTP = open-label treatment phase

[a] The completion of investigational product for OLTP was defined as receiving week 96 investigational product dose.

表 25　被験者の内訳（20170609試験、FAS）

	Placebo (N = 131) n (%)	AMG 334 70 mg QM (N = 130) n (%)	Total (N = 261) n (%)
Investigational product accounting			
Double-blind treatment period			
Subjects who never received investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who received investigational product	131 (100.0)	130 (100.0)	261 (100.0)
Subjects who completed investigational product	127 (96.9)	127 (97.7)	254 (97.3)
Subjects who discontinued investigational product	4 (3.1)	3 (2.3)	7 (2.7)
Decision by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-compliance	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
Adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject request	4 (3.1)	2 (1.5)	6 (2.3)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study completion accounting			
Double-blind treatment period			
Subjects who completed double-blind treatment period	127 (96.9)	127 (97.7)	254 (97.3)
Subjects who discontinued double-blind treatment period	4 (3.1)	3 (2.3)	7 (2.7)
Decision by sponsor	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
Subject request	4 (3.1)	2 (1.5)	6 (2.3)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data; % = n / N * 100
Number of subjects screened: 328

表 26　片頭痛予防の前治療歴及び中止理由（20120309試験、FAS）

	Placebo (N = 136)	AMG 334 28 mg (N = 67)	AMG 334 70 mg (N = 135)	AMG 334 140 mg (N = 137)	Total (N = 475)
Number of subjects reporting any prior prophylactic medication - N1	83	41	88	83	295
Medication category - n (%)[a, b]					
Divalproex/valproate/carbamazepine/gabapentin	39 (47.0)	26 (63.4)	43 (48.9)	52 (62.7)	160 (54.2)
Topiramate	7 (8.4)	8 (19.5)	11 (12.5)	8 (9.6)	34 (11.5)
Beta blockers	9 (10.8)	5 (12.2)	14 (15.9)	11 (13.3)	39 (13.2)
Tricyclic antidepressants	30 (36.1)	21 (51.2)	41 (46.6)	34 (41.0)	126 (42.7)
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (4.8)	7 (2.4)
Flunarizine/verapamil/lomerizine	47 (56.6)	22 (53.7)	62 (70.5)	54 (65.1)	185 (62.7)
Lisinopril/candesartan	1 (1.2)	1 (2.4)	4 (4.5)	3 (3.6)	9 (3.1)
Other	18 (21.7)	9 (22.0)	17 (19.3)	25 (30.1)	69 (23.4)
All categories - n (%)[a, b]					
Treatment failure	44 (53.0)	20 (48.8)	43 (48.9)	54 (65.1)	161 (54.6)
Lack of efficacy	36 (43.4)	16 (39.0)	28 (31.8)	45 (54.2)	125 (42.4)
With therapeutic dose	34 (41.0)	16 (39.0)	28 (31.8)	44 (53.0)	122 (41.4)
Without therapeutic dose	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	4 (1.4)
Adverse reaction	15 (18.1)	11 (26.8)	20 (22.7)	22 (26.5)	68 (23.1)
Discontinue due to reason other than treatment failure	60 (72.3)	29 (70.7)	70 (79.5)	60 (72.3)	219 (74.2)
Prophylactic medication no longer clinically necessary	48 (57.8)	22 (53.7)	55 (62.5)	55 (66.3)	180 (61.0)
Other	24 (28.9)	13 (31.7)	28 (31.8)	21 (25.3)	86 (29.2)

N = number of subjects in the analysis set; N1 = number of subjects receiving any prior prophylactic medication; n = number of subjects with non-missing values
Serotonin - norepinephrine reuptake inhibitors included venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine and milnacipran.
[a] % = n/N1 x 100.
[b] Categories were not mutually exclusive and subjects contributed to more than 1 category.

表 27　片頭痛予防の前治療歴及び中止理由（20170609試験、FAS）

	Placebo (N = 131)	AMG 334 70 mg QM (N = 130)	Total (N = 261)
Number of subjects reporting any prior migraine prevention medication - N1	91	91	182
Medication category - n (%)[a]			
Divalproex/valproate	45 (49.5)	48 (52.7)	93 (51.1)
Topiramate	17 (18.7)	19 (20.9)	36 (19.8)
Beta blockers	25 (27.5)	18 (19.8)	43 (23.6)
Tricyclic antidepressants	45 (49.5)	46 (50.5)	91 (50.0)
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors	3 (3.3)	4 (4.4)	7 (3.8)
Flunarizine/verapamil/lomerizine	58 (63.7)	67 (73.6)	125 (68.7)
Lisinopril/candesartan	6 (6.6)	3 (3.3)	9 (4.9)
Botulinum toxin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	21 (23.1)	28 (30.8)	49 (26.9)
All categories - n (%)[a]			
Treatment failure	58 (63.7)	59 (64.8)	117 (64.3)
Lack of efficacy	49 (53.8)	54 (59.3)	103 (56.6)
With therapeutic dose	45 (49.5)	50 (54.9)	95 (52.2)
Without therapeutic dose	8 (8.8)	7 (7.7)	15 (8.2)
Adverse reaction	25 (27.5)	17 (18.7)	42 (23.1)
Discontinue due to reason other than treatment failure	71 (78.0)	66 (72.5)	137 (75.3)
Prevention medication no longer clinically necessary	56 (61.5)	39 (42.9)	95 (52.2)
Other	32 (35.2)	42 (46.2)	74 (40.7)

N = number of subjects in the analysis set; N1 = number of subjects receiving any prior migraine prevention medication; n = number of subjects with observed data; % = n / N1 * 100
a Categories are not mutually exclusive and subjects may contribute to more than one category.
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors includes venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine and milnacipran.

表 28　Month 4、5、6の平均MMDのベースラインからの変化に対する感度分析の要約
（20120309試験、有効性解析対象集団）

	Placebo (N = 136)	AMG 334 28 mg (N = 66)	AMG 334 70 mg (N = 135)	AMG 334 140 mg (N = 136)
LOCF: ANCOVA model[a]				
LSM estimate	0.10	-1.18	-2.21	-1.82
(95% CI of LSM)	(-0.47, 0.66)	(-1.97, -0.40)	(-2.78, -1.64)	(-2.38, -1.25)
Difference in LSM	-	-1.28	-2.31	-1.91
(95% CI of difference)	-	(-2.20, -0.36)	(-3.05, -1.56)	(-2.66, -1.17)
p-value	-	0.006	< 0.001	< 0.001
Generalized linear mixed effect model, per protocol analysis set (GLIMMIX Model)[b]				
LSM estimate	0.01	-1.16	-2.31	-1.85
(95% CI of LSM)	(-0.52, 0.54)	(-1.89, -0.43)	(-2.85, -1.77)	(-2.38, -1.33)
Difference in LSM	-	-1.17	-2.32	-1.86
(95% CI of difference)	-	(-2.03, -0.31)	(-3.03, -1.61)	(-2.56, -1.16)
p-value	-	0.008	< 0.001	< 0.001
Multiple imputation (MAR), ANCOVA model				
LSM estimate	0.08	-1.19	-2.24	-1.80
(95% CI of LSM)	(-0.49, 0.65)	(-1.97, -0.40)	(-2.82, -1.67)	(-2.36, -1.23)
Difference in LSM	-	-1.27	-2.33	-1.88
(95% CI of difference)	-	(-2.18, -0.35)	(-3.07, -1.58)	(-2.62, -1.13)
p-value	-	0.007	< 0.001	< 0.001
Multiple imputation (MNAR-Control-based Pattern Imputation), ANCOVA Model				
LSM estimate	0.08	-1.18	-2.22	-1.80
(95% CI of LSM)	(-0.49, 0.65)	(-1.96, -0.39)	(-2.79, -1.65)	(-2.36, -1.23)
Difference in LSM	-	-1.26	-2.30	-1.88
(95% CI of difference)	-	(-2.17, -0.34)	(-3.04, -1.56)	(-2.62, -1.13)
p-value	-	0.007	< 0.001	< 0.001

- = not applicable; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares means; N = number of subjects in the analysis set
The pairwise comparisons compared each AMG 334 group versus placebo (reference group).
[a] Adjusted analysis used an ANCOVA model which included treatment, stratification factor (prior/current treatment with migraine prophylactic medication), and baseline value as covariates and the same analysis was repeated for each visit. P-values for pairwise comparisons were nominal p-values without multiplicity adjustment. For each subject, missing values were replaced by the last observed value of corresponding endpoint. Mean over months 4, 5 and 6 was the arithmetic mean of monthly values with missing monthly values imputed by LOCF.
[b] Adjusted analysis used a generalized linear mixed model which included treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factor (prior/current treatment with migraine prophylactic medication), and baseline value as covariates and assuming a first-order autoregressive covariance structure. P-values for pairwise comparisons were nominal p-values without multiplicity adjustment.

表 29　Month 4、5、6の平均MMDのベースラインからの変化に対する感度分析の要約
（20170609試験、有効性解析対象集団）

	Placebo (N = 131)	AMG 334 70 mg QM (N = 130)
LOCF, ANCOVA Model[a]		
LSM estimate	-2.06	-3.70
SE	0.43	0.44
(95% CI of LSM)	(-2.90, -1.22)	(-4.56, -2.84)
Difference in LSM	–	-1.64
(95% CI of difference)	–	(-2.63, -0.65)
p-value	–	0.001
Multiple Imputation (MAR), ANCOVA Model[b]		
LSM estimate	-2.09	-3.72
SE	0.43	0.44
(95% CI of LSM)	(-2.92, -1.25)	(-4.58, -2.87)
Difference in LSM	–	-1.64
(95% CI of difference)	–	(-2.62, -0.65)
p-value	–	0.001
Multiple Imputation (MNAR - Control-based Pattern Imputation), ANCOVA Mode[c]		
LSM estimate	-2.08	-3.71
SE	0.43	0.44
(95% CI of LSM)	(-2.93, -1.24)	(-4.57, -2.86)
Difference in LSM	–	-1.63
(95% CI of difference)	–	(-2.62, -0.64)
p-value	–	0.001

– = not applicable; N = Number of subjects in the analysis set; CI = confidence interval; LSM = least squares means; LOCF = last observation carried forward

a Adjusted analysis utilizes an analysis of covariance (ANCOVA) model which includes treatment, stratification factors of migraine type (episodic migraine or chronic migraine) and prior migraine preventive treatment status (ever used or never used), and baseline value as covariates. Nominal p-value is presented without multiplicity adjustment. Mean over months 4, 5, and 6 is the arithmetic mean of monthly values with missing monthly values imputed by LOCF.

b Fully conditional specification (FCS) method is used within SAS PROC MI to impute the missing data with an arbitray missing data pattern within each treatment group. SAS PROC MIANALYZE is used to combine parameter estimates based on imputed data. Stratification factors of migraine type (episodic migraine or chronic migraine) and prior migraine preventive treatment status (ever used or never used), baseline disease duration, sex, age, BMI, prior migraine prophylactic treatment failure, baseline monthly migraine days, treatment group, and monthly endpoint value are used for the multiple imputation. An analysis of covariance (ANCOVA) model is used to analyze the imputed data which includes treatment, stratification factors, and baseline value as covariates. Nominal p-value is presented without multiplicity adjustment. Mean over months 4, 5, and 6 is the arithmetic mean of imputed monthly values.

c Fully conditional specification (FCS) method is used within SAS PROC MI to impute the missing data with an arbitray missing data pattern. SAS PROC MIANALYZE is used to combine parameter estimates based on imputed data. A control-based pattern imputation model for the missing data in the AMG 334 70 mg and placebo treatment groups is constructed from the observed data in the placebo treatment group. Stratification factors of migraine type (episodic migraine or chronic migraine) and prior migraine preventive treatment status (ever used or never used), baseline disease duration, sex, age, BMI, prior migraine prophylactic treatment failure, baseline migraine days, treatment group, and monthly endpoint value are used for the multiple imputation. An analysis of covariance (ANCOVA) model is used to analyze the imputed data which includes treatment, stratification factors, and baseline value as covariates. Nominal p-value is presented without multiplicity adjustment. Mean over months 4, 5, and 6 is the arithmetic mean of imputed monthly values.

表 30　Month 4、5、6の平均MMDがベースラインから75%以上又は100%減少した被験者の割合（20120309試験、有効性解析対象集団）

	Placebo (N = 136)	AMG 334 28 mg (N = 66)	AMG 334 70 mg (N = 135)	AMG 334 140 mg (N = 136)
Achievement of ≥ 75% reduction in monthly migraine days, observed				
N1	135	66	132	136
Responder - n (%)	4 (3.0)	3 (4.5)	12 (9.1)	11 (8.1)
Difference in responder (AMG 334 vs Placebo) - %	–	1.6	6.1	5.1
Adjusted odds ratio (AMG 334 vs Placebo)	–	2.90	6.47	4.16
(95% CI)	–	(1.13, 7.50)	(3.00, 13.96)	(1.91, 9.04)
p-value	–	0.028	< 0.001	< 0.001
Achievement of 100% reduction in monthly migraine days, observed				
N1	135	66	132	136
Responder - n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.8)	0 (0.0)

– = not applicable; N = number of subjects in the analysis set; N1 = number of subjects with percentage change calculated at corresponding visit; n = number of responders at corresponding visit; % = n/N1 * 100; CI = Confidence interval.
The pairwise comparisons compare each AMG 334 group vs. placebo (reference group).
The adjusted odds ratios and p-values are obtained from a generalized linear mixed model with logit link. Model includes treatment, visit, treatment by visit, stratification factor (prior/current treatment with migraine prophylactic medication), and baseline value as covariates and assumes a first-order autoregressive covariance structure. P-values for pairwise comparisons are nominal p-values without multiplicity adjustment. Adjusted analysis results for mean over month 4, 5 and 6 are obtained from the same generalized linear mixed model using contrasts.

表 31　Month 4、5、6の平均MMDがベースラインから75%以上又は100%減少した被験者の割合（20170609試験、有効性解析対象集団）

	Placebo (N = 131)	AMG 334 70 mg QM (N = 130)
Achievement of ≥ 75% reduction in monthly migraine days, observed		
N1	128	129
Responder - n (%)	1 (0.8)	11 (8.5)
Difference in responder - %	–	7.7
Adjusted odds ratio	–	3.04
(95% CI)	–	(1.47, 6.31)
p-value	–	0.003
Achievement of 100% reduction in monthly migraine days, observed		
N1	128	129
Responder - n (%)	0 (0.0)	1 (0.8)
Difference in responder - %	–	0.8
Adjusted odds ratio	–	–
(95% CI)	–	(–,–)
p-value	–	–

– = not applicable; N = number of subjects in the analysis set; N1 = number of subjects with percentage change from baseline calculated at corresponding visit; n = number of responders; % = n / N1 * 100; CI = confidence interval
Adjusted odds ratio and p-value are obtained from a generalized linear mixed model with a logit link. Model includes treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factors of migraine type (episodic migraine or chronic migraine) and prior migraine preventive treatment status (ever used or never used), and baseline value as covariates and assumes a first-order auto regression covariance structure. Adjusted analysis results are obtained using contrasts. Nominal p-value is presented without multiplicity adjustment

表 32　Month 4、5、6におけるMFIQの要約：Observed, GLIMMIX Model
（20170609試験、有効性解析対象集団、主要解析）

	Placebo (N = 131)	AMG 334 70 mg QM (N = 130)
Number of subjects in the model[a]	128	128
Change From Baseline in Monthly Impact on Overall Impact on Usual Activities		
Baseline		
Mean (SD)	35.16 (21.38)	35.27 (21.79)
Adjusted analysis[b]		
LSM estimate	-9.91	-12.97
(95% CI of LSM)	(-12.84, -6.98)	(-15.86, -10.08)
Difference in LSM	–	-3.06
(95% CI of difference)	–	(-6.61, 0.49)
p-value	–	0.091
Change From Baseline in Monthly Impact on Physical Function		
Baseline		
Mean (SD)	27.87 (18.38)	28.26 (20.41)
Adjusted analysis[b]		
LSM estimate	-7.06	-9.02
(95% CI of LSM)	(-9.58, -4.54)	(-11.51, -6.53)
Difference in LSM	–	-1.96
(95% CI of difference)	–	(-5.00, 1.07)
p-value	–	0.20
Change From Baseline in Monthly Impact on Usual Activitie		
Baseline		
Mean (SD)	21.65 (16.03)	22.82 (19.42)
Adjusted analysis[b]		
LSM estimate	-7.08	-9.10
(95% CI of LSM)	(-9.31, -4.86)	(-11.30, -6.90)
Difference in LSM	–	-2.01
(95% CI of difference)	–	(-4.70, 0.67)
p-value	–	0.14
Change From Baseline in Monthly Impact on Social Function		
Baseline		
Mean (SD)	21.45 (17.93)	21.70 (18.06)
Adjusted analysis[b]		
LSM estimate	-8.15	-8.47
(95% CI of LSM)	(-10.43, -5.87)	(-10.73, -6.22)
Difference in LSM	–	-0.32
(95% CI of difference)	–	(-3.07, 2.43)
p-value	–	0.82
Change From Baseline in Monthly Impact on Emotional Function		
Baseline		
Mean (SD)	23.75 (18.84)	25.00 (23.15)
Adjusted analysis[b]		
LSM estimate	-8.26	-7.91
(95% CI of LSM)	(-10.90, -5.62)	(-10.51, -5.30)
Difference in LSM	–	0.35
(95% CI of difference)	–	(-2.80, 3.50)
p-value	–	0.83

– = not applicable; N = number of subjects in the analysis set; CI = confidence interval; LSM = leaset squares means; MFIQ = migraine functional impact questionnaire

a The model includes data from all visits during double-blind treatment period.

b Adjusted analysis utilizes a generalized linera mixed model which includes treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factors of migraine type (episodic migraine or chronic migraine) and prior migraine preventive treatment status (ever used or never used), and baseline value as covariates and assumes a first-order auto regression covariance structure. Adjusted analysis results are obtained using contrasts. Nominal p-value is presented without multiplicity adjustment.

表 33　EM／CM別の人口統計学的特性（20170609試験、FAS、事後解析）

	EM			CM		
	Placebo (N = 81)	AMG 334 70 mg QM (N = 78)	Total (N=159)	Placebo (N = 50)	AMG 334 70 mg QM (N = 52)	Total (N=102)
Sex - n (%)						
Male	11 (13.6)	13 (16.7)	24 (15.1)	4 (8.0)	6 (11.5)	10 (9.8)
Female	70 (86.4)	65 (83.3)	135 (84.9)	46 (92.0)	46 (88.5)	92 (90.2)
Ethnicity - n (%)						
Hispanic/Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic/Latino	81 (100.0)	78 (100.0)	159 (100.0)	50 (100.0)	52 (100.0)	102 (100.0)
Race - n (%)						
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	81 (100.0)	78 (100.0)	159 (100.0)	50 (100.0)	52 (100.0)	102 (100.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)						
n	81	78	159	50	52	102
Mean	44.9	44.2	44.6	44.0	44.0	44.0
SD	9.2	8.8	9.0	9.7	8.2	8.9
Median	45.0	45.5	45.0	44.5	44.0	44.0
Q1, Q3	39.0, 50.0	39.0, 50.0	39.0, 50.0	41.0, 52.0	39.5, 49.5	40.0, 50.0
Min, Max	23, 64	24, 63	23, 64	20, 60	20, 62	20, 62
Weight (kg)						
n	81	78	159	50	52	102
Mean	56.67	57.43	57.04	52.39	57.74	55.12
SD	10.02	9.74	9.86	8.69	10.16	9.80
Median	54.70	55.95	55.60	51.10	55.40	53.70
Q1, Q3	48.80, 64.00	50.40, 61.60	50.00, 63.60	45.60, 56.10	50.95, 62.00	48.70, 59.00
Min, Max	39.2, 89.3	39.5, 85.6	39.2, 89.3	38.5, 88.9	39.1, 87.1	38.5, 88.9
Body mass index (BMI, kg/m^2)						
n	81	78	159	50	52	102
Mean	22.02	22.08	22.05	20.93	22.25	21.60
SD	3.13	3.07	3.09	3.54	3.93	3.78
Median	21.66	21.87	21.68	20.54	21.07	20.85
Q1, Q3	19.55, 24.23	20.07, 23.61	19.91, 24.00	18.39, 22.15	19.56, 24.58	18.76, 23.24
Min, Max	15.3, 28.9	16.0, 33.2	15.3, 33.2	15.9, 36.0	16.1, 32.7	15.9, 36.0

N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data; % = n / N * 100

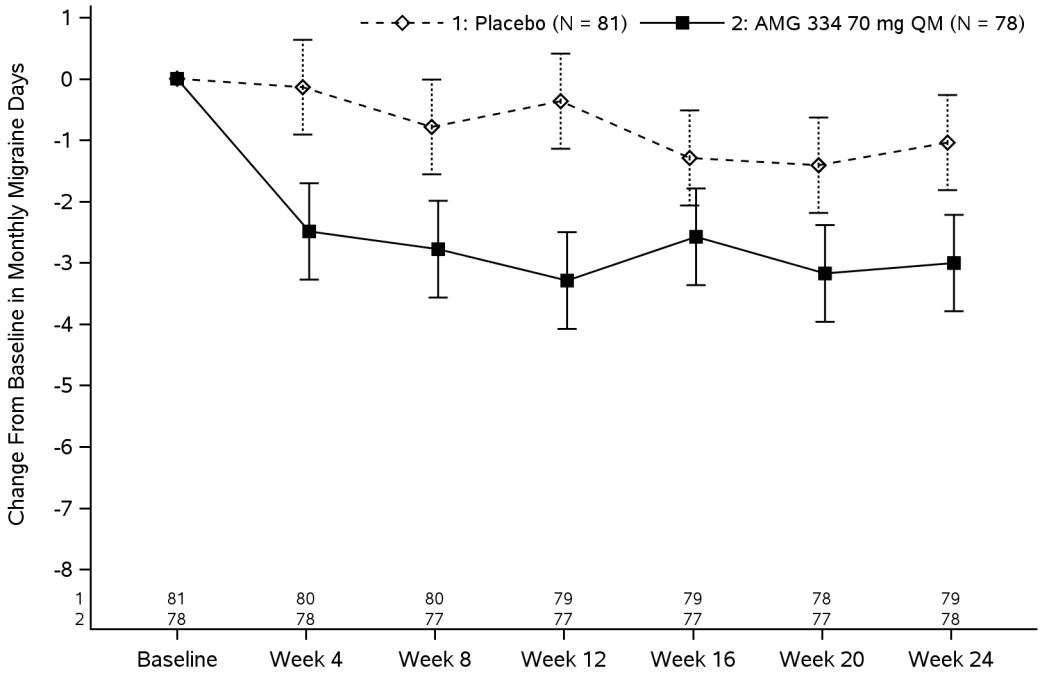
表 34　EM／CM別のその他のベースライン疾患特性（20170609試験、FAS、事後解析）

	EM			CM		
	Placebo (N = 81)	AMG 334 70 mg QM (N = 78)	Total (N=159)	Placebo (N = 50)	AMG 334 70 mg QM (N = 52)	Total (N=102)
Targeted neurological disease diagnosis - n (%)						
Migraine with aura	19 (23.5)	19 (24.4)	38 (23.9)	10 (20.0)	11 (21.2)	21 (20.6)
Migraine without aura	73 (90.1)	72 (92 3)	145 (91.2)	46 (92.0)	48 (92.3)	94 (92.2)
Depression	1 (1.2)	2 (2.6)	3 (1.9)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
Anxiety	4 (4.9)	1 (1.3)	5 (3.1)	5 (10.0)	3 (5.8)	8 (7.8)
Disease duration of migraine with or without aura (years)						
n	81	78	159	50	52	102
Mean	19.69	18.75	19.23	17.59	16.11	16.84
SD	13.23	11.59	12.43	9.62	11.22	10.44
Median	18.00	17.00	18.00	15.87	14.61	15.00
Q1, Q3	8.18, 28.00	9.79, 27.00	8.96, 28.00	9.76, 26.00	7.20, 22.50	8.97, 25.00
Min, Max	2.2, 54.0	1.4, 50.0	1.4, 54.0	3.0, 38.0	1.1, 45.0	1.1, 45.0
Prior migraine preventive treatment status[a] - n (%)						
Ever used	57 (70.4)	55 (70 5)	112 (70.4)	45 (90.0)	45 (86.5)	90 (88.2)
Prior use only	29 (35.8)	33 (42 3)	62 (39.0)	21 (42.0)	27 (51.9)	48 (47.1)
Prior and current use	20 (24.7)	17 (21 8)	37 (23.3)	21 (42.0)	14 (26.9)	35 (34.3)
Current use only	8 (9.9)	5 (6.4)	13 (8.2)	3 (6.0)	4 (7.7)	7 (6.9)
Never used	24 (29.6)	23 (29 5)	47 (29.6)	5 (10.0)	7 (13.5)	12 (11.8)
Prior migraine preventive treatment failure status - n (%)						
Not failed (including nonusers)	54 (66.7)	49 (62 8)	103 (64.8)	19 (38.0)	22 (42.3)	41 (40.2)
Failed ≥ 1 prior preventive medication class	27 (33.3)	29 (37.2)	56 (35.2)	31 (62.0)	30 (57.7)	61 (59.8)
Failed ≥ 2 prior preventive medication classes	18 (22.2)	11 (14.1)	29 (18.2)	15 (30.0)	19 (36.5)	34 (33.3)
Monthly migraine days during baseline period						
n	81	78	159	50	52	102
Mean	8.21	8.30	8.25	17.72	18.56	18.15
SD	2.67	2.65	2.65	4.19	3.96	4.08
Median	8.00	8.00	8.00	17.50	18.00	18.00
Q1, Q3	6.00, 10.00	6.40, 10.37	6 00, 10.00	14.00, 21.00	16.00, 21.35	15.00, 21.00
Min, Max	4.0, 14.5	4.0, 14.0	4.0, 14.5	10.0, 28.0	10.8, 28.0	10.0, 28.0
Monthly headache days during baseline period						
n	81	78	159	50	52	102
Mean	9.22	9.34	9.28	20.77	21.04	20.91
SD	2.70	2.35	2.53	3.47	3.98	3.72
Median	9.00	9.17	9.00	20.58	19.00	20.00
Q1, Q3	7.88, 11.03	7.23, 11.00	7.26, 11.00	18.00, 23.00	18.00, 24.57	18.00, 24.00
Min, Max	4.0, 14.8	5.0, 14.0	4.0, 14.8	15.0, 28.0	15.0, 28.0	15.0, 28.0
Monthly acute migraine-specific medication days during baseline period						
n	81	78	159	50	52	102
Mean	6.69	6.82	6.76	13.33	13.70	13.52
SD	3.35	2.94	3.15	5.10	6.74	5.97
Median	7.00	6.79	7.00	13.74	14.94	14.00
Q1, Q3	4.38, 9.00	4.67, 9.00	4.67, 9.00	9.00, 17.00	8.72, 17.19	8.75, 17.00
Min, Max	0.0, 14.5	0.0, 12.9	0.0, 14.5	0.0, 22.4	0.0, 28.0	0.0, 28.0
Monthly acute medication days during baseline period						
n	81	78	159	50	52	102
Mean	7.76	7.85	7.80	16.57	17.03	16.81
SD	2.74	2.70	2.71	5.42	6.63	6.04
Median	7.88	7.76	7.88	17.00	16.90	17.00
Q1, Q3	5.79, 9.33	6 00, 10.00	6.00, 9.63	13.00, 20.00	14.00, 20.80	13.52, 20.36
Min, Max	2.0, 14.5	3.0, 13.1	2.0, 14.5	0.0, 27.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
Acute headache medication overuse during baseline period - n (%)						
No	64 (79.0)	58 (74.4)	122 (76.7)	4 (8.0)	6 (11.5)	10 (9.8)
Yes	17 (21.0)	20 (25 6)	37 (23.3)	46 (92.0)	46 (88.5)	92 (90.2)
≥ 15 days of simple analgesics only	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 10 days of triptans only	9 (11.1)	6 (7.7)	15 (9.4)	11 (22.0)	13 (25.0)	24 (23.5)
≥ 10 days of ergots only	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 10 days of combination analgesics only	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)
≥ 10 days of combination therapy[b]	8 (9.9)	14 (17.9)	22 (13.8)	35 (70.0)	32 (61.5)	67 (65.7)

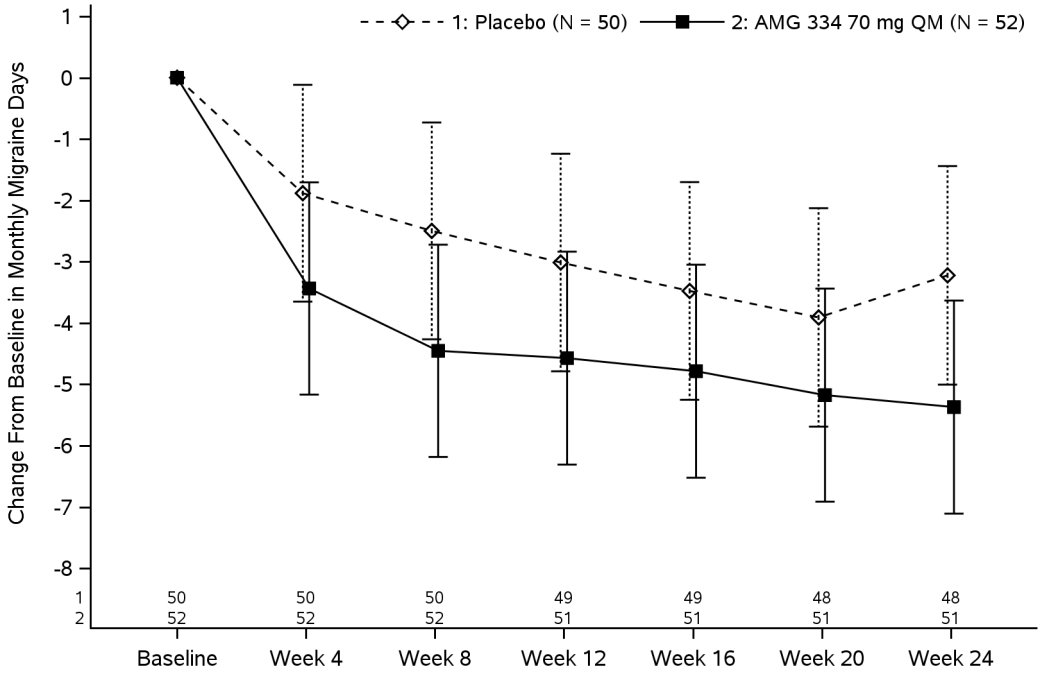
N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data; % = n / N * 100
a Based on actual data collected instead of randomization stratification
b Includes any combination of triptans, ergots, single analgesics, or combination analgesics

図 13　EM／CM別のMMDのベースラインからの変化（LSM［95%CI］）の推移：
Observed, GLIMMIX Model（20170609試験、有効性解析対象集団）

EM



CM



N = Number of subjects in the analysis set

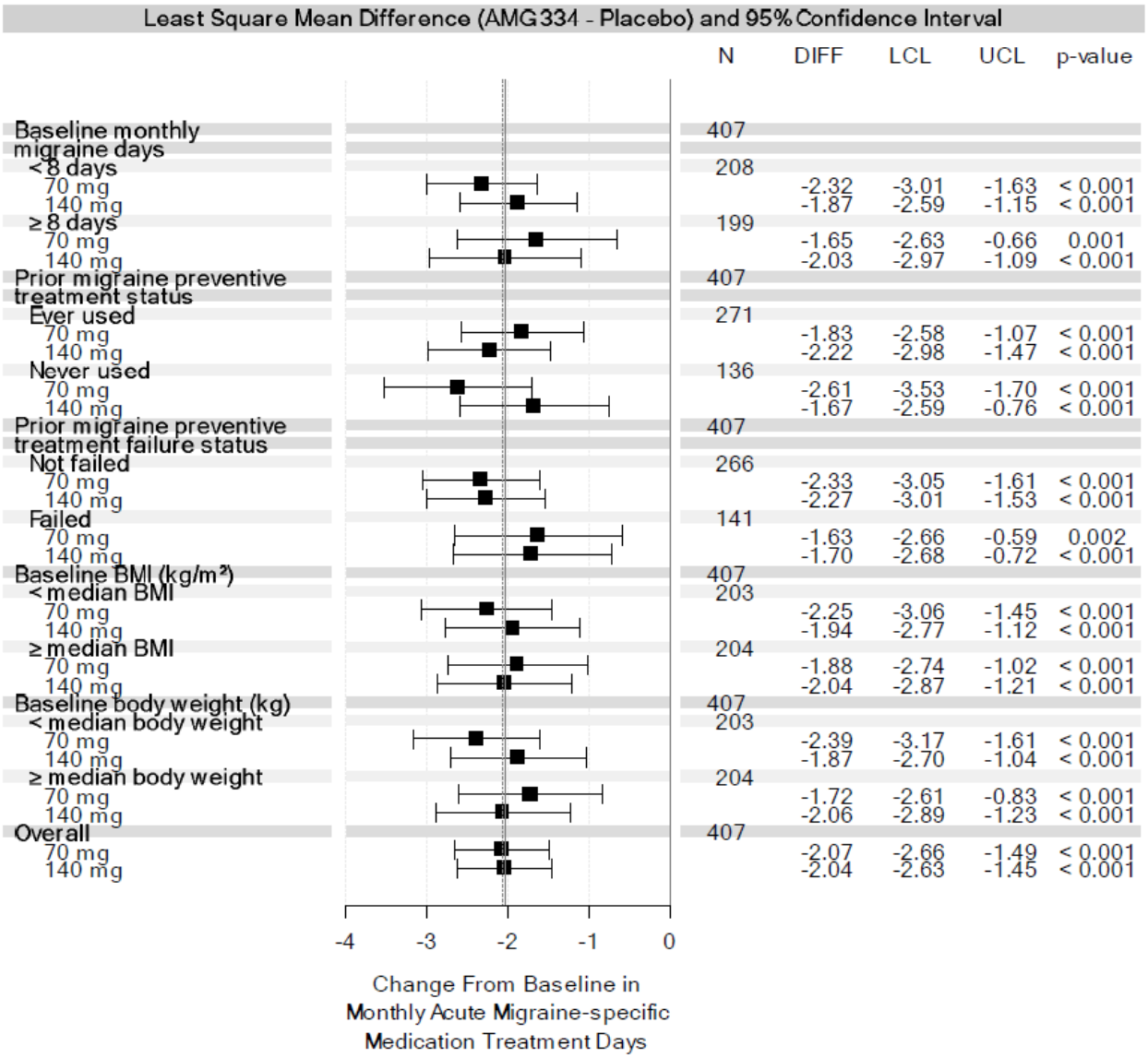
表 35　EM／CM別のMonth 4、5、6におけるPRO結果の要約
（20170609試験、有効性解析対象集団、事後解析）

	EM		CM	
	Placebo (N = 81)	AMG 334 70 mg QM (N = 78)	Placebo (N = 50)	AMG 334 70 mg QM (N = 52)
Change From Baseline in HIT-6 Total Score (Observed, GLIMMIX Model)				
Number of subjects in the model[a]	80	76	48	52
Baseline				
Mean	58.6	58.1	61.2	61.3
SD	6.2	5.7	4.2	5.2
Adjusted analysis[b]				
LSM estimate	-4.2	-5.7	-5.7	-6.3
(95% CI of LSM)	(-5.4, -3.1)	(-6.9, -4.6)	(-7.2, -4.2)	(-7.7, -4.9)
Difference in LSM	–	-1.5	–	-0.6
(95% CI of difference)	–	(-3.0, 0.0)	–	(-2.4, 1.1)
p-vaue	–	0.058	–	0.45
Change From Baseline in Monthly Average Overall Impact on Everyday Activities Score as Measured by Migraine Physical Function Impact Stand-alone Item (Observed, GLIMMIX Model)				
Number of subjects in the model[a]	81	78	50	52
Baseline				
Mean	11.23	10.54	25.86	28.80
SD	6.04	5.97	12.00	13.39
Adjusted analysis[b]				
LSM estimate	-1.46	-3.58	-2.91	-3.93
(95% CI of LSM)	(-2.48, -0.44)	(-4.62, -2.54)	(-6.09, 0.28)	(-7.00, -0.86)
Difference in LSM	–	-2.12	–	-1.03
(95% CI of difference)	–	(-3.52, -0.72)	–	(-4.59, 2.54)
p-value	–	0.003	–	0.57
Change From Baseline in Monthly Average Migraine Symptoms Interference Scale (Observed, GLIMMIX Model)				
Number of subjects in the model[a]	81	78	50	52
Baseline				
Mean	1.38	1.39	3.48	3.56
SD	0.68	0.80	1.46	1.48
Adjusted analysis[b]				
LSM estimate	-0.31	-0.57	-0.77	-0.77
(95% CI of LSM)	(-0.42, -0.20)	(-0.68, -0.46)	(-1.17, -0.37)	(-1.16, -0.38)
Difference in LSM	–	-0.26	–	-0.00
(95% CI of difference)	–	(-0.41, -0.11)	–	(-0.45, 0.45)
p-value	–	< 0.001	–	0.99
Change From Baseline in Monthly Impact on Overall Impact on Usual Activities as Measured by MFIQ (Observed, GLIMMIX Model)				
Number of subjects in the model[a]	80	76	48	52
Baseline				
Mean	30.00	27.60	43.75	46.63
SD	21.20	17.95	18.95	22.16
Adjusted analysis[b]				
LSM estimate	-7.31	-9.78	-14.62	-19.18
(95% CI of LSM)	(-10.44, -4.18)	(-12.97, -6.60)	(-19.94, -9.30)	(-24.29, -14.08)
Difference in LSM	–	-2.47	–	-4.56
(95% CI of difference)	–	(-6.79, 1.84)	–	(-10.64, 1.52)
p-value	–	0.26	–	0.14

	EM		CM	
	Placebo (N = 81)	AMG 334 70 mg QM (N = 78)	Placebo (N = 50)	AMG 334 70 mg QM (N = 52)
Change From Baseline in Monthly Impact on Physical Function as Measured by MFIQ (Observed, GLIMMIX Model)				
Number of subjects in the model[a]	80	76	48	52
Baseline				
Mean	23.08	21.62	35.86	38.08
SD	17.92	17.79	16.40	20.23
Adjusted analysis[b]				
LSM estimate	-4.40	-6.25	-11.18	-13.71
(95% CI of LSM)	(-7.10, -1.69)	(-9.01, -3.50)	(-15.73, -6.64)	(-18.05, -9.36)
Difference in LSM	–	-1.86	–	-2.52
(95% CI of difference)	–	(-5.57, 1.86)	–	(-7.66, 2.61)
p-value	–	0.33	–	0.33
Change From Baseline in Monthly Impact on Usual Activitie as Measured by MFIQ (Observed, GLIMMIX Model)				
Number of subjects in the model[a]	80	76	48	52
Baseline				
Mean	18.17	17.20	27.44	31.14
SD	16.31	15.66	13.89	21.50
Adjusted analysis[b]				
LSM estimate	-4.79	-6.69	-10.53	-13.19
(95% CI of LSM)	(-7.11, -2.48)	(-9.05, -4.33)	(-14.69, -6.36)	(-17.17, -9.21)
Difference in LSM	–	-1.90	–	-2.66
(95% CI of difference)	–	(-5.08, 1.28)	–	(-7.38, 2.06)
p-value	–	0.24	–	0.27
Change From Baseline in Monthly Impact on Social Function as Measured by MFIQ (Observed, GLIMMIX Model)				
Number of subjects in the model[a]	80	76	48	52
Baseline				
Mean	18.31	16.75	26.67	29.01
SD	18.52	14.56	15.74	20.28
Adjusted analysis[b]				
LSM estimate	-6.76	-6.79	-10.33	-11.62
(95% CI of LSM)	(-9.21, -4.31)	(-9.28, -4.29)	(-14.44, -6.22)	(-15.55, -7.68)
Difference in LSM	–	-0.03	–	-1.29
(95% CI of difference)	–	(-3.39, 3.34)	–	(-5.95, 3.38)
p-value	–	0.99	–	0.59
Change From Baseline in Monthly Impact on Emotional Function as Measured by MFIQ (Observed, GLIMMIX Model)				
Number of subjects in the model[a]	80	76	48	52
Baseline				
Mean	20.19	19.22	29.69	33.56
SD	18.03	20.20	18.86	24.74
Adjusted analysis[b]				
LSM estimate	-6.96	-6.93	-10.60	-10.02
(95% CI of LSM)	(-9.72, -4.21)	(-9.75, -4.12)	(-15.58, -5.62)	(-14.76, -5.27)
Difference in LSM	–	0.03	–	0.58
(95% CI of difference)	–	(-3.75, 3.82)	–	(-4.97, 6.14)
p-value	–	0.99	–	0.84

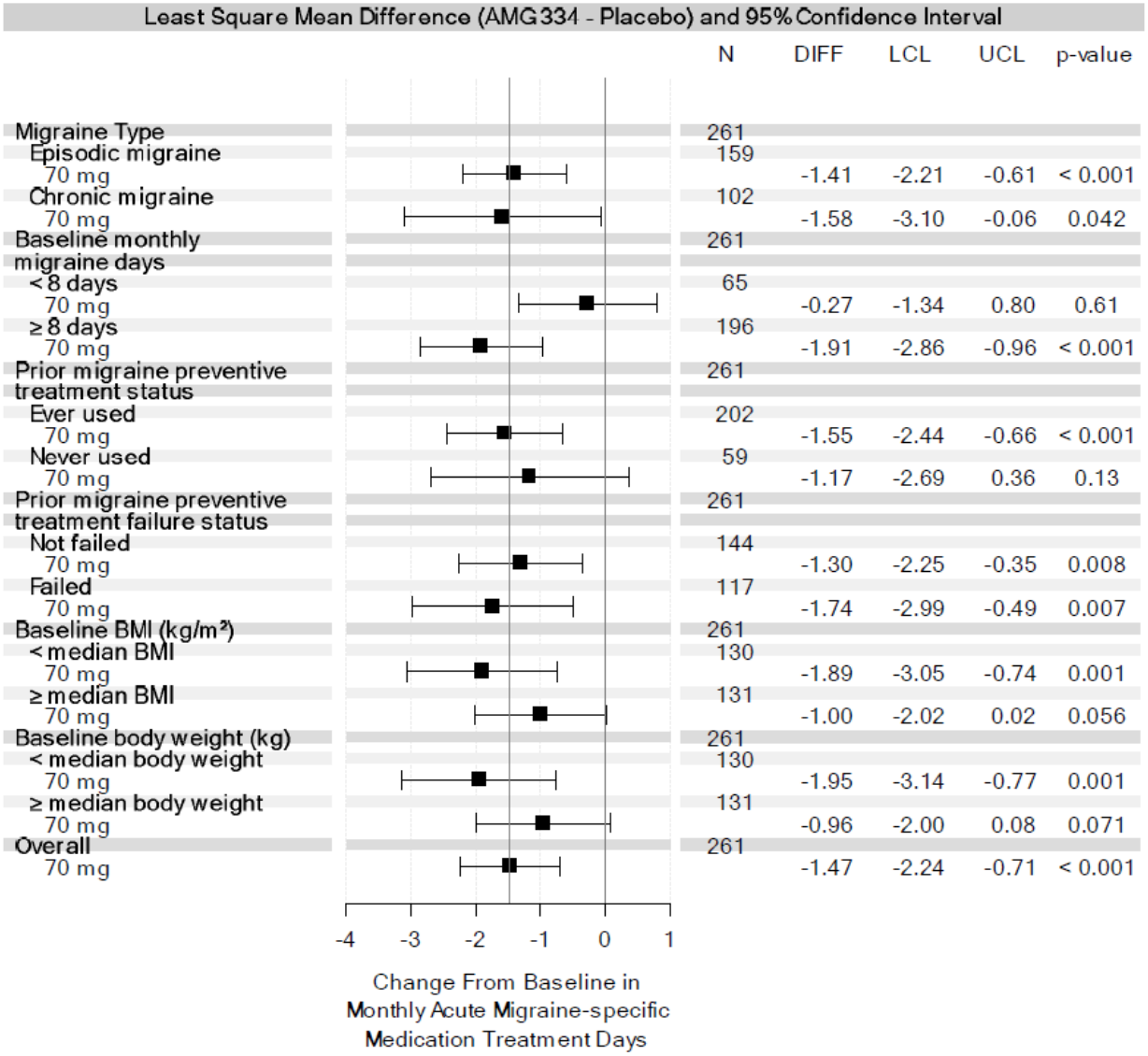
– = not applicable; N = number of subjects in the analysis set; LSM = leaset squares means; CI = confidence interval; HIT-6 = headache impact test (six-item) ; MFIQ = migraine functional impact questionnaire
The subgroup is based on the collected data instead of the stratification factor.
a The model includes data from all visits during double-blind treatment period.
b Adjusted analysis utilizes a generalized linera mixed model which includes treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factors of migraine type (episodic migraine or chronic migraine) and prior migraine preventive treatment status (ever used or never used), and baseline value as covariates and assumes a first-order auto regression covariance structure. Adjusted analysis results are obtained using contrasts. Nominal p-value is presented without multiplicity adjustment.

図 14　Months 4、5、6における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化に関する部分集団解析（Forest Plot）（20120309試験、有効性解析対象集団）



N = Number of subjects in the model
Diff = Least squares mean difference; LCL = Lower confidence limit; UCL = Upper confidence limit
Diff < 0 favors AMG 334, and Diff > 0 favors placebo.

図 15　Months 4、5、6における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化に関する部分集団解析（Forest Plot）（20170609試験、有効性解析対象集団）



N = Number of subjects in the model
Diff = Least squares mean difference; LCL = Lower confidence limit; UCL = Upper confidence limit
Diff < 0 favors AMG 334, and Diff > 0 favors placebo.

表 36　抗エレヌマブ結合抗体陽性が認められた被験者におけるMMD
（20120309試験、安全性解析対象集団、最終解析）

Subject Identifier	Treatment in DBTP	AMG 334 Dose in OLTP	Analysis Visit	Value	Change from Baseline
[redacted]	PLACEBO	70MG	BASELINE	7.9	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	8.8	0.9
			WEEK 28[c]	6.7	-1.2
[redacted]	AMG334 70MG	70MG 140MG	BASELINE	8.0	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	6.4	-1.6
			WEEK 100	5.0	-3.0
[redacted]	PLACEBO	140MG	BASELINE	9.6	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	8.3	-1.3
			WEEK 100	6.0	-3.6
[redacted]	AMG334 70MG	70MG	BASELINE	6.0	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	2.7	-3.3
			WEEK 100	4.0	-2.0
[redacted]	AMG334 70MG	140MG	BASELINE	6.8	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	5.7	-1.1
			WEEK 100	8.8	2.0
[redacted]	AMG334 28MG	70MG	BASELINE	14.0	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	13.5	-0.5
			WEEK 100	10.4	-3.6
[redacted]	AMG334 28MG	70MG 140MG	BASELINE	7.9	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	10.0	2.1
			WEEK 76[c]	5.6	-2.3
[redacted]	AMG334 28MG	not applicable	BASELINE	5.6	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	3.2	-2.4
[redacted]	AMG334 28MG	70MG_140MG	BASELINE	6.5	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	7.4	0.9
			WEEK 100	4.0	-2.5
[redacted]	AMG334 28MG	70MG	BASELINE	6.0	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	11.7	5.7
			WEEK 100	12.4	6.4
[redacted]	AMG334 70MG	70MG	BASELINE	15.0	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	4.5	-10.5
			WEEK 100	4.0	-11.0
[redacted]	AMG334 70MG	70MG	BASELINE	7.7	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	2.1	-5.6
			WEEK 100	0.0	-7.7
[redacted]	PLACEBO	70MG	BASELINE	5.0	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	2.4	-2.6
			WEEK 44[c]	2.0	-3.0
[redacted]	AMG334 70MG	70MG	BASELINE	7.0	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	5.7	-1.3
			WEEK 100	6.0	-1.0
[redacted]	PLACEBO	70MG	BASELINE	12.0	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	9.3	-2.7
			WEEK 100	1.0	-11.0

DBTP = double-blind treatment phase; OLTP = open-label treatment phase; LOCF = Last observation carried forward
a Subjects did not develop anti-AMG 334 binding antibody or were not tested for during the double-blind treatment phase.
b Subject did not continued onto the open-label treatment phase.
c The last vist for MMD data because of discontinuation of the investigational product durint the open-label treatment phase.

表 37　抗エレヌマブ結合抗体陽性が認められた被験者におけるMMD
（20170609試験、安全性解析対象集団、主要解析）

Subject Identifier	Treatment in DBTP	Type of Migraine	Analysis Visit	Value	Change from Baseline
[redacted]	AMG334QM70MG	CM	BASELINE	17.0	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	5.1	-11.9
[redacted]	AMG334QM70MG	EM	BASELINE	11.9	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	12.3	0.5
[redacted]	AMG334QM70MG	CM	BASELINE	16.8	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	18.2	1.4
[redacted]	AMG334QM70MG	EM	BASELINE	13.6	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	5.0	-8.6
[redacted]	AMG334QM70MG	EM	BASELINE	11.0	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	10.6	-0.4
[redacted]	AMG334QM70MG	EM	BASELINE	11.0	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	9.6	-1.4
[redacted]	AMG334QM70MG	CM	BASELINE	20.8	
			Mean of Month 4 to 6 including LOCF	14.9	-5.9

DBTP = double-blind treatment phase; LOCF = Last observation carried forward

表 38　抗エレヌマブ結合抗体及び中和抗体陽性／陰性別のMMD
（20120296試験及び20120178試験、抗体解析対象集団）

	AMG 334 Antibody Status Through Data Cut-off					
	Antibody Negative		Any Time Positive for Anti-AMG 334 Binding Antibody		Any Time Positive for Anti-AMG 334 Neutralizing Antibody	
	70 mg (N = 378)	140 mg (N = 306)	70 mg (N = 39)	140 mg (N = 11)	70 mg (N = 2)	140 mg (N = 0)
Change from baseline to week 12 (month 3)[a]						
n	364	295	37	9	2	0
Mean	-3.2	-3.6	-3.2	-4.1	-2.7	-
SD	3.8	3.6	4.2	2.4	0.3	-
SE	0.2	0.2	0.7	0.8	0.2	-
Median	-3.6	-4.0	-2.7	-3.7	-2.7	-
Min, Max	-14, 9	-14, 7	-13, 4	-8, -2	-3, -2	-, -
Change from baseline to week 24 (month 6)[a]						
n	335	278	33	9	2	0
Mean	-3.5	-3.8	-3.2	-5.2	-2.6	-
SD	4.2	3.4	4.9	2.7	1.9	-
SE	0.2	0.2	0.9	0.9	1.4	-
Median	-4.0	-4.0	-3.8	-6.8	-2.6	-
Min, Max	-14, 17	-13, 7	-13, 12	-8, -2	-4, -1	-, -

- = not applicable; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with observed data.
Includes data from Studies 20120178 and 20120296.
Antibody Analysis Set: Randomized subjects who received at least one dose of AMG 334, had at least 1 evaluable postbaseline antibody assessment postdose, and were on a stable dose (AMG 334 70 mg or 140 mg) throughout the study.
Any Binding Positive: subjects with a positive postbaseline binding antibody with negative or no result at baseline; Any Neutralizing Positive: subjects with a positive postbaseline in vitro neutralizing antibody with negative or no result at baseline; All Negative: subjects with no developing antibody.
a Includes double-blind data from both studies through week 12. Analyses after week 12 combine double-blind data from Study 20120296 with open-label data from Study 20120178.