# 目次


| 項 | 試験番号<br>（資料区分） | 治験課題名 | 添付資料番号<br>報告書の種類 | 頁 |
|---|---|---|---|---|
| 2.7.6.1 | 20140477<br>（評価） | 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ビリティを評価する非盲検無作為化並行群間試験 | 5.3.1.2-1<br>完全な報告書 | 10 |
| 2.7.6.2 | 20150149<br>（参考） | 健康被験者を対象に3種類のエレヌマブ140 mg製剤を皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単盲検、無作為化、単回投与試験 | 5.3.1.2-2<br>完全な報告書 | 28 |
| 2.7.6.3 | 20160349<br>（参考） | 健康被験者を対象に2種類のプレフィルドシリンジを用いてエレヌマブ140 mgを投与したときの相対的バイオアビリティを評価する第I相非盲検無作為化並行群間試験 | 5.3.1.2-3<br>完全な報告書 | 45 |
| 2.7.6.4 | 20120130<br>（評価） | 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 | 5.3.3.1-1<br>完全な報告書 | 58 |
| 2.7.6.5 | 20101267<br>（評価） | 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 | 5.3.3.2-1<br>完全な報告書 | 70 |
| 2.7.6.6 | 20101268<br>（評価） | 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反復投与試験 | 5.3.3.2-2<br>完全な報告書 | 102 |
| 2.7.6.7 | 20140255<br>（参考） | 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 | 5.3.4.1-1<br>完全な報告書 | 130 |
| 2.7.6.8 | 20150334<br>（参考） | 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 | 5.3.4.1-2<br>完全な報告書 | 149 |
| 2.7.6.9 | 20140254<br>（参考） | 安定狭心症患者を対象に、トレッドミル運動負荷試験で測定した運動時間に対するエレヌマブの影響を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 | 5.3.4.2-1.1<br>主要解析の<br>完全な報告書<br>5.3.4.2-1.2<br>最終解析の<br>完全な報告書 | 161 |
| 2.7.6.10 | 20120309<br>（評価） | 片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第II相試験 | 5.3.5.1-1.1<br>主要解析の<br>完全な報告書<br>5.3.5.1-1.2<br>最終解析の<br>簡略化された<br>報告書 | 171 |
| 2.7.6.11 | 20170609<br>（評価） | 日本人を対象とした片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照第III相試験 | 5.3.5.1-2<br>主要解析の<br>完全な報告書 | 197 |

| 項 | 試験番号<br>（資料区分） | 治験課題名 | 添付資料番号<br>報告書の種類 | 頁 |
|---|---|---|---|---|
| 2.7.6.12 | 20120178<br>（参考） | 片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第II相試験 | 5.3.5.1-3.1<br>主要解析の完全な報告書<br>5.3.5.1-3.2<br>中間解析のシノプシス報告書<br>5.3.5.1-3.3<br>最終解析の簡略化された報告書 | 214 |
| 2.7.6.13 | 20120295<br>（参考） | 慢性片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第II相試験 | 5.3.5.1-4<br>完全な報告書 | 252 |
| 2.7.6.14 | 20120296<br>（参考） | 片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第III相試験 | 5.3.5.1-5.1<br>主要解析の完全な報告書<br>5.3.5.1-5.2<br>最終解析の簡略化された報告書 | 268 |
| 2.7.6.15 | 20120297<br>（参考） | 片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第III相試験 | 5.3.5.1-6.1<br>主要解析の完全な報告書<br>5.3.5.1-6.2<br>最終解析の簡略化された報告書 | 301 |
| 2.7.6.16 | 20130255<br>（参考） | 慢性片頭痛患者を対象にエレヌマブの長期にわたる安全性及び有効性を評価する非盲検第II相試験 | 5.3.5.2-1<br>最終解析の完全な報告書 | 324 |
| 付録1 | 重篤な有害事象の叙述 | | | 344 |
| 付録2 | 有害事象の集計表 | | | 390 |

## 表 1　臨床試験一覧表

| 試験の種類 | 試験番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン 対照の種類 | 投与方法 | 被験者数（組入れ例数） | 健康被験者又は患者の診断名 主な組入基準 | 投与期間 | 試験の進行状況 報告書の種類 CSR添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.2 比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書 | | | | | | | | |
| 生物学的同等性 | 20140477（海外）（評価） | 薬物動態の生物学的同等性、安全性、忍容性、免疫原性 | 第I相、無作為化、非盲検 | エレヌマブ70 mg単回SC投与（投与方法：PFS、AI、又はバイアル／シリンジ） | 395 | 健康被験者<br>年齢：18～55歳<br>BMI：18～30 kg/m$^2$ | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書<br>5.3.1.2-1 |
| 薬物動態 | 20150149（海外）（参考） | 安全性、忍容性、免疫原性、薬物動態 | 第I相、無作為化、単回投与 | Period 1：プラセボ1 mLをPFSで単回SC投与<br>Period 2：エレヌマブ140 mgをSC投与（投与方法：1 mL［140 mg/mL］をPFSで単回投与、2 mL［70 mg/mL］をシリンジで単回投与、又は1 mL［70 mg/mL］をPFSで2回投与） | 90 | 健康被験者<br>年齢：18～55歳<br>BMI：18～32 kg/m$^2$ | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書<br>5.3.1.2-2 |
| 生物学的同等性 | 20160349（海外）（参考） | 薬物動態の生物学的同等性、安全性、忍容性、免疫原性 | 第I相、無作為化、非盲検 | エレヌマブ140 mg単回投与（PFSを用いて1 mL［140 mg/mL］を1回投与、又は1 mL［70 mg/mL］を2回投与） | 211 | 健康被験者<br>年齢：18～55歳<br>BMI：18～30 kg/m$^2$ | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書<br>5.3.1.2-3 |
| 5.3.3.1 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | | |
| 薬物動態 | 20120130（海外）（評価） | 安全性、忍容性、免疫原性、薬物動態 | 第I相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 | プラセボ、エレヌマブ21、70、又は140 mgを単回SC投与 | 32（日本人24例、外国人8例） | 健康日本人被験者<br>健康外国人被験者<br>年齢：18～45歳<br>BMI：18～30 kg/m$^2$ | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書<br>5.3.3.1-1 |
| 5.3.3.2 患者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | | |
| 薬物動態/薬力学 | 20101267（海外）（評価） | 安全性、忍容性、免疫原性、薬物動態、薬力学 | 第Ia相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、漸増単回投与 | プラセボを単回SC又はIV投与、エレヌマブ1、7、21、70、140、210 mgを単回SC投与、又はエレヌマブ140 mgを単回IV投与 | 61（健康被験者49例、片頭痛患者12例） | 健康被験者<br>月間片頭痛日数が3日以上の片頭痛患者<br>年齢：18～55歳<br>BMI：18～32 kg/m$^2$ | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書<br>5.3.3.2-1 |
| 薬物動態/薬力学 | 20101268（海外）（評価） | 安全性、忍容性、免疫原性、薬物動態、薬力学 | 第Ib相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、漸増反復投与 | プラセボ、エレヌマブ21、70、又は140 mgをDay 1、29、及び57に計3回SC投与、若しくはエレヌマブ280 mgを1回、210 mgを2回SC投与 | 48（健康被験者32例、片頭痛患者16例） | 健康被験者<br>月間片頭痛日数が3日以上の片頭痛患者<br>年齢：18～55歳<br>BMI：18～32 kg/m$^2$ | 57日 | 完了<br>完全な報告書<br>5.3.3.2-2 |

**表 1　臨床試験一覧表（続き）**

| 試験の種類 | 試験番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン 対照の種類 | 投与方法 | 被験者数（組入れ例数） | 健康被験者又は患者の診断名 主な組入基準 | 投与期間 | 試験の進行状況 報告書の種類 CSR添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.4.1 健康被験者における薬力学試験及び薬力学／薬物動態試験報告書 | | | | | | | | |
| 薬物動態/薬力学 | 20140255（海外）（参考） | 血圧に対する効果；薬物動態、安全性、忍容性、免疫原性 | 第I相、無作為化、1-wayクロスオーバー、二重盲検、プラセボ対照、単回投与（スマトリプタンとの併用投与） | プラセボ又はエレヌマブ 140 mgを単回IV投与+スマトリプタン12 mgをSC投与<br>Day 1：全被験者にプラセボ投与<br>Day 2及び5：全被験者にスマトリプタン投与<br>Day 4：Group Aにはプラセボ投与、Group Bにはエレヌマブ投与 | 34<br>Group A：12<br>Group B：22 | 健康被験者<br>年齢：18～55歳<br>BMI：18～32 kg/m$^2$ | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書<br>5.3.4.1-1 |
| 薬物動態/薬力学 | 20150334（海外）（参考） | 薬物動態、薬物相互作用、安全性、忍容性 | 第Ib相、非盲検、単群、単回投与（エレヌマブ及び経口避妊薬の併用投与） | エレヌマブ140 mgをDay 66（Cycle 3のDay 10）にSC投与（1 mL［70 mg/mL］をPFSで2回投与）。<br>エチニルエストラジオール0.035 mg／ノルゲスチメート0.250 mgを含有する経口避妊薬を1日1錠、21日間経口投与し、その後の7日間は有効成分を含まない錠剤を投与（合計28日間）。これを3サイクル（Cycle 1～3）繰り返す。 | 41 | 健康女性被験者<br>年齢：18～45歳 | 単回投与 | 完了<br>完全な報告書<br>5.3.4.1-2 |
| 5.3.4.2 患者における薬力学試験及び薬物動態／薬力学試験報告書 | | | | | | | | |
| 安全性 | 20140254（海外）（参考） | 安全性、忍容性 | 安定狭心症患者を対象にトレッドミル運動負荷試験で測定した総運動時間を評価する第IIa相、無作為化、二重盲検、プラセボ対象試験 | プラセボ又はエレヌマブ 140 mgを単回IV投与 | 89 | 虚血性心疾患歴を有し、狭心症の平均月間発作回数が1回以上であった18～85歳の慢性安定狭心症患者 | 単回投与 | 完了<br>主要解析の完全な報告書<br>5.3.4.2-1.1<br>最終解析の完全な報告書<br>5.3.4.2-1.2 |

**表 1　臨床試験一覧表（続き）**

| 試験の種類 | 試験番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン 対照の種類 | 投与方法 | 被験者数（組入れ例数） | 健康被験者又は患者の診断名 主な組入基準 | 投与期間 | 試験の進行状況 報告書の種類 CSR添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | | | | | | |
| 有効性/安全性 | 20120309（国内）（評価） | 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 | 475 | 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<br>年齢：20～65歳 | 24週 | 完了<br>主要解析の完全な報告書<br>5.3.5.1-1.1 |
| | | | 非盲検 | エレヌマブ70又は140 mgをQ4WでSC投与 | 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 | 完了<br>最終解析の簡略化された報告書<br>5.3.5.1-1.2 |
| 有効性/安全性 | 20170609（国内）（評価） | 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 | 261 | 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<br>及び<br>MMDが8日以上、かつ月間頭痛日数が15日以上のCM患者<br>年齢：20～65歳 | 24週 | 継続中<br>主要解析の完全な報告書<br>5.3.5.1-2 |
| | | | 非盲検 | エレヌマブ70 mgをQ4WでSC投与 | 継続中 | 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 | |

**表 1　臨床試験一覧表（続き）**

| 試験の種類 | 試験番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン 対照の種類 | 投与方法 | 被験者数（組入れ例数） | 健康被験者又は患者の診断名 主な組入基準 | 投与期間 | 試験の進行状況 報告書の種類 CSR添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有効性/安全性 | 20120178（海外）（参考） | 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 | 483 | 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<br>年齢：18～60歳 | 12週 | 完了<br>主要解析の完全な報告書<br>5.3.5.1-3.1 |
| | | | 非盲検、単群、延長 | エレヌマブ70又は140 mg [a]をQ4WでSC投与 | 383 | 20120178試験の二重盲検投与期の投与及びWeek 12の来院を完了した被験者 | 最大256週 | 完了<br>中間解析のシノプシス報告書<br>5.3.5.1-3.2<br>最終解析の簡略化された報告書<br>5.3.5.1-3.3 |
| 有効性/安全性 | 20120295（海外）（参考） | 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 | 667 | MMDが8日以上、かつ月間頭痛日数が15日以上のCM患者<br>年齢：18～65歳 | 12週 | 完了<br>完全な報告書<br>5.3.5.1-4 |
| 有効性/安全性 | 20120296（海外）（参考） | 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 | 955 | 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<br>年齢：18～65歳 | 24週 | 完了<br>主要解析の完全な報告書<br>5.3.5.1-5.1 |
| | | | 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 | 845 | 20120296試験のプラセボ対照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 | 完了<br>最終解析の簡略化された報告書<br>5.3.5.1-5.2 |

**表 1　臨床試験一覧表（続き）**

| 試験の種類 | 試験番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン 対照の種類 | 投与方法 | 被験者数（組入れ例数） | 健康被験者又は患者の診断名 主な組入基準 | 投与期間 | 試験の進行状況 報告書の種類 CSR添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有効性/安全性 | 20120297（海外）（参考） | 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 | 577 | 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 | 完了 主要解析の完全な報告書 5.3.5.1-6.1 |
| | | | 非盲検、単群、延長 | エレヌマブ70 mgをQ4WでSC投与 | 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 | 完了 最終解析の簡略化された報告書 5.3.5.1-6.2 |
| 5.3.5.2 非対照試験報告書 | | | | | | | | |
| 有効性/安全性 | 20130255（海外）（参考） | 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 | 609 | 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投与を中止していない被験者 | 52週 | 完了 最終解析の完全な報告書 5.3.5.2-1 |

AI = 自己注射器; BMI = body mass index; CM = 慢性片頭痛; EM = 反復性片頭痛; MMD = 月間片頭痛日数; PFS = プレフィルドシリンジ; Q4W = 4週に1回; SC = 皮下

[a] 治験実施計画書を改訂し、エレヌマブの投与量を140 mg Q4Wに増量した。この改訂は、主要解析（二重盲検投与期）及び中間解析（Week 64までの非盲検投与期）後に実施した。

## 略語一覧

| 略語又は用語 | 定義／説明 |
|---|---|
| AI | Autoinjector（自己注射器） |
| AI/Pen | Autoinjector/pen（ペン型プレフィルド自己注射器） |
| ALP | Alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ） |
| ALT | Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ） |
| ANOVA | Analysis of variance（分散分析） |
| AST | Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ） |
| AUC | Area under the concentration-time curve（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清中濃度-時間曲線下面積） |
| $AUC_{last}$ | Area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable or last measured concentration（時間0から最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積） |
| $AUC_t$、$AUC_{0-t}$ | Area under the concentration-time curve from time 0 to t（時間0からtまでの血清中濃度-時間曲線下面積） |
| BDI | Beck Depression Inventory（ベックうつ病調査票） |
| BMI | Body mass index |
| CGRP | Calcitonin gene-related peptide（カルシトニン遺伝子関連ペプチド） |
| CHU | Clinical home use（在宅での臨床使用） |
| CI | Confidence interval（信頼区間） |
| CL/F | Apparent clearance (after SC dosing)（見かけのクリアランス［SC投与後］） |
| CM | Chronic migraine（慢性片頭痛） |
| $C_{max}$ | Maximum concentration（最高濃度） |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel |
| C-SSRS | Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺企図評価尺度） |
| CSR | Clinical study report（治験総括報告書） |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準） |
| DBF | Dermal blood flow（皮膚血流） |
| $EC_{50}$ | 50% effective concentration（50%有効濃度） |
| EE | Ethinyl estradiol（エチニルエストラジオール） |
| EM | Episodic migraine（反復性片頭痛） |
| $E_{max}$ | Maximum inhibitory effect（最大抑制効果） |
| EU | European Union（欧州連合） |
| FAS | Full analysis set（最大の解析対象集団） |
| FIH | First-in-human（ヒト初回投与） |
| FSH | Follicle-stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン） |
| GLSM | Geometric least squares mean（最小二乗幾何平均） |
| HIT-6 | Headache Impact Test 6（頭痛インパクトテスト6） |
| ICHD | The International Classification of Headache Disorders（国際頭痛分類） |
| IHS | International Headache Society（国際頭痛学会） |
| IV | Intravenous、intravenously（静脈内の、静脈内に） |
| LH | Leutinizing hormone（黄体形成ホルモン） |
| LSM | Least squares means（最小二乗平均値） |
| MAP | Mean arterial pressure（平均動脈圧） |
| MAR | Missing-at-random |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集） |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese translation（国際医薬用語集日本語版） |
| MIDAS | Migraine Disability Assessment |
| MMD | Monthly migraine days（月間片頭痛日数） |
| MPFID | Migraine Physical Function Impact Diary（片頭痛身体機能影響日誌） |
| MSQ | Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire |
| NG | Norgestrel |

| 略語又は用語 | 定義／説明 |
|---|---|
| NGMN | Norelgestromin |
| OC | Oral contraceptive（経口避妊薬） |
| OL | Open-label（非盲検） |
| PF | Pre-filled（プレフィルド） |
| PFS | Pre-filled syringe（プレフィルドシリンジ） |
| PRO | Patient-reported outcome（患者報告アウトカム） |
| PROMIS | Patient-reported Outcomes Measurement Information System |
| PT | Preferred term（基本語） |
| P1NP | Serum type 1 aminoterminal propeptide（血清I型プロコラーゲン-N-プロペプチド） |
| QoL | Quality of life（生活の質） |
| QTc(B) | Bazett corrected QT interval（Bazett補正QT間隔） |
| QTc(F) | Fridericia corrected QT interval（Fridericia補正QT間隔） |
| Q4W | Every 4 weeks（4週に1回） |
| SC | Subcutaneous（皮下） |
| 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） |
| SI | Syringe injection |
| SMQ | Standardized MedDRA Query（MedDRA標準検索式） |
| SOC | System organ class（器官別大分類） |
| $t_{max}$ | Time to peak concentration（最高濃度到達時間） |
| TOST | Two one-sided test（2つの片側検定） |
| VAS | Visual analog scale（視覚的評価スケール） |

# 1. 20140477試験（評価資料）

## 1.1 概要

**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ビリティを評価する非盲検無作為化並行群間試験

**治験責任医師及び治験実施施設：**本治験は米国内の5施設で実施された。[redacted]、その他4施設の医師。

**公表文献：**なし

**治験期間：**2016年1月31日（最初の被験者の組入れ日）から2016年8月24日（Data snap shot日）

**開発相：**I

**本治験の事前報告書：**なし

**目的：**

**主要目的**：

健康被験者に以下の3種の製剤によりエレヌマブ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。

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PF-AI製剤

Treatment C：Process 1による原薬を用いたバイアル製剤

**副次目的**：

健康被験者に3種の製剤によりエレヌマブ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。

## 1.2 方法

本治験の評価スケジュールを表 2に示す。

本治験は、健康被験者を対象とした多施設、非盲検、無作為化、単回投与、並行群間試験であった。約378例を平行して組み入れ、3つのTreatmentのうち1つに無作為割り付け後、医療供給者によりエレヌマブ70 mgを腹部へ皮下投与した。

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PF-AI製剤

Treatment C：Process 1による原薬を用いたバイアル製剤

Day 1の投与後、有害事象、重篤な有害事象及び医療機器と関連のある有害事象を評価した。有害事象のデータは治験スタッフにより収集され、治験担当医師が評価した。

**予定症例数：**約378例

**診断及び主な適格性基準：**

本治験ではスクリーニング時に18～55歳の健康な男女を組み入れた。

**被験薬、用法・用量、製造ロット番号：**

本治験で使用したAmgen社製治験薬は以下のとおりである。

- エレヌマブ70 mgをPFSで1 mL単回投与（Process 2による原薬を用いた製剤）
- エレヌマブ70 mgをPF-AIで1 mL単回投与（Process 2による原薬を用いた製剤）
- エレヌマブ70 mgを注射器で1 mL単回投与（バイアル、Process 1による原薬を用いた製剤）

**投与期間：**

Day 1に治験薬を単回投与した。被験者は、85日間のうち指定された日に治験実施施設を来院した。試験終了時の来院はDay 99であった。

**試験の評価項目：**

主要評価項目：

- $C_{max}$
- $AUC_{last}$
- $AUC_{inf}$

副次評価項目：

- その他の薬物動態パラメータ（例えば、$t_{max}$、CL/F）
- 有害事象
- バイタルサイン、身体所見、臨床検査値
- 抗エレヌマブ抗体

**統計手法：**

すべての評価項目について記述統計量を算出した。特に明記しない限り、すべての評価項目のデータは安全性解析対象集団のすべての被験者を対象とし、実際に投与されたTreatment別に示した。連続的な測定値の記述統計量は、平均値、SD、最小値、25パーセンタイル、中央値、75パーセンタイル、最大値及び被験者数で要約した。カテゴリカルデータ（人口統計学的特性及びベースラインの特性）は頻度及び割合を用いて要約した。

安全性の解析には以下の方法を用いて実施した。

有害事象：有害事象の発現率は、すべての有害事象、重篤な有害事象、医療機器と関連のある有害事象、死亡に至った有害事象及び注目すべき有害事象（該当する場合）についてTreatment別に集計した。各有害事象の重症度はCTCAE 4.0版に従い分類した。治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 19.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 19.0で翻訳した。

臨床検査値：血液生化学検査及び血液学的検査は、経時的にTreatment別に要約統計量で示した。

バイタルサイン：経時的にTreatment別に要約統計量で示した。

抗体評価：抗エレヌマブ抗体を発現した被験者数及び割合は、Treatment別に表を作成した。

薬物動態：薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{inf}$、$AUC_{last}$）は、ノンコンパートメントモデルを用いて血清中エレヌマブ濃度－時間データより算出し、被験者ごとに一覧表を作成した。ANOVAを用いて以下の順で、Treatment B（被験）とTreatment A（対照）との間、Treatment B（被験）とTreatment C（対照）との間、Treatment A（被験）とTreatment C（対照）との間で薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{inf}$、$AUC_{last}$）を比較した。$C_{max}$、$AUC_{inf}$及び$AUC_{last}$の90%CIは、ANOVA検定より求めた対数値の

平均値の差の信頼区間を逆変換し算出した。3つの仮説を検定するため、2つの片側検定（TOST）を組み合わせた多重性の調整を行うことでタイプIのエラーを制御した。比較のための対応する調整済P値が5%未満であったとき、Treatment（被験）とTreatment（対照）は生物学的に同等であると結論づけた。その他の薬物動態パラメータ（例えば、$t_{max}$及びCL/F）については記述統計量を示した。

## 1.3 結果

**被験者の内訳**（表 3）：

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、評価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%）は投与後の評価が完了できなかった。

**人口統計学的特性**（表 4）：

性別：女性181例（45.8%）、男性214例（54.2%）

年齢：平均34.8歳（最小18歳、最大55歳）

人種：白人261例（66.1%）、黒人98例（24.8%）、アジア人26例（6.6%）、混血3例（0.8%）、ハワイ諸島又は他の太平洋諸島先住民2例（0.5%）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民2例（0.5%）

民族：ヒスパニック系又はラテン系以外252例（63.8%）、ヒスパニック系又はラテン系143例（36.2%）

**有効性の結果：**該当なし

**薬物動態の結果**（図 1、表 5、表 6、表 7、表 8）：

血清中エレヌマブ濃度よりTreatment A、Treatment B及びTreatment Cの薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{inf}$、$AUC_{last}$）を算出した。各Treatment間で有意な差は認められなかった（生物学的同等性のTOST検定で調整済P値が5%未満）。

**抗エレヌマブ抗体の結果**（表 9）：

エレヌマブ投与後の抗体検査値を有する被験者において、3種のTreatment全体で11.3%（44／389例）に抗エレヌマブ抗体が発現した。抗エレヌマブ抗体の発現率は、Treatment Aが7.0%（9／129例）、Treatment Bが13.1%（17／130例）及びTreatment Cが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0.8%（3／389例）発現した。抗エレヌマブ抗体陽性被験者の$AUC_{inf}$の平均値は、抗体陰性被験者の範囲内であった。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（SOC［PT：動物アレルギー］）の有害事象が1例に報告された。なお、抗エレヌマブ中和抗体が陽性であった3例では中和抗体の追跡調査の開始から3カ月以内に陰性となった。

**安全性の結果：**

395例の被験者に1回のみ治験薬が投与され、全例を安全性解析対象集団とした。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10）。3例（0.8%）に重篤な有害事象（双極性障害、疲労及び腱断裂）が発現したが、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（叙述：付録1　1.1項）。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。

エレヌマブ投与後によく見られた有害事象（2%以上）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 11）。その他の有害事象は6例以下（1.5%以下）の報告であった。グレード2以上の有害事象は47例（11.9%）に発現した。グレード3以上の有害事象は6例（1.5%）、グレード4以上の有害事象は1例（0.3%）にそれぞれ発現した。

注射部位反応は14例（3.5%）に発現した（表 12）。注射部位反応の発現率は、Treatment Aで4.6%、Treatment Bで2.3%及びTreatment Cで3.8%であった。

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35例（8.9%）に発現した（表 13）。

医療機器と関連のある有害事象は8例（2.0%）に発現した。医療機器と関連のある有害事象の発現率は、Treatment Aで2例（1.5%）、Treatment Bで4例（3.0%）及びTreatment Cで2例（1.5%）であった（表 14）。

全体として臨床的に問題となる臨床検査値の変動はなかった。

5例にCTCAEグレード3以上の臨床検査値異常が認められた。5例のうち1例は、エレヌマブ投与（Treatment A、PFS）後、試験終了時にグレード3のALT増加を発現したが、Day 10までは認められてなかった（スクリーニング、ベースライン及びDay 10：グレード0）。

バイタルサインにおいて、Treatment間又は全期間（ベースラインから試験終了時まで）を通して注目すべき差は見られなかった。

## 1.4 結論

- Treatment B［AI］とTreatment A［PFS］、Treatment B［AI］とTreatment C［SI］、Treatment A［PFS］とTreatment C［SI］との間に有意な差は認められなかった（生物学的同等性のTOST検定で調整済P値が5%未満）ことから、Treatment／投与方法の間に生物学的同等性が認められた。
- 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。
- 重篤な有害事象は3例（0.8%）に発現したが、治験担当医師により治験薬との関連は否定された。
- エレヌマブ投与後、抗エレヌマブ抗体が44例（11.3%）に発現した。このうち、3例（0.8%）は抗エレヌマブ中和抗体も発現した。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（SOC［PT：動物アレルギー］）の有害事象が1例に報告された。

表 2　評価スケジュール（20140477試験）

| Activity | Screening | Check in | Treatment day 1 | | | Follow-Up Period | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | day -21 to day -3 | day -1 | Pre-dose | dosing | Post-dose | days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85 | day 99 |
| **General Safety Assessment** | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | |
| Demographic Data[a] | X | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | |
| Current use of tobacco | X | | | | | | |
| Physical Examination | X | X | | | | X (days 2, 6, and 10 only) | X |
| Body Weight | X | | | | | | X |
| Height | X | | | | | | |
| Vital Signs (BP, HR, RR, ORAL TEMP) | X | X | X | | | X (days 2, 6 and 10 only) | X |
| 12-lead Electrocardiogram[b] | X | | | | | | |
| Concomitant Medications | X | X | | | X | X | X |
| Adverse Event Recording | | | | | X | X | X |
| Serious Adverse Event | X | X | X | | X | X | X |
| **Laboratory Assessment** | | | | | | | |
| Clinical Chemistry | X | X | | | | X (day 10 only) | X |
| Clinical Hematology | X | X | | | | X (day 10 only) | X |
| Urinalysis | X | | | | | | |
| Urine Drug & Alcohol Screen | X | X | | | | | |
| HIV, HepCAb, HBsAg | X | | | | | | |



Footnotes are defined on last page of table

表 2　評価スケジュール（20140477試験）（続き）

| Activity | Screening | Check in | Treatment day 1 | | | Follow-Up Period | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | day -21 to day -3 | day -1 | Pre-dose | Dosing | Post-dose | days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85 | day 99 |
| PT, aPTT (Coagulation) | X | | | | | | |
| Serum FSH Test (postmenopausal females only) | X | | | | | | |
| Serum Pregnancy (females only) | X | | | | | | |
| Urine Pregnancy Test (females only) | | X | | | | | X |
| **IP Administration** | | | | | | | |
| Study Drug Administration | | | | X | | | |
| **Pharmacokinetic and Other Blood Samples** | | | | | | | |
| Anti-AMG 334 Antibody Sample | | | X | | | X (days 29 and 43 only) | X |
| AMG 334 Serum PK Collection | | | X[c] | | | X | X |

Page 2 of 2

[a] Demographic data including sex, age, race, and ethnicity will be collected.
[b] ECG will be conducted prior to blood draws or other invasive procedures.
[c] day 1 pre-dose AMG 334 serum PK sample will be collected approximately one hour prior to dosing.

Source: Table 1 in Section 16.1.1

表 3　被験者の内訳及び中止理由（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 SC (N = 132) n (%) | Treatment C 70 mg SI SC (N = 132) n (%) | Total (N = 395) n (%) |
| Subjects randomized | 131 (100.0) | 132 (100.0) | 132 (100.0) | 395 (100.0) |
| Investigational product accounting | | | | |
| Subjects who never received investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects who received investigational product | 131 (100.0) | 132 (100.0) | 132 (100.0) | 395 (100.0) |
| Subjects who completed investigational product | 131 (100.0) | 132 (100.0) | 132 (100.0) | 395 (100.0) |
| Study completion accounting | | | | |
| Subjects who completed study | 126 (96.2) | 128 (97.0) | 129 (97.7) | 383 (97.0) |
| Subjects who discontinued study | 5 (3.8) | 4 (3.0) | 3 (2.3) | 12 (3.0) |
| Protocol-specified criteria | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Withdrawal of consent from study | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decision by sponsor | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Lost to follow-up | 5 (3.8) | 4 (3.0) | 3 (2.3) | 12 (3.0) |
| Death | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

AI = autoinjector, PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous, SI = syringe injection.

Number of subjects screened: 690

N = number of subjects in the analysis set, n = number of subject in category

% = n/N * 100

First subject enrolled: 31 January 2016. Last subject completed follow-up: TBD

Three subjects are currently in follow-up until neutralizing anti-AMG 334 antibody test results are negative or through 1 year of follow up (approximately November 2017) (Protocol Section 7.2.21 in Section 16.1.1).

[redacted]

Source: Table 14-1.1

**表 4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）**

| | AMG 334 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Treatment A 70 mg PFS SC (N = 131) | Treatment B 70 mg AI SC (N = 132) | Treatment C 70 mg SI SC (N = 132) | Total (N = 395) |
| Sex – n (%) | | | | |
| Male | 75 (57.3) | 71 (53.8) | 68 (51.5) | 214 (54.2) |
| Female | 56 (42.7) | 61 (46.2) | 64 (48.5) | 181 (45.8) |
| Ethnicity – n (%) | | | | |
| Hispanic/Latino | 48 (36.6) | 43 (32.6) | 52 (39.4) | 143 (36.2) |
| Not Hispanic/Latino | 83 (63.4) | 89 (67.4) | 80 (60.6) | 252 (63.8) |
| Race – n (%) | | | | |
| American Indian or Alaska Native | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.5) |
| Asian | 6 (4.6) | 13 (9.8) | 7 (5.3) | 26 (6.6) |
| Black (or African American) | 27 (20.6) | 37 (28.0) | 34 (25.8) | 98 (24.8) |
| Multiple | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 3 (0.8) |
| American Indian Or Alaska Native-Black Or African American-White | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| Asian-White | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| Black Or African American-White | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| White | 94 (71.8) | 79 (59.8) | 88 (66.7) | 261 (66.1) |
| Other | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 3 (0.8) |
| Age (*years*) | | | | |
| Mean | 34.5 | 34.3 | 35.5 | 34.8 |
| SD | 9.5 | 10.4 | 10.2 | 10.0 |
| Median | 33.0 | 33.0 | 34.0 | 33.0 |
| Q1, Q3 | 27.0, 41.0 | 25.0, 42.0 | 26.0, 44.0 | 26.0, 42.0 |
| Min, Max | 19, 55 | 18, 55 | 18, 55 | 18, 55 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | |
| Mean | 25.73 | 25.48 | 25.94 | 25.72 |
| SD | 3.29 | 2.95 | 2.82 | 3.02 |
| Median | 26.56 | 25.65 | 26.13 | 26.06 |
| Q1, Q3 | 22.793, 28.596 | 23.414, 27.952 | 23.853, 28.299 | 23.397, 28.335 |
| Min, Max | 18.53, 30.44 | 18.53, 30.30 | 18.41, 30.43 | 18.41, 30.44 |

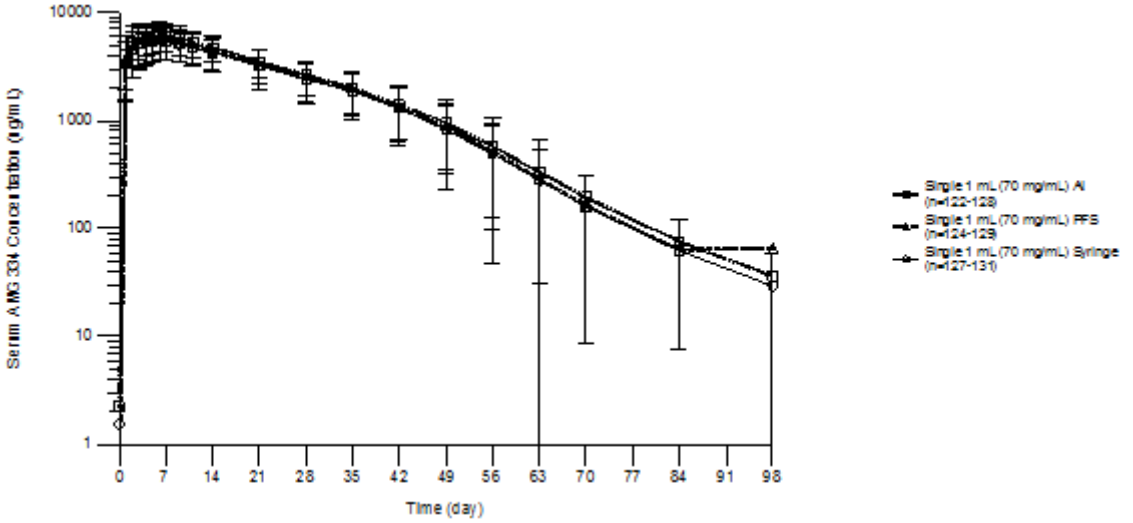
AI = autoinjector, BMI = body mass index, PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous, SI = syringe injection.

N = number of subjects in the analysis set, n = number of subjects in category.

% = n/N * 100

Source: Table 14-2.1.1 and Table 14-2.1.2

図 1　健康被験者にエレヌマブ70 mgを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）（薬物動態解析対象集団）




AI = autoinjector, PFS = prefilled syringe.
Data presented in log-linear scale.
[redacted]
Source: Figure 11-1

表 5　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）

| Summary Statistics | $C_{max}$ (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 (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 = autoinjector, $AUC_{inf}$ = Area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity, $AUC_{last}$ = Area under the serum concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, CL/F = Apparent clearance after subcutaneous dosing, $C_{max}$ = Maximum observed drug concentration, CV% = coefficient of variation (%), N = number of subjects in the analysis set, NR = not reported, PFS = prefilled syringe, SI = syringe injection, $t_{1/2,z}$ = Terminal half-life associated with $\lambda_z$, $t_{max}$ = Time to reach $C_{max}$, $V_z$/F = Apparent volume of distribution after subcutaneous dosing.

[redacted]
Source: Table 11-1

表 6　エレヌマブ70 mgをPF-AI［Treatment B（被験）］で皮下投与したときと
PFS［Treatment A（対照）］で皮下投与したときの比較
（薬物動態解析対象集団）

| | AMG 334 70 mg AI SC (Test) (N = 132) | | AMG 334 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 = autoinjector, AUC = area under the curve, $AUC_{inf}$ = AUC from 0 to infinity, $AUC_{last}$ = AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, $C_{max}$ = maximum observed concentration, LS Mean = least squares mean, N = number of subjects in the analysis set, n = number of subjects in category, PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous, SI = syringe injection.

[a] LS Mean = 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.

[c] p-value is adjusted by Hochberg multiplicity approach.

Bioequivalence will be concluded if adjusted p-value is < 0.05.

[redacted]

Source: Table 11-2

表 7　エレヌマブ70 mgをPF-AI［Treatment B（被験）］で皮下投与したときと
バイアルから注射器［Treatment C（対照）］で皮下投与したときの比較
（薬物動態解析対象集団）

| | AMG 334 70 mg AI SC (Test) (N = 132) | | AMG 334 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 = autoinjector, AUC = area under the curve, $AUC_{inf}$ = AUC from 0 to infinity, $AUC_{last}$ = AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, $C_{max}$ = maximum observed concentration, LS Mean = least squares mean, N = number of subjects in the analysis set, n = number of subjects in category, PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous, SI = syringe injection.

[a] LS Mean = 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.

[c] p-value is adjusted by Hochberg multiplicity approach.

Bioequivalence will be concluded if adjusted p-value is < 0.05.

[redacted]

Source: Table 11-3

表 8　エレヌマブ70 mgをPFS［Treatment A（被験）］で皮下投与したときとバイアルから注射器［Treatment C（対照）］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 70 mg PFS SC (Test) (N = 131) | | AMG 334 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 |

AI = autoinjector, AUC = area under the curve, $AUC_{inf}$ = AUC from 0 to infinity, $AUC_{last}$ = AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, $C_{max}$ = maximum observed concentration, LS Mean = least squares mean, N = number of subjects in the analysis set, n = number of subjects in category, PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous, SI = syringe injection.

[a] LS Mean = 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.

[c] p-value is adjusted by Hochberg multiplicity approach.

Bioequivalence will be concluded if adjusted p-value is < 0.05.

[redacted]

Source: Table 11-4

表 9　抗エレヌマブ抗体の要約（安全性解析対象集団）

| | AMG 334 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Treatment A 70 mg PFS SC (N = 131) | Treatment B 70 mg AI SC (N = 132) | Treatment C 70 mg SI SC (N = 132) | Total (N = 395) |
| Subjects with an on-study result[a] | 131 | 132 | 132 | 395 |
| Total antibody incidence - n (%) | | | | |
| Binding antibody positive at anytime | 10 (7.6) | 17 (12.9) | 19 (14.4) | 46 (11.6) |
| Neutralizing antibody positive at anytime | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 3 (0.8) |
| Subjects with a result at baseline | 131 | 132 | 132 | 395 |
| Pre-existing antibody incidence - n (%) | | | | |
| Binding antibody positive at or before baseline | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (0.5) |
| Neutralizing antibody positive at or before baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects with a postbaseline result | 129 | 130 | 130 | 389 |
| Developing antibody incidence - n (%) | | | | |
| Binding antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline | 9 (7.0) | 17 (13.1) | 18 (13.8) | 44 (11.3) |
| Transient[b] | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 3 (0.8) |
| Neutralizing antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 3 (0.8) |
| Transient[b] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

AI = autoinjector, PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous, SI = syringe injection.

N = Number of subjects in the analysis set, n = number of subjects in category.

[a] Subjects considered on-study after signing informed consent

[b] Negative result at the subject's last time point tested within the study period.

[redacted]

Source: Table 11-5

表 10　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 SC (N = 132) n (%) | Treatment C 70 mg SI SC (N = 132) n (%) | Total (N = 395) n (%) |
| All treatment-emergent adverse events - n (%) | 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 - n (%) | 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 - n (%) | 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 = autoinjector, PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous, SI = syringe injection.

N = Number of subjects in the analysis set.

n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event

% = n/N* 100.

Coded using MedDRA version 19.0

[redacted]

Source: Table 12-1

表 11　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）

| Preferred Term | AMG 334 70 mg PFS SC (N = 131) n (%) | AMG 334 70 mg AI SC (N = 132) n (%) | AMG 334 70 mg SI SC (N = 132) n (%) | Total AMG 334 70 mg SC (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) |
| 不安 | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 4 (1.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 4 (1.0) |
| 挫傷 | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 4 (1.0) |
| 食欲減退 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 3 (2.3) | 4 (1.0) |
| 疲労 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 4 (1.0) |
| 注射部位出血 | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 4 (1.0) |
| 悪心 | 3 (2.3) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 4 (1.0) |
| 尿路感染 | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 4 (1.0) |
| 嘔吐 | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 4 (1.0) |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 3 (0.8) |
| 浮動性めまい | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 3 (0.8) |
| インフルエンザ | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 3 (0.8) |
| 注射部位疼痛 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 3 (0.8) |
| 筋骨格痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.3) | 3 (0.8) |
| 鼻閉 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 3 (0.8) |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 3 (0.8) |
| 下腹部痛 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (0.5) |
| 第1度熱傷 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.5) |
| 接触性皮膚炎 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 下痢 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (0.5) |
| 消化不良 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 食中毒 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 胃腸炎 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (0.5) |



N = Number of subjects in the analysis set.

n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event

% = n/N * 100

Coded using MedDRA version 19.0

[redacted]

表 11　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

| Preferred Term | AMG 334 70 mg PFS SC (N = 131) n (%) | AMG 334 70 mg AI SC (N = 132) n (%) | AMG 334 70 mg SI SC (N = 132) n (%) | Total AMG 334 70 mg SC (N = 395) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| インフルエンザ様疾患 | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 注射部位紅斑 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (0.5) |
| 筋肉痛 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.5) |
| 頚部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 2 (0.5) |
| 好中球数減少 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 口腔咽頭痛 | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 発疹 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 皮膚刺激 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 白血球数減少 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 腹部膨満 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 腹痛 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 異常な夢 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 動物アレルギー | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 無力症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 細菌性膣症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 双極性障害 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 体温異常 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 第2度熱傷 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 手根管症候群 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 粉砕骨折 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 齲歯 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| うつ病 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 月経困難症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 耳感染 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 紅斑 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 眼の炎症 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 顔面痛 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 側腹部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 排便回数増加 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| せつ | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 銃創 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 麦粒腫 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 感覚鈍麻 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |



N = Number of subjects in the analysis set.

n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event

% = n/N * 100

Coded using MedDRA version 19.0

[redacted]

表 11　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

| Preferred Term | AMG 334 70 mg PFS SC (N = 131) n (%) | AMG 334 70 mg AI SC (N = 132) n (%) | AMG 334 70 mg SI SC (N = 132) n (%) | Total AMG 334 70 mg SC (N = 395) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 伝染性単核症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 注射部位血腫 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 注射部位過敏反応 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 注射部位知覚低下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 注射部位硬結 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 注射部位そう痒感 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 裂傷 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 靭帯捻挫 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 口唇損傷 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 好中球減少症 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 非心臓性胸痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 動悸 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 丘疹 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 口の錯感覚 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 副鼻腔不快感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 妄想症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 骨盤痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 足底筋膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 頻尿 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 失神寸前の状態 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 湿性咳嗽 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 発熱 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 橈骨骨折 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 鼻漏 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 季節性アレルギー | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 副鼻腔うっ血 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 副鼻腔炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 自殺念慮 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 腱断裂 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 腱炎 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 扁桃炎 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 歯膿瘍 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |



N = Number of subjects in the analysis set.

n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event

% = n/N * 100

Coded using MedDRA version 19.0

[redacted]

表 11 発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

| Preferred Term | AMG 334 70 mg PFS SC (N = 131) n (%) | AMG 334 70 mg AI SC (N = 132) n (%) | AMG 334 70 mg SI SC (N = 132) n (%) | Total AMG 334 70 mg SC (N = 395) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 抜歯 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 歯痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 淋菌性尿道炎 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 回転性めまい | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 血管穿刺部位出血 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| ウイルス感染 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 霧視 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| ビタミンD欠乏 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |

Page 4 of 4

N = Number of subjects in the analysis set.
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n/N * 100
Coded using MedDRA version 19.0

[redacted]

Source: Table 14-6.2.1

表 12 注射部位反応（Narrow and Broad）（安全性解析対象集団）

| Preferred Term | AMG 334 Treatment A 70 mg PFS SC (N = 131) n (%) | Treatment B 70 mg AI 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 of Injection Site Reactions (Narrow and Broad AMQ) | 6 (4.6) | 3 (2.3) | 5 (3.8) | 14 (3.5) |
| 注射部位出血 | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 4 (1.0) |
| 注射部位疼痛 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 3 (0.8) |
| 注射部位紅斑 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (0.5) |
| 注射部位血腫 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 注射部位過敏反応 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 注射部位知覚低下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 注射部位硬結 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 注射部位そう痒感 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 血管穿刺部位出血 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |

AI = autoinjector, AMQ = Amgen Medical Query, PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous, SI = syringe injection.

N = Number of subjects in the analysis set.

n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event

% = n/N* 100.

Coded using MedDRA version 19.0

[redacted]

Source: Table 12-3

表 13　治験薬と関連がある有害事象（安全性解析対象集団）

| Preferred Term | AMG 334 70 mg PFS SC (N = 131) n (%) | AMG 334 70 mg AI SC (N = 132) n (%) | AMG 334 70 mg SI SC (N = 132) n (%) | Total AMG 334 70 mg SC (N = 395) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment-related treatment-emergent adverse events | 13 (9.9) | 9 (6.8) | 13 (9.8) | 35 (8.9) |
| 頭痛 | 2 (1.5) | 5 (3.8) | 4 (3.0) | 11 (2.8) |
| 食欲減退 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 3 (0.8) |
| 注射部位出血 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 3 (0.8) |
| 注射部位疼痛 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 3 (0.8) |
| 下腹部痛 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (0.5) |
| 低血糖 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 好中球数減少 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 上気道感染 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (0.5) |
| 白血球数減少 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 無力症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 消化不良 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 耳感染 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 顔面痛 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 疲労 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 側腹部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 排便回数増加 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 注射部位過敏反応 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 注射部位知覚低下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 注射部位そう痒感 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 筋骨格痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 筋肉痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 悪心 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 非心臓性胸痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 動悸 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 頻尿 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 発疹 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |

N = Number of subjects in the analysis set.

n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event

% = n/N * 100

Coded using MedDRA version 19.0

[redacted]

Source: Table 14-6.6.1

**表 14　医療機器と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）**

| Preferred Term | AMG 334<br>Treatment A<br>70 mg<br>PFS SC<br>(N = 131)<br>n (%) | AMG 334<br>Treatment B<br>70 mg<br>AI SC<br>(N = 132)<br>n (%) | AMG 334<br>Treatment C<br>70 mg<br>SI SC<br>(N = 132)<br>n (%) | AMG 334<br>Total<br>(N = 395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of subjects reporting device related treatment-emergent adverse events | 2 (1.5) | 4 (3.0) | 2 (1.5) | 8 (2.0) |
| 注射部位出血 | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (0.5) |
| 斑状出血 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 注射部位紅斑 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 注射部位知覚低下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 注射部位硬結 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.3) |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 注射部位そう痒感 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 好中球数減少 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |

AI = autoinjector, PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous, SI = syringe injection.

N = Number of subjects in the analysis set.

n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event

% = n/N* 100.

Coded using MedDRA version 19.0

[redacted]

Source: Table 14-6.7.1

# 2. 20150149試験（参考資料）

## 2.1 概要

**標題：**健康被験者を対象に3種類のエレヌマブ140 mg製剤を皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単盲検、無作為化、単回投与試験

**治験責任医師及び治験実施施設：**本治験は米国内の1施設で実施された。[redacted]。

**公表文献：**なし

**治験期間：**2015年10月15日（最初の被験者の組入れ日）から2016年2月9日（最後の被験者の試験完了日）

**開発相：**I

**目的：**

**主要目的**：

以下の3つの異なるTreatmentによりエレヌマブ140 mgを皮下投与したときの安全性、忍容性、免疫原性プロファイル及び薬物動態を評価する。

- エレヌマブ140 mg/mL溶液1 mLをPFSで1回投与する（Treatment B）
- エレヌマブ70 mg/mL溶液2 mLを注射器で1回投与する（Treatment C）
- エレヌマブ70 mg/mL溶液1 mLをPFSで2回投与する（Treatment D）

**副次目的**：

- 注射部位の疼痛について、エレヌマブの各投与（Treatment B、C及びD）とプラセボ（Treatment A）を比較する。

**探索的目的：**

- 注射部位の疼痛について、1 mL（エレヌマブ140 mg/mL）を1回注射したときと1 mL（エレヌマブ70 mg/mL）を2回注射したときの比較（Treatment B対Treatment D）
- 注射部位の疼痛について、2 mL（エレヌマブ70 mg/mL）を1回注射したときと1 mL（エレヌマブ70 mg/mL）を2回注射したときの比較（Treatment C対Treatment D）

## 2.2 方法

本治験の試験デザイン及びTreatmentの概要、並びに評価スケジュールを図 2及び表 15に示す。

本治験は、健康被験者を対象とした単盲検、無作為化、単回投与試験であり、予定組入れ症例数を約90例とした。Day 1にTreatment A（プラセボ皮下投与）を全例に実施（Period 1）後、性別により層別化し3つのGroupに割り付けた。Treatment A実施1.5時間後、それぞれのGroupにTreatment B、C又はD（いずれもエレヌマブ140 mg皮下投与）を実施（Period 2）した。

- Treatment A：プラセボ溶液1 mLをPFSで1回投与
- Treatment B：エレヌマブ140 mg/mL溶液1 mLをPFSで1回投与
- Treatment C：エレヌマブ70 mg/mL溶液2 mLを注射器で1回投与
- Treatment D：エレヌマブ70 mg/mL溶液1 mLをPFSで2回投与

注射部位の疼痛は、VASを用いて、注射直後（± 30秒）、3分後（± 1分）、15分後（± 2分）及び1時間後（± 5分）に評価した。注射部位反応を含めた有害事象は治験スタッフが収集し、治験責任医師が評価した。

**予定症例数：**約90例

**診断及び主な適格性基準：**

本治験ではスクリーニング時に18～55歳の健康な男女を組み入れた。

**被験薬、用法・用量、製造ロット番号：**

本治験で使用したAmgen社製治験薬は以下のとおりである。

- プラセボ溶液1 mLをPFSで1回投与
- エレヌマブ140 mg/mL溶液1 mLをPFSで1回投与
- エレヌマブ70 mg/mL溶液2 mLを注射器で1回投与
- エレヌマブ70 mg/mL溶液1 mLをPFSで2回投与

**投与期間：**

Day 1に治験薬を単回投与した。被験者は、85日間のうち指定された日に治験実施施設に来院した。

**試験の評価項目：**

主要評価項目：

- 有害事象
- バイタルサイン、臨床検査値
- 抗エレヌマブ抗体
- 血清中エレヌマブ濃度の薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}21days}$、$AUC_{0\text{-}84days}$）

副次評価項目及び探索的評価項目：

VASによる注射部位の疼痛評価：注射直後（± 30秒）、3分後（± 1分）、15分後（± 2分）及び1時間後（± 5分）

**統計手法：**

すべての評価項目について記述統計量を算出した。すべての評価項目のデータは安全性解析対象集団のすべての被験者を対象とし、実際に投与されたTreatmentごとで示した。連続的な測定値の記述統計量は平均値、SD、中央値、最小値、最大値及び被験者数を用いて要約し、カテゴリカルデータは頻度及び割合を用いて要約した。

主要評価項目の解析は、以下の方法を用いて実施した。

有害事象：有害事象の発現率は、すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象及び注目すべき有害事象（該当する場合）について要約した。有害事象の重症度はCTCAE 4.0版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 18.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 18.0で翻訳した。

バイタルサイン及び臨床検査値：経時的にTreatment及びGroupごとに要約統計量で示した。

血清中エレヌマブの薬物動態パラメータ：ノンコンパートメントモデル法を用いて血清中エレヌマブ濃度－時間データから薬物動態パラメータを算出した。被験者ごとの濃度－時間データは表及びグラフで示した。各Treatmentの平均濃度－時間プロファイルを示した。薬物動態パラメータはTreatment

ごとに記述統計量を用いて要約した。$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}21days}$及び$AUC_{0\text{-}84days}$の自然対数変換値について共分散分析を行った。Treatment B対Treatment D及びTreatment C対Treatment Dの比較において、$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}21days}$及び$AUC_{0\text{-}84days}$の幾何平均比の90%CIを示した。

副次評価項目及び探索的評価項目：疼痛のVASスコアは、利用可能なすべてのデータについて、Treatment、測定時間（投与直後、3分後、15分後及び1時間後）、Treatmentと時間の交互作用及び性別を因子とした反復測定ANOVAを用いて解析した。Nominal P値はエレヌマブ投与群とプラセボ群のそれぞれの比較（Treatment A対Treatment B、C又はD）により算出し、各投与群の最小二乗平均、プラセボ群との最小二乗平均の差、その95%CI及びペアワイズ比較によるP値を求めた。また、Treatment B対Treatment D及びTreatment C対Treatment D間の比較も行った。VASスコアのグラフ（例：箱ひげ図）を作成した。

## 2.3 結果

**被験者の内訳**（表 16）：

90例を組み入れ、Group 1（Treatment A及びTreatment B、30例）、Group 2（Treatment A及びTreatment C、30例）、並びにGroup 3（Treatment A及びTreatment D、30例）に無作為に割り付けた。90例全例（100.0%）に治験薬が投与され、88例（97.8%）が治験を完了した。90例中2例（2.2%）が治験を中止した：Group 2の30例中1例（3.3%）はDay 99の評価に来院せず追跡不能となり、Group 3の1例（3.3%）はDay 29に同意を撤回した。

**ベースラインの人口統計学的特性**（表 17）：

性別：女性51例（56.7%）、男性39例（43.3%）

年齢（平均［最小～最大］）：35.1歳（18～55）

人種：白人43例（47.8%）、黒人31例（34.4%）、アジア人11例（12.2%）、ハワイ諸島又は他の太平洋諸島先住民2例（2.2%）、混血2例（2.2%）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民1例（1.1%）

民族：ヒスパニック系又はラテン系以外62例（68.9%）、ヒスパニック系又はラテン系28例（31.1%）

**有効性の結果：**該当なし

**薬物動態の結果**（図 3、表 18、表 19）：

平均血清中エレヌマブの曝露量は、Treatment C及びTreatment Dでは同様であったが、Treatment BではTreatment Dと比較し6%～9%低かった。この結果は治験薬間でのタンパク質含量の差（約7%）と一致していた。抗エレヌマブ抗体陽性被験者における血清中エレヌマブの$C_{max}$及びAUCの平均値は、抗エレヌマブ抗体陰性被験者の75%～89%であった。全体として、これらの結果より、Treatment B、Treatment C及びTreatment Dの薬物動態が類似していることが示された。

**免疫原性**（表 20）：

エレヌマブ投与後、89例の被験者から抗エレヌマブ抗体測定用試料が提供された。エレヌマブ投与前に抗体を有していた被験者はいなかった。89例中13例（14.6%）に抗エレヌマブ抗体が発現した。Groupごとの発現率は、Group 1（Treatment A及びB）で23.3%（7／30例）、Group 2（Treatment A及びC）で13.8%（4／29例）、Group 3（Treatment A及びD）で6.7%（2／30例）であった。試験終了時、89例中2例（2.2%）は中和抗体陽性であった。

**VASによる疼痛の評価**（表 21）：

Treatment Aの全評価時点でのVASスコアの平均値は4.2 mm以下であり、Group間で同様であった。Treatment B、C及びDの全評価時点でのVASスコアの平均値は15.7 mm以下であり、全評価時点でのTreatment間の差は3.8 mm未満であった。Treatment B、C又はDにおいて、投与直後のVASスコアはTreatment A（プラセボ）に比べ有意に高く（それぞれの比較でP<0.001）、その後、経時的にVASスコアは減少した。投与15分後以降、Treatment B、C及びD（エレヌマブ）とTreatment A（プラセボ）との間のVASスコアに有意な差は見られなかった。Treatment DとTreatment B又はCとの間のVASスコアに有意な差は見られなかった。

**安全性の結果：**

90例の被験者に治験薬が単回投与され、全例を安全性解析対象集団とした。Period 2（エレヌマブ投与後）における有害事象の発現率は22.2%であり、Period 1（プラセボ投与後）では5.6%であった（表22）。本治験では、最初の1.5時間までに発現した有害事象はプラセボに起因するものとし、エレヌマブ投与後から試験終了（Day 85）までに発現したすべての有害事象はエレヌマブに起因するものとした。長期間にわたり有害事象を収集することにより、エレヌマブ投与後の有害事象の発現率がより高くなった可能性はある。

重篤な有害事象、死亡に至った有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

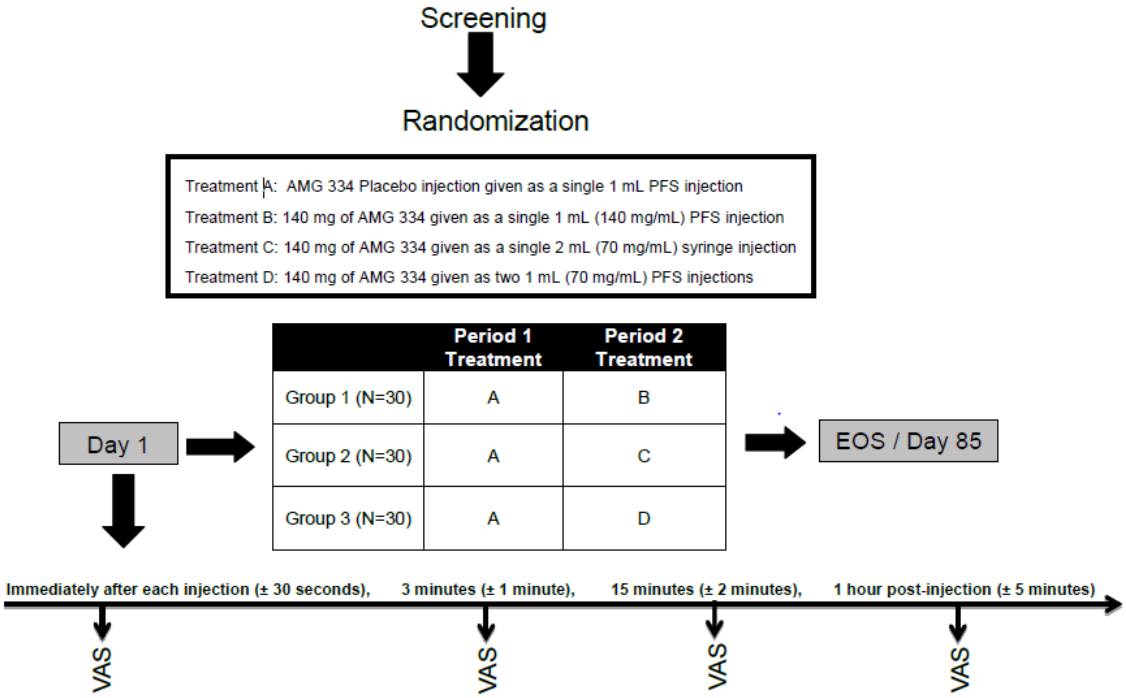
エレヌマブ投与後によく見られた有害事象（2例以上）は、腹部圧痛（3例、3.3%）、食中毒、注射部位紅斑及び上気道感染（いずれも2例、2.2%）であった（表 23）。プラセボ投与後Period 1で2例以上に発現した有害事象は頭痛のみであった。グレード2以上の有害事象は、プラセボ投与後はなく、エレヌマブ投与後に5例（5.6%）発現した。グレード3以上の有害事象はなかった。

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、エレヌマブ投与後に3例（3.3%）、プラセボ投与後に1例（1.1%）発現した。治験薬と関連があると判断された有害事象は、いずれも1例の発現であった。

## 2.4 結論

- 有害事象は、エレヌマブの既知の安全性プロファイルと同じであった。
- 抗エレヌマブ抗体は90例中13例（14.4%）の被験者に発現したが、臨床的な影響は見られなかった。
- 血清中エレヌマブの薬物動態は、エレヌマブ投与のTreatment間で同様であった。
- 注射部位の疼痛は、プラセボ投与と比較しエレヌマブ投与の方が強かったが、平均VASスコアは低く、エレヌマブ投与のTreatment間で差は見られなかった。

図 2　試験デザイン及びTreatmentの概要




EOS = end of study; PFS = prefilled syringe; VAS = visual analog scale
Source: Section 16.1.1

表 15　評価スケジュール（20150149試験）

| Activity | Screening | Treatment Period (Day 1) | | | | | Follow-Up Period | | | | | | | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | Day -28 to Day -3 | Period 1 [a] | | | Period 2 [b] | | 2 | 3 | 5 | 10 | 15 | 22 | 43 | 85 |
| Time (in hours) | | Pre Dose | 0 | Post Dose | 1.5 | Post Dose | | | | | | | | |
| **General Safety Assessment** | | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | |
| Demographic Data | X[d] | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | |
| Physical Examination | X | X[c] | | | | | X | X | X | | | | | X |
| Body Weight | X | | | | | | | | | | | | | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (BP, HR, RR, ORAL TEMP) | X | X[c] | | | | | X | X | X | | | | | X |
| 12-lead Electrocardiogram | X[e] | | | | | | | | | X[e] | | | | |
| Concomitant Medications | X | X | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Adverse Event Recording | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Serious Adverse Event | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| **Laboratory Assessment** | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinical Chemistry | X | X[c] | | | | | | | | | | | | X |
| Clinical Hematology | X | X[c] | | | | | | | | | | | | X |
| Urinalysis | X | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug & Alcohol Screen | X | X[c] | | | | | | | | | | | | |
| HIV, HepCAb, HBsAg | X | | | | | | | | | | | | | |



Footnotes defined on last page of table

表 15　評価スケジュール（20150149試験）（続き）

| Activity | Screening | Treatment Period (Day 1) | | | | | Follow-Up Period | | | | | | | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | Day -28 to Day -3 | Period 1 [a] | | | Period 2 [b] | | 2 | 3 | 5 | 10 | 15 | 22 | 43 | 85 |
| Time (in hours) | | Pre-Dose | 0 | Post Dose | 1.5 | Post Dose | | | | | | | | |
| **Laboratory Assessment** | | | | | | | | | | | | | | |
| PT, aPTT (Coagulation) | X | | | | | | | | | | | | | |
| Serum FSH Test (females only) | X[h] | | | | | | | | | | | | | |
| Serum Pregnancy | X[j] | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Pregnancy Test (females only) | | X[i] | | | | | | | | | | | | X[i] |
| **Dosing** | | | | | | | | | | | | | | |
| Study Drug Administration | | | X[m] | | X[n] | | | | | | | | | |
| Saline Injection (Non-IP) | X[l] | | | | | | | | | | | | | |
| **Pharmacokinetic and Other Blood Samples** | | | | | | | | | | | | | | |
| Anti-AMG 334 Antibody Sample | | X[c] | | | | | | | | | | | | X |
| AMG 334 Serum PK Collection | | X[k] | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| **Other Assessments** | | | | | | | | | | | | | | |
| VAS Pain Assessment | X[f] | | | X[g] | | X[g] | | | | | | | | |
| Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) | X | X | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X |

Page 2 of 2

Abbreviations: ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; FSH = follicle-stimulating hormone; HepBsAg = hepatitis B surface antigen; HepCAb = hepatitis C antibody; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetic; VAS = Visual Analog Scale

表 15　評価スケジュール（20150149試験）（続き）

[a] Subjects will return to the research facility on the day of investigational product administration (Day 1), at which time baseline procedures will be completed. After completion of all pre-dose and baseline laboratory and vital sign procedures, subjects will receive Treatment A in Period 1.
[b] At 1.5 hours (+/- 10 min) after receiving Treatment A, subjects will receive Treatment B, C, or D, depending on which group a subject is assigned to. Subjects will reside at the research facility for at least 1 hour post administration and then be discharged home.
[c] Assessments and Blood Draw to be performed prior to IP administration
[d] Demographic data including sex, age, race, and ethnicity will be collected.
[e] At Screening and Day 10, an ECG will be performed. ECG's will be conducted prior to blood draws or other invasive procedures.
[f] VAS assessments to be completed by subject during Screening, immediately after each Non-IP Saline injection (± 30 seconds), 3 minutes (± 1 minute), 15 minutes (± 2 minutes), and at 1 hour post-injection (± 5 minutes), subjects will assess their level of injection site pain using 100 mm VAS (Appendix D).
[g] VAS assessments to be completed by subject during Day 1 immediately after each injection(s) (± 30 seconds), 3 minutes (± 1 minute), 15 minutes (± 2 minutes), and at 1 hour post-injection (± 5 minutes), subjects will assess their level of injection site pain using 100 mm VAS (Appendix D).
[h] Serum FSH Test (female only) done at screening
[i] Urine Pregnancy Test during Day 1 and EOS.
[j] Serum Pregnancy Test during Screening
[k] Pre-dose AMG 334 serum PK will be collected approximately 1 hour prior to dosing
[l] Upon all completion of all procedures on Screening: Subject will receive Non-IP Saline Injection
[m] Upon all completion of all predose procedures on Day 1: Period 1 Treatment A: AMG 334 Placebo injection given as a single 1 mL PFS injection
[n] At 1.5 (+/- 10 min) hours after receiving Period 1 Treatment A on Day 1: Subjects will receive Period 2 Treatment B (Group 1), C (Group 2) or D (Group 3) on Day 1

Source: Table 1 in Section 16.1.1

表 16　被験者の内訳及び中止理由（安全性解析対象集団）

| | AMG 334 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Group 1 AB (N = 30) | Group 2 AC (N = 30) | Group 3 AD (N = 30) | Total (N = 90) |
| Investigational product accounting - n (%) | | | | |
| Subjects who received investigational product | 30 (100.0) | 30 (100.0) | 30 (100.0) | 90 (100.0) |
| Subjects who completed investigational product | 30 (100.0) | 30 (100.0) | 30 (100.0) | 90 (100.0) |
| Subjects continuing investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects who discontinued investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Ineligibility determined | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Protocol deviation | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Non-compliance | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Adverse event | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subject request | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decision by sponsor | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Death | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Requirement for alternative therapy | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Pregnancy | 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) |
| Study completion accounting | | | | |
| Subjects who completed study | 30 (100.0) | 29 (96.7) | 29 (96.7) | 88 (97.8) |
| Subjects continuing study | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects who discontinued study | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) | 2 (2.2) |
| Withdrawal of consent from study | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (1.1) |
| Decision by sponsor | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| Death | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Number of subjects screened: 90.

First subject enrolled: 15 October 2015; last subject completed follow-up: 09 February 2016; last subject completed study: 09 February 2016.

%=n/Nx100.

Treatment A: AMG 334 Placebo injection given as a single 1-mL prefilled syringe injection

Treatment B: 140 mg of AMG 334 given as a single 1-mL (140 mg/mL) prefilled injection.

Treatment C: 140 mg of AMG 334 given as a single 2-mL (70 mg/mL) syringe injection

Treatment D: 140 mg of AMG 334 given as a two 1-mL (70 mg/mL) prefilled injections

Source: Table 14-1.2.

**表 17　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）**

| | AMG 334 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Group 1 AB (N = 30) | Group 2 AC (N = 30) | Group 3 AD (N = 30) | Total (N = 90) |
| Sex - n (%) | | | | |
| Male | 13 (43.3) | 13 (43.3) | 13 (43.3) | 39 (43.3) |
| Female | 17 (56.7) | 17 (56.7) | 17 (56.7) | 51 (56.7) |
| Ethnicity – n (%) | | | | |
| Hispanic/Latino | 8 (26.7) | 10 (33.3) | 10 (33.3) | 28 (31.1) |
| Not Hispanic/Latino | 22 (73.3) | 20 (66.7) | 20 (66.7) | 62 (68.9) |
| Race - n (%) | | | | |
| American Indian or Alaska Native | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (1.1) |
| Asian | 4 (13.3) | 4 (13.3) | 3 (10.0) | 11 (12.2) |
| Black (or African American) | 12 (40.0) | 10 (33.3) | 9 (30.0) | 31 (34.4) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 2 (6.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.2) |
| White | 11 (36.7) | 16 (53.3) | 16 (53.3) | 43 (47.8) |
| Multiple | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 2 (2.2) |
| Other | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Age (years) | | | | |
| n | 30 | 30 | 30 | 90 |
| Mean | 35.5 | 35.7 | 34.0 | 35.1 |
| SD | 11.1 | 10.1 | 8.1 | 9.8 |
| Median | 33.0 | 34.0 | 34.5 | 34.0 |
| Q1, Q3 | 26.0, 45.0 | 28.0, 43.0 | 27.0, 39.0 | 27.0, 43.0 |
| Minimum, Maximum | 18, 54 | 22, 55 | 21, 51 | 18, 55 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | |
| n | 30 | 30 | 30 | 90 |
| Mean | 25.629 | 25.241 | 26.141 | 25.671 |
| SD | 3.131 | 3.336 | 3.275 | 3.233 |
| Median | 25.616 | 25.629 | 25.720 | 25.720 |
| Q1, Q3 | 23.437, 28.140 | 22.060, 27.883 | 23.997, 28.948 | 23.472, 28.140 |
| Minimum, Maximum | 19.32, 30.87 | 20.06, 30.61 | 19.25, 32.42 | 19.25, 32.42 |

BMI = body mass index.

Treatment A: AMG 334 Placebo injection given as a single 1-mL prefilled syringe injection

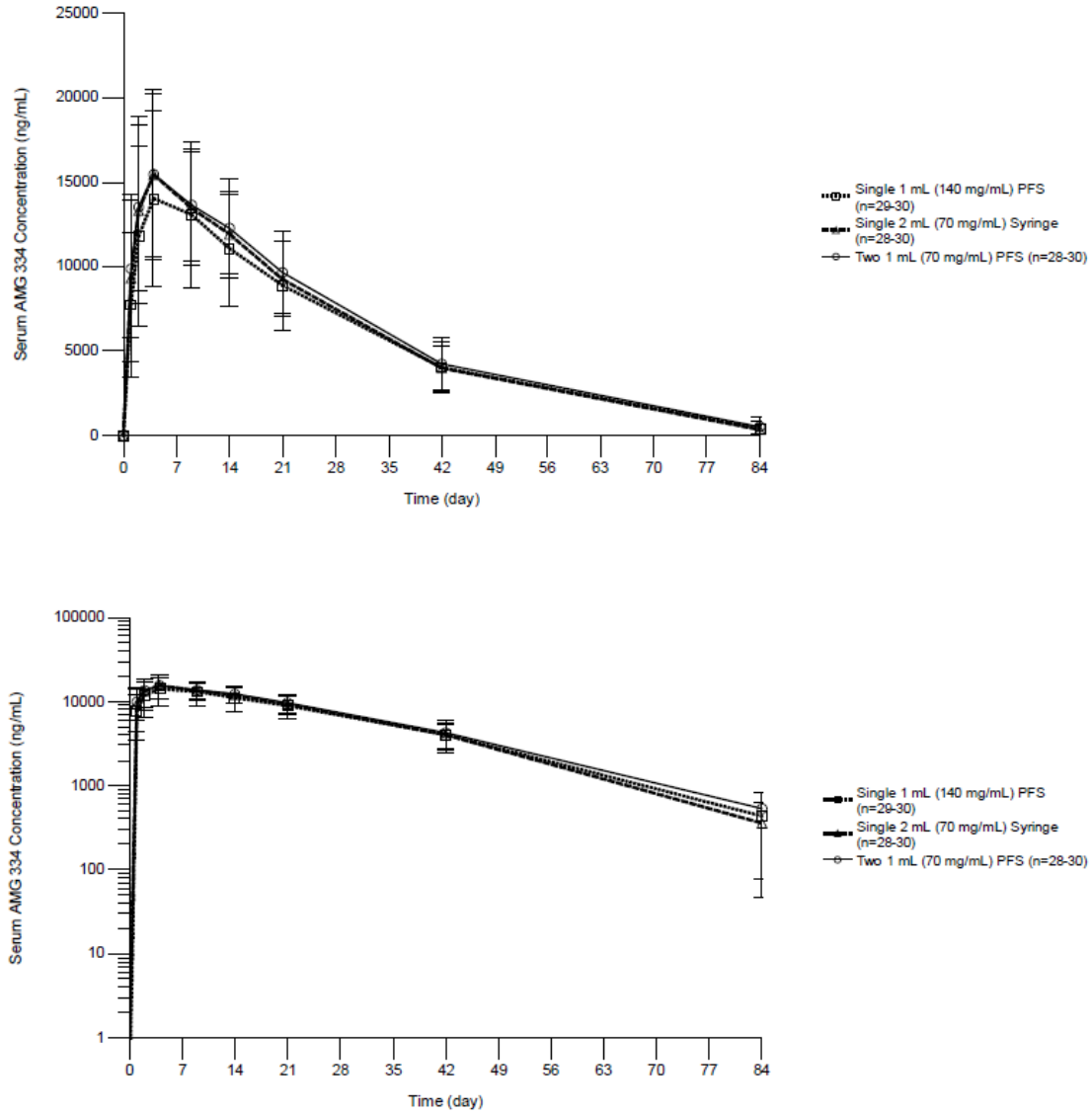
Treatment B: 140 mg of AMG 334 given as a single 1-mL (140 mg/mL) prefilled injection.

Treatment C: 140 mg of AMG 334 given as a single 2-mL (70 mg/mL) syringe injection

Treatment D: 140 mg of AMG 334 given as a two 1-mL (70 mg/mL) prefilled injections

Source: Table 14-2.1 and Table 14-2.2.

図 3　健康被験者にエレヌマブ140 mgを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）
（薬物動態解析対象集団）




PFS = prefilled syringe

Top panel represents the linear scale; bottom panel represents log-linear scale.

Single 1-mL (140 mg/mL) prefilled syringe = Treatment B; single 2-mL (70 mg/mL) syringe = Treatment C; two 1-mL (70 mg/mL) prefilled syringe = Treatment D

[redacted]

Source: Figure 11-1

表 18　健康被験者にエレヌマブ140 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）

| Summary Statistics | $C_{max}$ (µg/mL) | $t_{max}$ (day) | $AUC_{0\text{-}21\ days}$ (day•µg/mL) | $AUC_{0\text{-}84\ days}$ (day•µg/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 140 mg, single 1 mL (140 mg/mL) prefilled syringe injection (Treatment B) | | | | |
| N | 30 | 30 | 29 | 29 |
| Mean | 14.4 | NR | 243 | 474 |
| SD | 5.11 | NR | 75.5 | 151 |
| Minimum | 3.73 | 1.9 | 64.4 | 165 |
| Median | 14.7 | 3.9 | 252 | 483 |
| Maximum | 23.7 | 14 | 379 | 720 |
| CV% | 35.5 | NR | 31.1 | 31.9 |
| 140 mg, single 2 mL (70 mg/mL) syringe injection (Treatment C) | | | | |
| N | 30 | 30 | 29 | 29 |
| Mean | 15.7 | NR | 254 | 491 |
| SD | 4.90 | NR | 65.3 | 123 |
| Minimum | 6.14 | 0.98 | 107 | 185 |
| Median | 16.0 | 3.9 | 254 | 515 |
| Maximum | 26.9 | 14 | 377 | 658 |
| CV% | 31.1 | NR | 25.7 | 25.1 |
| 140 mg, two 1 mL (70 mg/mL) prefilled syringe injections (Treatment D) | | | | |
| N | 30 | 30 | 28 | 30 |
| Mean | 15.8 | NR | 259 | 505 |
| SD | 4.76 | NR | 67.9 | 139 |
| Minimum | 5.73 | 1.9 | 100 | 199 |
| Median | 15.8 | 3.9 | 255 | 519 |
| Maximum | 27.3 | 15 | 424 | 947 |
| CV% | 30.2 | NR | 26.2 | 27.6 |

$AUC_{0\text{-}21\ days}$ = Area under the serum concentration-time curve from time 0 to a sample collection period of 21 days post dose;
$AUC_{0\text{-}84\ days}$ = Area under the serum concentration-time curve from time 0 to a sample collection period of 84 days post dose;
$C_{max}$ = Maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variance; NR = Not reported; $t_{max}$ = Time to reach $C_{max}$

[redacted]

Source: Table 11-1

表 19　Treatment B、Treatment C及びTreatment Dのエレヌマブ薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均（薬物動態解析対象集団）

| Parameter (unit)<br>Statistics | Treatment B<br>(Test 1)<br>(N = 30) | Treatment C<br>(Test 2)<br>(N = 30) | Treatment D<br>(reference)<br>(N = 30) |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}21\ days}$ (day * µg/mL) | | | |
| n | 29 | 29 | 28 |
| Least squares geometric mean | 233.136 | 240.257 | 255.945 |
| Ratio (test/reference) | 0.911 | 0.939 | - |
| 90% CI of ratio | 0.802, 1.035 | 0.825, 1.068 | - |
| $AUC_{0\text{-}84\ days}$ (day * µg/mL) | | | |
| n | 29 | 29 | 30 |
| Least squares geometric mean | 455.045 | 459.688 | 506.044 |
| Ratio (test/reference) | 0.899 | 0.908 | - |
| 90% CI of ratio | 0.798, 1.014 | 0.804, 1.026 | - |
| $C_{max}$ (µg/mL) | | | |
| n | 30 | 30 | 30 |
| Least squares geometric mean | 13.482 | 14.652 | 15.632 |
| Ratio (test/reference) | 0.862 | 0.937 | - |
| 90% CI of ratio | 0.740, 1.005 | 0.803, 1.095 | - |

- = no data available; ANCOVA = Analysis of Covariance; $AUC_{0\text{-}21\ days}$ = area under the curve from 0 to 21 days; $AUC_{0\text{-}84\ days}$ = area under the curve from 0 to 84 days; $C_{max}$ = maximum concentration
Treatment B: 140 mg of AMG 334 given as a single 1-mL (140 mg/mL) prefilled injection.
Treatment C: 140 mg of AMG 334 given as a single 2-mL (70 mg/mL) syringe injection.
Treatment D: 140 mg of AMG 334 given as a two 1-mL (70 mg/mL) prefilled injections.
The ratio and CI are based on natural log scale data converted back to the original scale.
The ANCOVA model included treatment as a factor, body weight, age, and sex as covariates.
[redacted]
Source: Table 11-2

表 20　抗エレヌマブ抗体の要約（安全性解析対象集団）

| | Group 1<br>AB<br>(N = 30) | Group 2<br>AC<br>(N = 30) | Group 3<br>AD<br>(N = 30) | Total<br>(N = 90) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with an on-study result[a] | 30 | 30 | 30 | 90 |
| Total antibody incidence - n (%) | | | | |
| Binding antibody positive at anytime | 7 (23.3) | 4 (13.3) | 2 (6.7) | 13 (14.4) |
| Neutralizing antibody positive at anytime | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) | 2 (2.2) |
| Subjects with a result at baseline | 30 | 30 | 30 | 90 |
| Pre-existing antibody incidence - n (%) | | | | |
| Binding antibody positive at or before baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutralizing antibody positive at or before baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects with a postbaseline result | 30 | 29 | 30 | 89 |
| Developing antibody incidence - n (%) | | | | |
| Binding antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline | 7 (23.3) | 4 (13.8) | 2 (6.7) | 13 (14.6) |
| Transient[b] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutralizing antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) | 2 (2.2) |
| Transient[b] | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |

N = Number of subjects in the analysis set
[a] Subects considered on-study after signing informed consent
[b] Negative result at the subject's last timepoint tested within the study period
[redacted]
Source: Table 11-3

## 表 21　VASによる疼痛評価の解析結果（安全性解析対象集団）

投与直後

| | | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|---|
| | Treatment A (N = 90) | Treatment B (N = 30) | Treatment C (N = 30) | Treatment D (N = 30) |
| Number of Subjects in the Model | 90 | 30 | 30 | 30 |
| VAS immediately | | | | |
| Summary Statistics | | | | |
| n | 90 | 30 | 30 | 30 |
| Mean | 4.2 | 15.7 | 15.1 | 14.2 |
| SE | 0.98 | 3.85 | 3.32 | 3.68 |
| Median | 1.0 | 9.0 | 5.5 | 5.5 |
| Q1, Q3 | 0.0, 3.0 | 2.0, 21.0 | 1.0, 22.0 | 2.0, 19.0 |
| Minimum, Maximum | 0, 50 | 0, 97 | 0, 68 | 0, 98 |
| Adjusted Analysis[a] | | | | |
| LSM Estimate | 4.2 | 15.3 | 14.9 | 14.6 |
| SE | 1.02 | 1.64 | 1.64 | 1.64 |
| (95% CI of LSM) | (2.2, 6.2) | (12.0, 18.5) | (11.7, 18.2) | (11.4, 17.9) |
| Within-subject comparison | | | | |
| Difference in LSM | - | 11.1 | 10.8 | 10.5 |
| (95% CI of Difference) | - | (7.6, 14.5) | (7.3, 14.2) | (7.0, 13.9) |
| p-value[b] | - | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |
| Between-subject comparison | | | | |
| Difference in LSM | - | 0.6 | 0.3 | - |
| (95% CI of Difference) | - | (-3.8, 5.0) | (-4.1, 4.7) | - |
| p-value[c] | - | 0.782 | 0.897 | - |

投与3分後

| | | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|---|
| | Treatment A (N = 90) | Treatment B (N = 30) | Treatment C (N = 30) | Treatment D (N = 30) |
| Number of Subjects in the Model | 90 | 30 | 30 | 30 |
| 3 Min Post Dose | | | | |
| Summary Statistics | | | | |
| n | 90 | 30 | 30 | 30 |
| Mean | 1.9 | 8.5 | 6.7 | 4.7 |
| SE | 0.48 | 3.56 | 1.89 | 1.34 |
| Median | 0.0 | 3.0 | 4.0 | 2.0 |
| Q1, Q3 | 0.0, 2.0 | 1.0, 6.0 | 1.0, 6.0 | 1.0, 6.0 |
| Minimum, Maximum | 0, 27 | 0, 98 | 0, 44 | 0, 37 |
| Adjusted Analysis[a] | | | | |
| LSM Estimate | 1.8 | 8.1 | 6.5 | 5.1 |
| SE | 1.02 | 1.64 | 1.64 | 1.64 |
| (95% CI of LSM) | (-0.2, 3.8) | (4.9, 11.3) | (3.2, 9.7) | (1.9, 8.3) |
| Within-subject comparison | | | | |
| Difference in LSM | - | 6.3 | 4.6 | 3.2 |
| (95% CI of Difference) | - | (2.8, 9.7) | (1.2, 8.1) | (-0.2, 6.7) |
| p-value[b] | - | < 0.001 | 0.009 | 0.066 |
| Between-subject comparison | | | | |
| Difference in LSM | - | 3.0 | 1.4 | - |
| (95% CI of Difference) | - | (-1.4, 7.4) | (-3.0, 5.8) | - |
| p-value[c] | - | 0.177 | 0.534 | - |



Footnotes are defined on the last page of this table

## 表 21 VASによる疼痛評価の解析結果（安全性解析対象集団）（続き）

投与15分後

| | | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|---|
| | Treatment A (N = 90) | Treatment B (N = 30) | Treatment C (N = 30) | Treatment D (N = 30) |
| Number of Subjects in the Model | 90 | 30 | 30 | 30 |
| 15 Min Post Dose | | | | |
| Summary Statistics | | | | |
| n | 90 | 30 | 30 | 30 |
| Mean | 1.2 | 3.3 | 2.6 | 3.0 |
| SE | 0.28 | 1.42 | 0.94 | 1.49 |
| Median | 0.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| Q1, Q3 | 0.0, 1.0 | 0.0, 2.0 | 0.0, 3.0 | 0.0, 1.0 |
| Minimum, Maximum | 0, 19 | 0, 41 | 0, 26 | 0, 43 |
| Adjusted Analysis[a] | | | | |
| LSM Estimate | 1.1 | 2.8 | 2.4 | 3.4 |
| SE | 1.02 | 1.64 | 1.64 | 1.64 |
| (95% CI of LSM) | (-0.9, 3.1) | (-0.4, 6.1) | (-0.8, 5.6) | (0.2, 6.6) |
| Within-subject comparison | | | | |
| Difference in LSM | - | 1.7 | 1.3 | 2.2 |
| (95% CI of Difference) | - | (-1.8, 5.1) | (-2.2, 4.7) | (-1.2, 5.7) |
| p-value[b] | - | 0.336 | 0.472 | 0.203 |
| Between-subject comparison | | | | |
| Difference in LSM | - | -0.5 | -1.0 | - |
| (95% CI of Difference) | - | (-4.9, 3.8) | (-5.4, 3.4) | - |
| p-value[c] | - | 0.806 | 0.662 | - |

投与1時間後

| | | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|---|
| | Treatment A (N = 90) | Treatment B (N = 30) | Treatment C (N = 30) | Treatment D (N = 30) |
| Number of Subjects in the Model | 90 | 30 | 30 | 30 |
| 1 Hour Post Dose | | | | |
| Summary Statistics | | | | |
| n | 90 | 30 | 30 | 30 |
| Mean | 0.8 | 1.2 | 1.1 | 0.9 |
| SE | 0.21 | 0.41 | 0.36 | 0.33 |
| Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Q1, Q3 | 0.0, 1.0 | 0.0, 2.0 | 0.0, 1.0 | 0.0, 1.0 |
| Minimum, Maximum | 0, 17 | 0, 10 | 0, 8 | 0, 9 |
| Adjusted Analysis[a] | | | | |
| LSM Estimate | 0.7 | 0.8 | 0.9 | 1.3 |
| SE | 1.02 | 1.64 | 1.64 | 1.64 |
| (95% CI of LSM) | (-1.3, 2.7) | (-2.4, 4.0) | (-2.3, 4.1) | (-1.9, 4.5) |
| Within-subject comparison | | | | |
| Difference in LSM | - | 0.0 | 0.2 | 0.6 |
| (95% CI of Difference) | - | (-3.4, 3.5) | (-3.3, 3.6) | (-2.9, 4.0) |
| p-value[b] | - | 0.978 | 0.930 | 0.748 |
| Between-subject comparison | | | | |
| Difference in LSM | - | -0.5 | -0.4 | - |
| (95% CI of Difference) | - | (-4.9, 3.9) | (-4.8, 4.0) | - |
| p-value[c] | - | 0.817 | 0.854 | - |



- = no data available; LSM = least squares mean; N = Number of subjects in the analysis set; VAS = visual analog scale
Treatment A: AMG 334 Placebo injection given as a single 1-mL prefilled syringe injection
Treatment B: 140 mg of AMG 334 given as a single 1-mL (140 mg/mL) prefilled syringe injection
Treatment C: 140 mg of AMG 334 given as a single 2-mL (70 mg/mL) syringe injection
Treatment D: 140 mg of AMG 334 given as a two 1-mL (70 mg/mL) prefilled syringe injections

[a] Adjusted analysis utilized a linear mixed model which includes treatment, time, treatment by time, and sex as covariate and assuming a compound symmetric covariance structure. P-values for pairwise comparison are nominal p-value without multiplicity adjustment.

[b] The pairwise comparison is made by each AMG 334 group vs. placebo (reference group).

[c] The pairwise comparison is made by Treatment B and Treatment C vs. Treatment D (reference group).

Source: Table 14-11.1 and Table 14-11.2.

表 22　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | Group 1 | | Group 2 | | Group 3 | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Treatment A (N = 30) | Treatment B (N = 30) | Treatment A (N = 30) | Treatment C (N = 30) | Treatment A (N = 30) | Treatment D (N = 30) | Placebo (N = 90) | AMG 334 (N = 90) |
| All treatment-emergent adverse events - n (%) | 2 (6.7) | 5 (16.7) | 1 (3.3) | 8 (26.7) | 2 (6.7) | 7 (23.3) | 5 (5.6) | 20 (22.2) |
| ≥ Grade 2 | 0 (0.0) | 2 (6.7) | 0 (0.0) | 2 (6.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 5 (5.6) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Treatment-related treatment-emergent adverse events - n (%) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 2 (6.7) | 1 (1.1) | 3 (3.3) |
| ≥ Grade 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.33) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.11) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

N=Number of subjects randomized receiving at least 1 dose of investigational product. Percentages are based on N.

n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event.

% = n/N* 100.

Coded using MedDRA version 18.0

Treatment A: AMG 334 Placebo injection given as a single 1-mL prefilled syringe injection

Treatment B: 140 mg of AMG 334 given as a single 1-mL (140 mg/mL) prefilled syringe injection

Treatment C: 140 mg of AMG 334 given as a single 2-mL (70 mg/mL) syringe injection

Treatment D: 140 mg of AMG 334 given as a two 1-mL (70 mg/mL) prefilled syringe injections

Source: Table 14-6.13, Table 14-6.15, and Table 14-6.19.

表 23　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）

| | Group 1 | | Group 2 | | Group 3 | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Preferred Term | Treatment A (N = 30) | Treatment B (N = 30) | Treatment A (N = 30) | Treatment C (N = 30) | Treatment A (N = 30) | Treatment D (N = 30) | Placebo (N = 90) | AMG 334 (N = 90) |
| Number of subjects with treatment-emergent adverse events – n (%) | 2 (6.7) | 5 (16.7) | 1 (3.3) | 8 (26.7) | 2 (6.7) | 7 (23.3) | 5 (5.6) | 20 (22.2) |
| 腹部圧痛 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 2 (6.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (3.3) |
| 食中毒 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 2 (2.2) |
| 注射部位紅斑 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 2 (2.2) |
| 上気道感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 2 (2.2) |
| 不安 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 1 (1.1) |
| 食欲減退 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 味覚異常 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 淋疾 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 手骨折 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 注射部位そう痒感 | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (1.1) | 1 (1.1) |
| 注射部位腫脹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 筋断裂 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 筋痙縮 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 筋骨格痛 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 錯感覚 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| くしゃみ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 傾眠 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 尿路感染 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 頭痛 | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 2 (2.2) | 0 (0.0) |
| 血管穿刺部位内出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 0 (0.0) |

N=Number of subjects randomized receiving at least 1 dose of investigational product. Percentages are based on N.

n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event.

% = n/N* 100.

Coded using MedDRA version 18.0

Treatment A: AMG 334 Placebo injection given as a single 1-mL prefilled syringe injection

Treatment B: 140 mg of AMG 334 given as a single 1-mL (140 mg/mL) prefilled syringe injection

Treatment C: 140 mg of AMG 334 given as a single 2-mL (70 mg/mL) syringe injection

Treatment D: 140 mg of AMG 334 given as a two 1-mL (70 mg/mL) prefilled syringe injections

[redacted], Table 12-2

# 3. 20160349試験（参考資料）

## 3.1 概要

**標題：**健康被験者を対象に2種のPFS製剤でエレヌマブ140 mgを皮下投与したとき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

**治験責任医師及び治験実施施設：**本治験は米国内の3施設で実施された。[redacted]、その他2施設の医師。

**公表文献：**なし

**治験期間：**2017年3月28日（最初の被験者の組入れ日）から2017年8月4日（最後の被験者の試験完了日）

**開発相：**I

**本治験の事前報告書：**なし

**目的：**

**主要目的**：

健康被験者に2種のPFS製剤（140 mg/mL製剤［被験製剤］1回投与、70 mg/mL製剤［対照製剤］2回投与）によりエレヌマブ140 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。

**副次目的**：

健康被験者に2種のPFS製剤によりエレヌマブ140 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。

## 3.2 方法

本治験の評価スケジュールを表 24に示す。

本治験は、健康被験者を対象とした多施設、非盲検、無作為化、単回投与、並行群間試験であった。約200例を並行して組み入れ、以下の2つのTreatmentのいずれかに無作為割り付け後、医療供給者により総用量140 mgのエレヌマブを腹部へ皮下投与した。

Treatment A（被験製剤、100例）：エレヌマブ140 mg/mLのPFS製剤1 mLを1回投与

Treatment B（対照製剤、100例）：エレヌマブ70 mg/mLのPFS製剤1 mLを2回投与

被験者の治験参加期間は約120日間とし、組入れ前3～21日間のスクリーニング期間及び治験薬投与98日後までの評価期間を設定した。

**予定症例数：**約200例

**診断及び主な適格性基準：**

本治験ではスクリーニング時に18～55歳の健康な男女を組み入れた。

**被験薬、用法・用量、製造ロット番号：**

本治験では以下のAmgen社製治験薬を腹部へ皮下投与した。

- エレヌマブ140 mg/mLのPFS製剤1 mLを1回投与（総用量140 mg）
- エレヌマブ70 mg/mLのPFS製剤1 mLを2回投与（総用量140 mg）

**投与期間：**

Day 1に治験薬を単回投与した。被験者は、85日間のうち指定された日に治験実施施設を再来院した。試験終了時の来院はDay 99であった。

**試験の評価項目：**

主要評価項目：

- $C_{max}$
- $AUC_{last}$
- $AUC_{inf}$

副次評価項目：

- その他の薬物動態パラメータ（例えば、$t_{max}$）
- 有害事象
- バイタルサイン、臨床検査値
- 抗エレヌマブ抗体

**統計手法：**

人口統計学的特性、安全性及び薬物動態データについて記述統計量を算出した。連続的な測定値の記述統計量は、平均値、中央値、SD、25パーセンタイル、75パーセンタイル、最小値及び最大値を用いて要約し、カテゴリカルデータは頻度及び割合を用いて要約した。

薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{inf}$、$AUC_{last}$）は、ノンコンパートメントモデルを用いて血清中エレヌマブ濃度－時間データより算出し、被験者ごとに一覧表を作成した。ANOVAを用いて、Treatment A（被験製剤 : 140 mg/mL製剤1 mLを1回投与）とTreatment B（対照製剤 : 70 mg/mL製剤1 mLを2回投与）との間で薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{inf}$、$AUC_{last}$）を比較した。$C_{max}$、$AUC_{inf}$及び$AUC_{last}$の90% CIは、ANOVA検定より求めた対数値の平均値の差の信頼区間を逆変換し算出した。

すべての有害事象、重篤な有害事象、医療機器と関連のある有害事象及び死亡に至った有害事象についてTreatment別に集計した。有害事象の重症度はCTCAE 4.0版に従い分類し、治験薬又は医療機器との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 20.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 20.0で翻訳した。

抗エレヌマブ抗体（陽性の場合は中和抗体）を発現した被験者数及び割合を要約した。

## 3.3 結果

**被験者の内訳**（表 25）：

211例を組み入れ、Treatment A（140 mg/mL製剤1 mLを1回投与、以下140 mg/mL群）に105例、Treatment B（70 mg/mL製剤1 mLを2回投与、以下70 mg/mL群）に106例を無作為に割り付けた。全例に治験薬が投与され、評価は計画どおり完了した。201例（95.3%）が治験を完了した。治験を中止した10例（4.7%）の主な中止理由は追跡不能であった。

**人口統計学的特性**（表 26）：

性別：女性111例（52.6%）、男性100例（47.4%）

年齢：平均35.9歳（最小18歳、最大55歳）

人種：白人134例（63.5%）、黒人68例（32.2%）、アジア人6例（2.8%）ハワイ諸島又は他の太平洋諸島先住民2例（0.9%）、アメリカインディアン又はアラスカ先住民1例（0.5%）

民族：ヒスパニック系又はラテン系120例（56.9%）、ヒスパニック系又はラテン系以外91例（43.1%）

**有効性の結果：**該当なし

**安全性の結果：**

211例の被験者に治験薬を単回投与した。エレヌマブ投与後の有害事象発現率はTreatment B（70 mg/mL群）で33.0%、Treatment A（140 mg/mL群）で29.5%であった（表 27）。エレヌマブ投与で発現した主な有害事象（2種のTreatment［総用量140 mgのエレヌマブを投与］の合計で4例以上）は、頭痛（16例［7.6%］）、上気道感染（15例［7.1%］）及び四肢痛（4例［1.9%］）であった（表 28）。

| | AMG 334 140 mg PFS SC | | |
|---|---|---|---|
| | 2 x 1 mL 70 mg/mL (N = 106) n (%) | 1 x 1 mL 140 mg/mL (N = 105) n (%) | Total (N = 211) n (%) |
| 全有害事象 | 35 (33.0) | 31 (29.5) | 66 (31.3) |
| 主な有害事象（2種のTreatment［総用量140 mg］の合計で4例以上） | | | |
| 頭痛 | 6 (5.7) | 10 (9.5) | 16 (7.6) |
| 上気道感染 | 7 (6.6) | 8 (7.6) | 15 (7.1) |
| 四肢痛 | 3 (2.8) | 1 (1.0) | 4 (1.9) |
| グレード2以上 | 8 (7.5) | 8 (7.6) | 16 (7.6) |
| グレード3以上 | 0 (0.0) | 1 (1.0)[a] | 1 (0.5) |
| 重篤な有害事象 | 1 (0.9) | 2 (1.9) | 3 (1.4) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

N = Number of subjects in the analysis set, n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event, % = n/N * 100, PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous

Results are for the Safety Analysis Set (all randomized subjects who received at least 1 dose of investigational product).

Coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 20.0

[a] One subject in the AMG 334 140 mg (1 x 1 mL 140 mg/mL) group had a grade 3 serious adverse event of drug-induced liver injury.

Source: Table 14-6.1.1, 14-6.2.1, 14-6.2.3

重篤な有害事象は、Treatment B（70 mg/mL群）の1例（0.9%［片耳難聴及び裂傷、各1件］）、Treatment A（140 mg/mL群）の2例（1.9%［細菌性関節炎、蜂巣炎（同一被験者）及び薬物性肝障害、各1件］）で報告されたが、いずれも治験担当医師により治験薬との関連は否定された。

総じて、血液生化学検査、血液学的検査又はバイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった。Treatment A（140 mg/mL群）の1例で、ベースライン時のアミノトランスフェラーゼ値は正常であったが、エレヌマブ投与後にグレード4のALT及びAST増加が認められ、重篤な有害事象（薬物性肝障害）として報告された。Amgen社（外部専門家を含む）で本症例を精査した結果、本事象とエレヌマブ投与との関連はないと判断された。

**抗エレヌマブ抗体の結果**（表 29）：

エレヌマブ投与前に抗エレヌマブ抗体陽性の被験者はいなかった。エレヌマブ投与後では、2種のTreatment全体で16.9%（35／207例）の被験者に抗エレヌマブ抗体が発現した。抗エレヌマブ抗体の発現率は、Treatment B（70 mg/mL群）が17.9%（19／106例）及びTreatment A（140 mg/mL群）が15.8%（16／101例）であった。また、エレヌマブ投与後に2種のTreatment全体で0.5%（1／207例）に中和抗体が発現した（Treatment B［70 mg/mL群］の1例）。当該被験者は、最終来院時でも中和抗体は陽性であったが、3カ月後の追跡評価時では陰性となった。2種のTreatment間で、抗エレヌマブ抗体の発現に顕著な違いは見られなかった。抗エレヌマブ抗体陽性被験者に免疫系障害の有害事象は認められなかった。抗エレヌマブ抗体陽性被験者の$AUC_{inf}$の平均値は、抗体陰性被験者の範囲内であった。

**薬物動態の結果**（図 4、表 30、表 31）：

ANOVAを用いて、被験製剤（140 mg/mL製剤）と対照製剤（70 mg/mL製剤）との間で薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{inf}$、$AUC_{last}$）を比較した。$C_{max}$、$AUC_{inf}$及び$AUC_{last}$の最小二乗幾何平均比（被験製剤／対照製剤）はそれぞれ0.95、0.91及び0.93であった。これらのパラメータの比（被験製剤／対照製剤）の90% CIはいずれも0.80～1.25の範囲内に収まっており、被験製剤と対照製剤は生物学的に同等であると判断された。

## 3.4 結論

全体として、本試験成績からエレヌマブ140 mg/mL製剤と70 mg/mL製剤を140 mgの用量で皮下投与したとき、2種のPFS製剤は生物学的に同等であることが示された。2種のTreatment全体で16.9%（35／207例）に抗エレヌマブ抗体が発現した。中和抗体は、エレヌマブ投与後に全体で207例中1例（0.5%）に発現し、当該被験者は最終来院時でも中和抗体は陽性であったが、3カ月後の追跡評価時では陰性となった。抗エレヌマブ抗体陽性被験者に免疫系障害の有害事象は認められなかった。

抗エレヌマブ抗体陽性被験者の$AUC_{inf}$の平均値は、抗体陰性被験者の範囲内であった。

有害事象、重篤な有害事象、医療機器と関連のある有害事象の発現率は、2種のTreatment間で同程度であった。血液生化学検査、血液学的検査値又はバイタルサインにおいて、新たな安全性上の懸念は認められなかった。1例で肝トランスアミナーゼ値が著しく増加したが、精査の結果、エレヌマブ投与との関連はないと判断された。

表 24　評価スケジュール（20160349試験）

| Activity | Screening | Check in | Treatment day 1 | | | Follow-Up Period | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | day -21 to day -3 | day -1 | Pre-dose | dosing | Post-dose | days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85 | day 99 |
| **General Safety Assessment** | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | |
| Demographic Data[a] | X | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | |
| Current use of tobacco | X | | | | | | |
| Physical Examination | X | X | | | | X (days 2, 6, and 10 only) | X |
| Body Weight | X[b] | X[b] | | | | | X |
| Height | X | | | | | | |
| Vital Signs (BP, HR, RR, ORAL TEMP) | X | X | X | | | X (days 2, 6 and 10 only) | X |
| 12-lead Electrocardiogram[c] | X | | | | | | |
| Concomitant Medications | X | X | | | X | X | X |
| Adverse Event Recording | | | | | X | X | X |
| Serious Adverse Event | X | X | X | | X | X | X |
| **Laboratory Assessment** | | | | | | | |
| Clinical Chemistry | X | X | | | | X (day 10 only) | X |
| Clinical Hematology | X | X | | | | X (day 10 only) | X |
| Urinalysis | X | | | | | | |
| Urine Drug & Alcohol Screen | X | X | | | | | |
| HIV, HepCAb, HBsAg | X | | | | | | |



Footnotes are defined on last page of table

表 24　評価スケジュール（20160349試験）（続き）

| Activity | Screening | Check in | Treatment day 1 | | | Follow-Up Period | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | day -21 to day -3 | day -1 | Pre-dose | Dosing | Post-dose | days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 85 | day 99 |
| PT, aPTT (Coagulation) | X | | | | | | |
| Serum FSH Test (postmenopausal females only) | X | | | | | | |
| Serum Pregnancy (females only) | X | | | | | | |
| Urine Pregnancy Test (females only) | | X | | | | | X |
| **IP Administration** | | | | | | | |
| Study Drug Administration | | | | X | | | |
| **Pharmacokinetic and Other Blood Samples** | | | | | | | |
| Anti-AMG 334 Antibody Sample | | | X | | | X (days 29 and 43 only) | X |
| AMG 334 Serum PK Collection | | | X[d] | | | X | X |

Page 2 of 2

[a] Demographic data including sex, age, race, and ethnicity will be collected.
[b] BMI measurement at Screening and day -1
[c] ECG will be conducted prior to blood draws or other invasive procedures.
[d] day 1 pre-dose AMG 334 serum PK sample will be collected within one hour prior to dosing.

Source: Table 1 in Section 16.1.1

**表 25　被験者の内訳及び中止理由（全組入れ被験者）**

| | AMG 334 140 mg PFS SC | | |
|---|---|---|---|
| | 2 x 1 mL 70 mg/mL (N = 106) n (%) | 1 x 1 mL 140 mg/mL (N = 105) n (%) | Total (N = 211) n (%) |
| Subjects randomized | 106 (100.0) | 105 (100.0) | 211 (100.0) |
| Investigational product accounting | | | |
| Subjects who never received investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects who received investigational product | 106 (100.0) | 105 (100.0) | 211 (100.0) |
| Subjects who completed investigational product | 106 (100.0) | 105 (100.0) | 211 (100.0) |
| Study completion accounting | | | |
| Subjects who completed study | 103 (97.2) | 98 (93.3) | 201 (95.3) |
| Subjects who discontinued study | 3 (2.8) | 7 (6.7) | 10 (4.7) |
| Protocol-specified criteria | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Withdrawal of consent from study | 1 (0.9) | 1 (1.0) | 2 (0.9) |
| Decision by sponsor | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| Lost to follow-up | 2 (1.9) | 5 (4.8) | 7 (3.3) |
| Death | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous

Number of subjects screened: 211

N = number of subjects in the analysis set, n = number of subject in category

% = n/N * 100

First subject enrolled: 28 March 2017. Last subject completed study: 4 August 2017

[redacted]

Source: Table 14-1.1

表 26　人口統計学的基準値の特性（安全性解析対象集団）

| | AMG 334 140 mg PFS SC | | |
|---|---|---|---|
| | 2 x 1 mL 70 mg/mL (N = 106) | 1 x 1 mL 140 mg/mL (N = 105) | Total (N = 211) |
| Sex – n (%) | | | |
| Male | 54 (50.9) | 46 (43.8) | 100 (47.4) |
| Female | 52 (49.1) | 59 (56.2) | 111 (52.6) |
| Ethnicity – n (%) | | | |
| Hispanic/Latino | 59 (55.7) | 61 (58.1) | 120 (56.9) |
| Not Hispanic/Latino | 47 (44.3) | 44 (41.9) | 91 (43.1) |
| Race – n (%) | | | |
| American Indian or Alaska Native | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| Asian | 2 (1.9) | 4 (3.8) | 6 (2.8) |
| Black (or African American) | 37 (34.9) | 31 (29.5) | 68 (32.2) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 (0.0) | 2 (1.9) | 2 (0.9) |
| White | 66 (62.3) | 68 (64.8) | 134 (63.5) |
| Age (years) | | | |
| Mean | 36.2 | 35.5 | 35.9 |
| SD | 10.4 | 9.8 | 10.0 |
| Median | 35.0 | 34.0 | 35.0 |
| Q1, Q3 | 27.0, 44.0 | 28.0, 44.0 | 28.0, 44.0 |
| Min, Max | 18, 55 | 19, 55 | 18, 55 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | |
| Mean | 25.9 | 25.6 | 25.8 |
| SD | 2.8 | 2.7 | 2.7 |
| Median | 26.0 | 25.5 | 25.8 |
| Q1, Q3 | 23.69, 28.38 | 23.92, 27.81 | 23.91, 28.25 |
| Min, Max | 20.0, 30.3 | 19.2, 30.4 | 19.2, 30.4 |

BMI = body mass index, Max = maximum, Min = minimum, PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous
Safety analysis set = set consists of all subjects who receive investigational product
N = number of subjects in the analysis set, n = number of subjects in category
% = n/N * 100
Source: Table 14-2.1 and Table 14-2.2.

表 27　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | AMG 334 140 mg PFS SC | | |
|---|---|---|---|
| | 2 x 1 mL 70 mg/mL (N = 106) n (%) | 1 x 1 mL 140 mg/mL (N = 105) n (%) | Total (N = 211) n (%) |
| All treatment-emergent adverse events - n (%) | 35 (33.0) | 31 (29.5) | 66 (31.3) |
| Serious adverse events | 1 (0.9) | 2 (1.9) | 3 (1.4) |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Device-related treatment-emergent adverse events - n (%) | 1 (0.9) | 1 (1.0) | 2 (0.9) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous
N = Number of subjects in the analysis set
Safety analysis set = set consists of all subjects who receive investigational product
n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event
% = n/N* 100
Coded using MedDRA version 20.0
Source: Table 14-6.1.1.

表 28　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）

| Preferred Term | AMG 334 140 mg PFS SC (2 x 1 mL 70 mg/ml) (N = 106) n (%) | AMG 334 140 mg PFS SC (1 x 1 mL 140 mg/ml) (N = 105) n (%) | Total AMG 334 140 mg PFS SC (N = 211) n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events | 35 (33.0) | 31 (29.5) | 66 (31.3) |
| 頭痛 | 6 (5.7) | 10 (9.5) | 16 (7.6) |
| 上気道感染 | 7 (6.6) | 8 (7.6) | 15 (7.1) |
| 四肢痛 | 3 (2.8) | 1 (1.0) | 4 (1.9) |
| 浮動性めまい | 2 (1.9) | 1 (1.0) | 3 (1.4) |
| 鼻閉 | 2 (1.9) | 1 (1.0) | 3 (1.4) |
| 悪心 | 2 (1.9) | 1 (1.0) | 3 (1.4) |
| 皮膚擦過傷 | 2 (1.9) | 1 (1.0) | 3 (1.4) |
| 歯痛 | 2 (1.9) | 1 (1.0) | 3 (1.4) |
| 不安 | 0 (0.0) | 2 (1.9) | 2 (0.9) |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 2 (1.9) | 2 (0.9) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.0) | 2 (1.9) | 2 (0.9) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 2 (1.9) | 2 (0.9) |
| 注射部位出血 | 1 (0.9) | 1 (1.0) | 2 (0.9) |
| 注射部位疼痛 | 0 (0.0) | 2 (1.9) | 2 (0.9) |
| 裂傷 | 2 (1.9) | 0 (0.0) | 2 (0.9) |
| ウイルス性上気道感染 | 2 (1.9) | 0 (0.0) | 2 (0.9) |
| 腹部不快感 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 上腹部痛 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| ざ瘡 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 貧血 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 動物咬傷 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 細菌性関節炎 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 咬刺傷 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 蜂巣炎 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 悪寒 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 片耳難聴 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 食欲減退 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 薬物性肝障害 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 排尿困難 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 斑状出血 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 活力増進 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 毛包炎 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 食中毒 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| せつ | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |



N = Number of subjects in the analysis set

Safety Analysis Set = Set consists of all subjects who receive Investigational Product

n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event

% = n/N* 100

Coded using MedDRA version 20.0

[redacted]

表 28　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

| Preferred Term | AMG 334 140 mg PFS SC (2 x 1 mL 70 mg/ml) (N = 106) n (%) | AMG 334 140 mg PFS SC (1 x 1 mL 140 mg/ml) (N = 105) n (%) | Total AMG 334 140 mg PFS SC (N = 211) n (%) |
|---|---|---|---|
| 胃腸炎 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 血腫 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 熱疲労 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 注射部位腫脹 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 喉頭炎 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 靭帯捻挫 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 倦怠感 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 乳腺炎 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 筋断裂 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 肉離れ | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 好中球数減少 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 真菌性外耳炎 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| そう痒症 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 発疹 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 鼻炎 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| 副鼻腔炎 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 皮膚剥脱 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 皮下気腫 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 熱傷 | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 嘔吐 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.5) |



N = Number of subjects in the analysis set

Safety Analysis Set = Set consists of all subjects who receive Investigational Product

n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event

% = n/N* 100

Coded using MedDRA version 20.0

[redacted]

Source: Table 14-6.2.1

表 29　抗エレヌマブ抗体の要約（安全性解析対象集団）

| | AMG 334 140 mg PFS SC | | |
|---|---|---|---|
| | 2 x 1 mL 70 mg/mL (N = 106) | 1 x 1 mL 140 mg/mL (N = 105) | Total (N = 211) |
| Subjects with an on-study result[a] | 106 | 105 | 211 |
| Total antibody incidence - n (%) | | | |
| Binding antibody positive at anytime | 19 (17.9) | 16 (15.2) | 35 (16.6) |
| Neutralizing antibody positive at anytime | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| Subjects with a result at baseline | 106 | 105 | 211 |
| Pre-existing antibody incidence - n (%) | | | |
| Binding antibody positive at or before baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutralizing antibody positive at or before baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects with a postbaseline result | 106 | 101 | 207 |
| Developing antibody incidence - n (%) | | | |
| Binding antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline | 19 (17.9) | 16 (15.8) | 35 (16.9) |
| Transient[b] | 3 (2.8) | 1 (1.0) | 4 (1.9) |
| Neutralizing antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| Transient[b] | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |

PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous

N = Number of subjects in the analysis set, n = number of subjects in category

Safety analysis set = set consists of all subjects who receive investigational product

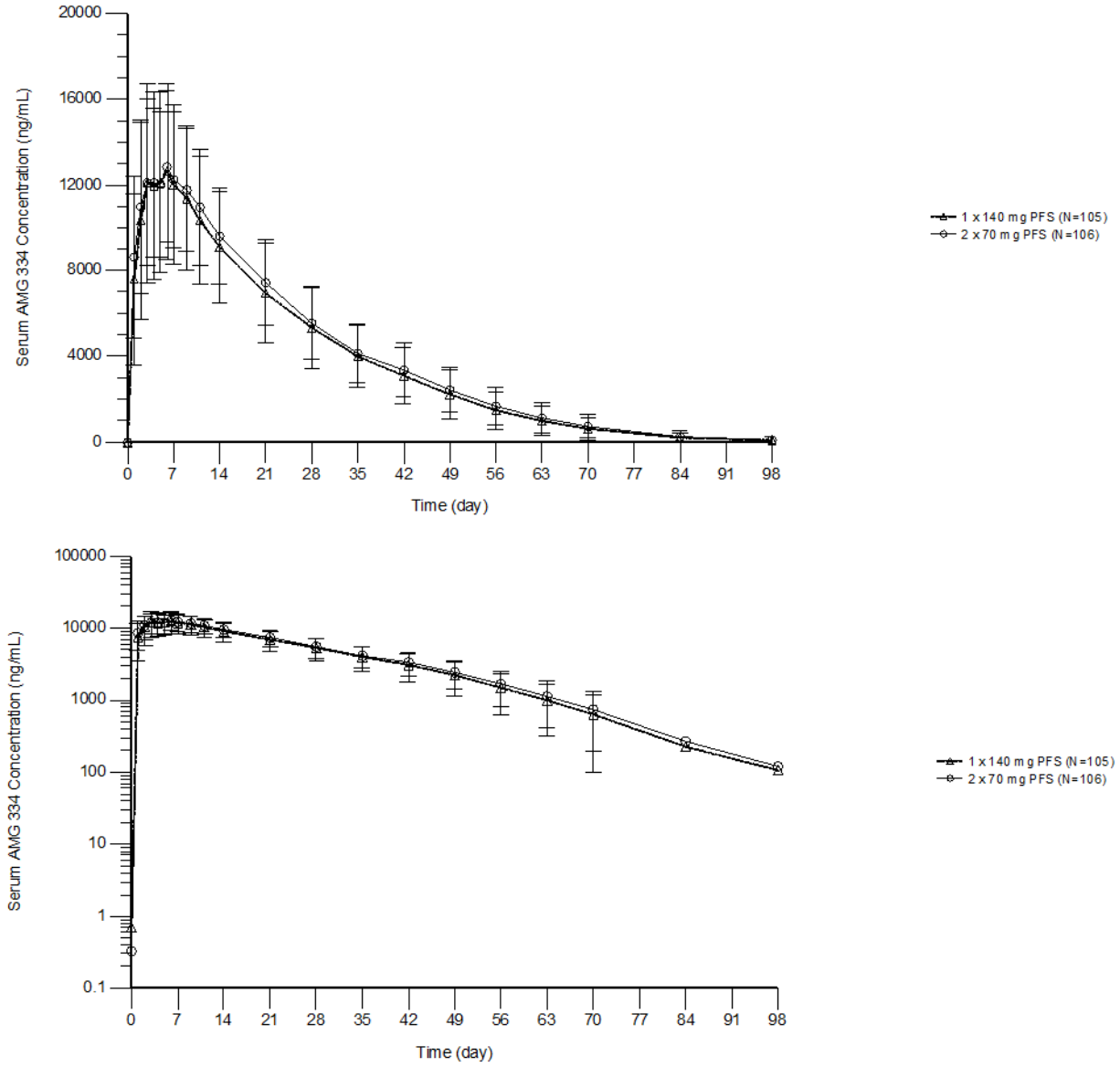
[a] Subjects considered on-study after signing informed consent

[b] Negative result at the subject's last time point tested within the study period

[redacted]

Source: Table 14-7.5.1

図 4　健康被験者にエレヌマブ140 mgを2種のPFS製剤で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）（薬物動態解析対象集団）




PFS = prefilled syringe
Top panel represents the linear scale; bottom panel represents log-linear scale
Note: 1 x 140 mg PFS = Treatment A; 2 x 70 mg = Treatment B
*Source:* [redacted] Figure 11-1

表 30　健康被験者にエレヌマブ140 mgを2種のPFS製剤で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）

| Summary Statistics | $C_{max}$ (µg/mL) | $t_{max}$ (day) | $t_{½,z}$ (day) | $AUC_{last}$ (day*µg/mL) | $AUC_{inf}$ (day*µg/mL) | CL/F (mL/day) | $V_z$/F (mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AMG 334 140 mg (1 x 1 mL 140 mg/mL) (Treatment A) | | | | | | | |
| N | 104 | 104 | 99 | 95 | 99 | 99 | 99 |
| Mean | 13.2 | NR | 9.31 | 361 | 358 | 459 | 6200 |
| SD | 4.30 | NR | 2.02 | 121 | 126 | 226 | 3770 |
| Min | 3.18 | 1.9 | 3.19 | 117 | 101 | 188 | 1890 |
| Median | 13.4 | 6.0 | 9.40 | 357 | 348 | 403 | 4850 |
| Max | 28.5 | 11 | 20.2 | 713 | 747 | 1390 | 25500 |
| CV% | 32.5 | NR | 21.7 | 33.5 | 35.2 | 49.1 | 60.7 |
| AMG 334 140 mg (2 x 1 mL 70 mg/mL) (Treatment B) | | | | | | | |
| N | 106 | 106 | 105 | 103 | 105 | 105 | 105 |
| Mean | 13.6 | NR | 9.35 | 382 | 381 | 405 | 5360 |
| SD | 3.57 | NR | 1.86 | 106 | 108 | 145 | 2040 |
| Min | 4.53 | 0.98 | 3.68 | 135 | 136 | 229 | 2170 |
| Median | 13.5 | 6.0 | 9.12 | 386 | 387 | 362 | 4810 |
| Max | 22.8 | 11 | 15.0 | 599 | 611 | 1030 | 15700 |
| CV% | 26.3 | NR | 19.9 | 27.8 | 28.4 | 35.9 | 38.1 |

$AUC_{inf}$ = area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity, $AUC_{last}$ = from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, CL/F = Apparent clearance after subcutaneous dosing, $C_{max}$ = maximum observed drug concentration, CV% = coefficient of variation (%), Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects in the analysis set, NR = not reported, PFS = prefilled syringe, $t_{½,z}$ = terminal half-life associated with $\lambda_z$, $t_{max}$ = time to reach $C_{max}$, $V_z$/F = apparent volume of distribution after subcutaneous dosing

Source: [redacted] Table 11-1

表 31　エレヌマブ総用量140 mg（140 mg x 1［被験製剤］及び70 mg x 2［対照製剤］）をPFS製剤で皮下投与したときのパラメータの比較（薬物動態解析対象集団）

| | AMG 334 140 mg PFS SC 1 x 1 mL 140 mg/mL (Test) (N = 105) | | AMG 334 140 mg PFS SC 2 x 1 mL 70 mg/mL) (Reference) (N = 106) | | Ratio of Test/Reference[b] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | n | LS Mean[a] | n | LS Mean[a] | LS Mean | 90% CI |
| $AUC_{last}$ (day*µg/mL) | 95 | 339.43 | 103 | 365.43 | 0.93 | (0.86, 1.01) |
| $AUC_{inf}$ (day*µg/mL) | 99 | 333.25 | 105 | 364.39 | 0.91 | (0.84, 0.99) |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 104 | 12.43 | 106 | 13.04 | 0.95 | (0.88, 1.03) |

AUC = area under the serum concentration time-curve, $AUC_{inf}$ = AUC from 0 to infinity, $AUC_{last}$ = AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, $C_{max}$ = maximum observed drug concentration, N = number of subjects in the analysis set, n = number of subjects in category, PFS = prefilled syringe, SC = subcutaneous

[a] LS Mean = 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

Bioequivalence will be concluded if the 90% CI is within 0.80 & 1.25

[redacted]

Source: Table 11-2

# 4. 20120130試験（評価資料）

## 4.1 概要

**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

**治験責任医師及び治験実施施設：**本治験は米国内の2施設で実施された。[redacted]等

**公表文献：**なし

**治験期間：**2012年11月9日（最初の被験者の組入れ日）～2013年3月29日（最後の被験者の試験完了日）

**開発相：**I

**目的：**

**主要目的：**

- 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
- 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

**副次目的：**

- 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
- 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

## 4.2 方法

本治験は健康な日本人被験者及び白人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（表 32）。

本治験は4つのCohortで構成された。Cohort 1~3では、8例の日本人被験者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21、70及び140 mgを単回皮下投与した。Cohort 4では、8例の白人被験者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を単回皮下投与した。

Cohort 1（日本人被験者、21 mg）とCohort 4（白人被験者、70 mg）の被験者の組入れは並行して行った。Cohort 1終了後にCohort 2（日本人被験者、70 mg）の被験者を、Cohort 2終了後にCohort 3（日本人被験者、140 mg）の被験者を組み入れた。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、安全性、忍容性及び薬物動態について評価した。

**予定症例数：**32例（日本人被験者24例、白人被験者8例）

**診断及び主な適格性基準：**

本治験では18~45歳の健康な男女を組み入れた。日本人被験者は日系1世、2世又は3世で、各日本人Cohortには日系1世の日本人被験者を少なくとも4例含めた。組み入れたすべての被験者のBMIは18.0~30.0 kg/m$^2$、体重は50 kg以上であった。

**被験薬、用法・用量、製造ロット番号：**

被験薬は、透明なガラス製の5 mLバイアルに、10 mM酢酸ナトリウム、9.0%（w/v）ショ糖、0.004%（w/v）ポリソルベート20を含む1 mLのエレヌマブの70 mg/mL（pH 5.2）溶液であった。エレヌマブ及び識別不能なプラセボは凍結状態で治験実施施設へ搬入され、使用するまで−20~−70°Cの霜取り機能のない冷凍庫で保存された。

**対照薬、用法・用量、製造ロット番号：**

プラセボのバイアルは、被験薬と識別不能な剤形及び包装で、エレヌマブは含有していなかった。

**投与期間：**単回投与

**試験の評価項目：**

- 有害事象
- バイタルサイン、心電図、身体所見、臨床検査値、神経学的評価、C-SSRS
- 抗エレヌマブ抗体
- エレヌマブの血清中薬物動態パラメータ（すなわち、$C_{max}$、$t_{max}$、$AUC_{last}$、$AUC_{inf}$）

**統計手法：**

人口統計学的特性、安全性及び薬物動態データについてCohort別に記述統計量を算出した。プラセボを投与された被験者のデータは日本人及び白人別に示し、日本人被験者では全Cohortを併合したデータを示した。連続的な測定値の記述統計量は、平均値、中央値、SD及び範囲で要約し、カテゴリカルデータは頻度及び割合を用いて要約した。薬物動態、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値は試料採取時点ごとに集計した。ベースライン値は治験薬の投与直近の測定値とした。エレヌマブを70 mg投与したときの日本人被験者と白人被験者間の薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{last}$、$AUC_{inf}$）は、対数変換した薬物動態パラメータを従属変数、群（日本人対白人）を独立変数としたANOVAにより比較した。逆変換して日本人被験者と白人被験者における幾何平均を推定すると共に、幾何平均比（日本人／白人）及びその90% CIを算出した。日本人被験者と白人被験者の$t_{max}$の中央値はDurbinの検定により比較し、あわせてP値を示した。

有害事象の重症度はCTCAE 4.0版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 15.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 15.0で翻訳した。

## 4.3 結果

**被験者の内訳：**

本治験には32例が組み入れられた（表 33）。

**人口統計学的特性**（表 34）**：**

性別：男性32例（100%）

年齢（平均［SD］）：33.1歳（8.4）

民族／人種：日本人24例（75.0%）、白人8例（25.0%）

**薬物動態の結果**（図 5、表 35、表 36）**：**

健康な日本人被験者におけるエレヌマブの曝露量（$C_{max}$、$AUC_{last}$及び$AUC_{inf}$）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て増加した。21~140 mgを

単回皮下投与後の$t_{max}$は4.0~7.0日であった。健康な日本人被験者及び白人被験者に70 mgを単回皮下投与したときのエレヌマブの薬物動態は類似していた（$C_{max}$、$AUC_{last}$及び$AUC_{inf}$の幾何平均比［日本人／白人］はそれぞれ1.02、1.12及び1.12）。

エレヌマブ140 mgを投与した日本人被験者の1例で、抗エレヌマブ中和抗体が陽性であった。本被験者の$AUC_{inf}$値は、エレヌマブ140 mg投与群の他の5例の平均値より低かったことから、抗エレヌマブ中和抗体により血清中エレヌマブのクリアランスが増加したことが示唆される。

**安全性の結果：**

32例全例に治験薬を単回皮下投与（エレヌマブ24例、プラセボ8例）し、全例を安全性解析対象集団とした。

エレヌマブを投与した9例（37.5%）及びプラセボを投与した3例（37.5%）に有害事象が発現した（表 37）。死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び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発現しなかった。

発現したすべての有害事象を表 38に示す。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）、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）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。いずれの有害事象も軽度又は中等度（CTCAEグレード1又は2）であった。

本治験中、エレヌマブ投与による臨床検査値、バイタルサイン、心電図に明らかな影響は見られなかった。

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。

## 4.4 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（$C_{max}$、$AUC_{last}$、及び$AUC_{inf}$）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て増加した。
- 健康な日本人被験者と白人被験者に70 mgを単回皮下投与したときのエレヌマブの薬物動態は類似していた。
- 1例において発現した抗エレヌマブ中和抗体は、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。

表 32　評価スケジュール（20120130試験）

| Schedule of Assessments Cohort 1 (21 mg SC) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Activity | Screening | | Treatment Period | | | | | | | | | | | | | | | | EOS |
| Study Week | | | 1 | | | | | | | | | | 2 | | 3 | 4 | 5 | 7 | 10 |
| Study Day | (-28 to -2) | -1 | 1 | | | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 | 12 | 15 | 22 | 29 | 43 | 64 |
| Time (in hours)[a] | | | Predose | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | 24 | 48 | | | | | | | | |
| Informed consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| In-house residency | | X | ← | | | | | | → | X | | | | | | | | | |
| Medical history | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital signs (BP, HR, RR, TEMP) | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Physical exam | X | X | | | | | | | | X | | | X | | | | | | X |
| Neurological exam | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| 12-lead ECG | X | X | | | | | | | | X | | | X | | | | X | | X |
| Clinical chemistry | X[b] | X[b] | | | | | | | | X | | | X | | X | | | | X |
| Clinical hematology | X | X | | | | | | | | X | | | X | | X | | | | X |
| Urinalysis | X | X | | | | | | | | X | | | X | | X | | | | X |
| Drug and alcohol screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV, Hep C Ab, Hbs Ag | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Follicle Stimulating Hormone[c,d] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum pregnancy test[c] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Study drug administration | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Antibody sample collection | | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | X |
| AMG 334 serum PK collection | | | X | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Adverse event recording | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | → | X |
| Concomitant medications | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | → | X |

Page 1 of 3

a: Time in hours are relative to AMG 334 administration
b: 10 hour fasting is required at screening and day -1 visits
c: Females only
d: Women who are at least 1 year postmenopausal only

表 32　評価スケジュール（20120130試験）（続き）

| Schedule of Assessments Cohorts 2 and 4 (70 mg SC) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Activity | Screening | | Treatment Period | | | | | | | | | | | | | | | | | EOS |
| Study Week | | | 1 | | | | | | | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 7 | 10 | 13 | |
| Study Day | (-28 to -2) | -1 | 1 | | | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 | 12 | 15 | 22 | 29 | 43 | 64 | 85 |
| Time (in hours)[a] | | | Predos | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | 24 | 48 | | | | | | | | | |
| Informed consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| In-house residency | | X | ← | | | | | | → | X | | | | | | | | | | |
| Medical history | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital signs (BP, HR, RR, | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Physical exam | X | X | | | | | | | | X | | | X | | | | | | | X |
| Neurological exam | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| 12-lead ECG | X | X | | | | | | | | X | | | X | | | | X | | | X |
| Clinical chemistry | X[b] | X[b] | | | | | | | | X | | | X | | X | | | | X | X |
| Clinical hematology | X | X | | | | | | | | X | | | X | | X | | | | X | X |
| Urinalysis | X | X | | | | | | | | X | | | X | | X | | | | X | X |
| Drug & alcohol screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV, Hep C Ab, Hbs Ag | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Follicle Stimulating | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum pregnancy test[c] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Study drug administration | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Antibody sample collection | | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | | X |
| AMG 334 serum PK collection | | | X | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Adverse event recording | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | → | X |
| Concomitant medications | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | → | X |

Page 2 of 3

a: Time in hours are relative to AMG 334 administration
b: 10 hour fasting is required at screening and day -1 visits
c: Females only
d: Women who are at least 1 year postmenopausal only

表 32　評価スケジュール（20120130試験）（続き）

| Schedule of Assessments Cohort 3 (140 mg SC) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Activity | Screening | | Treatment Period | | | | | | | | | | | | | | | | | | EOS |
| Study Week | | | 1 | | | | | | | | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 7 | 10 | 13 | 17 |
| Study Day | (-28 to -2) | -1 | 1 | | | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 | 11 | 11 | 12 | 12 | 14 | 64 | 85 | 113 |
| Time (in hours)[a] | | | Predos | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | 22 | 24 | | | | | | | | | | |
| Informed consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| In-house residency | | X | ← | — | — | — | — | — | → | X | | | | | | | | | | | |
| Medical history | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital signs (BP, HR, RR, TEMP) | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Physical exam | X | X | | | | | | | | X | | | X | | | | | | | | X |
| Neurological exam | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | X |
| 12-lead ECG | X | X | | | | | | | | X | | | X | | | | X | | | | X |
| Clinical chemistry | X[b] | X | | | | | | | | X | | | X | | X | | | | X | | X |
| Clinical hematology | X | X | | | | | | | | X | | | X | | X | | | | X | | X |
| Urinalysis | X | X | | | | | | | | X | | | X | | X | | | | X | | X |
| Drug & alcohol screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV, Hep C Ab, Hbs Ag | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Follicle Stimulating Hormone[c,d] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum pregnancy test[c] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Study drug administration | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Antibody sample collection | | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | X |
| AMG 334 serum PK collection | | | X | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Adverse event recording | X | X | X | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → | X |
| Concomitant medications | X | X | X | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → | X |

Page 3 of 3

a: Time in hours are relative to AMG 334 administration
b: 10 hour fasting is required at screening and day -1 visits
c: Females only
d: Women who are at least 1 year postmenopausal only

Source: Table 3 in Section 16.1.1

**表 33　被験者の内訳**

| | Japanese | | | | White | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 6) n (%) | 21 mg (N = 6) n (%) | 70 mg (N = 6) n (%) | 140 mg (N = 6) n (%) | Placebo (N = 2) n (%) | 70 mg (N = 6) n (%) |
| Investigational product | | | | | | |
| Subjects who received investigational product | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 2 (100.0) | 6 (100.0) |
| Subjects who completed investigational product | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 2 (100.0) | 6 (100.0) |
| Study | | | | | | |
| Subjects who completed study | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 6 (100.0) | 4 (66.7) | 2 (100.0) | 4 (66.7) |
| Subjects who discontinued study | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| Lost to follow-up | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |



N=Number of subjects in the analysis set.

Source: Table 14-1.2

## 表 34　人口統計学的特性

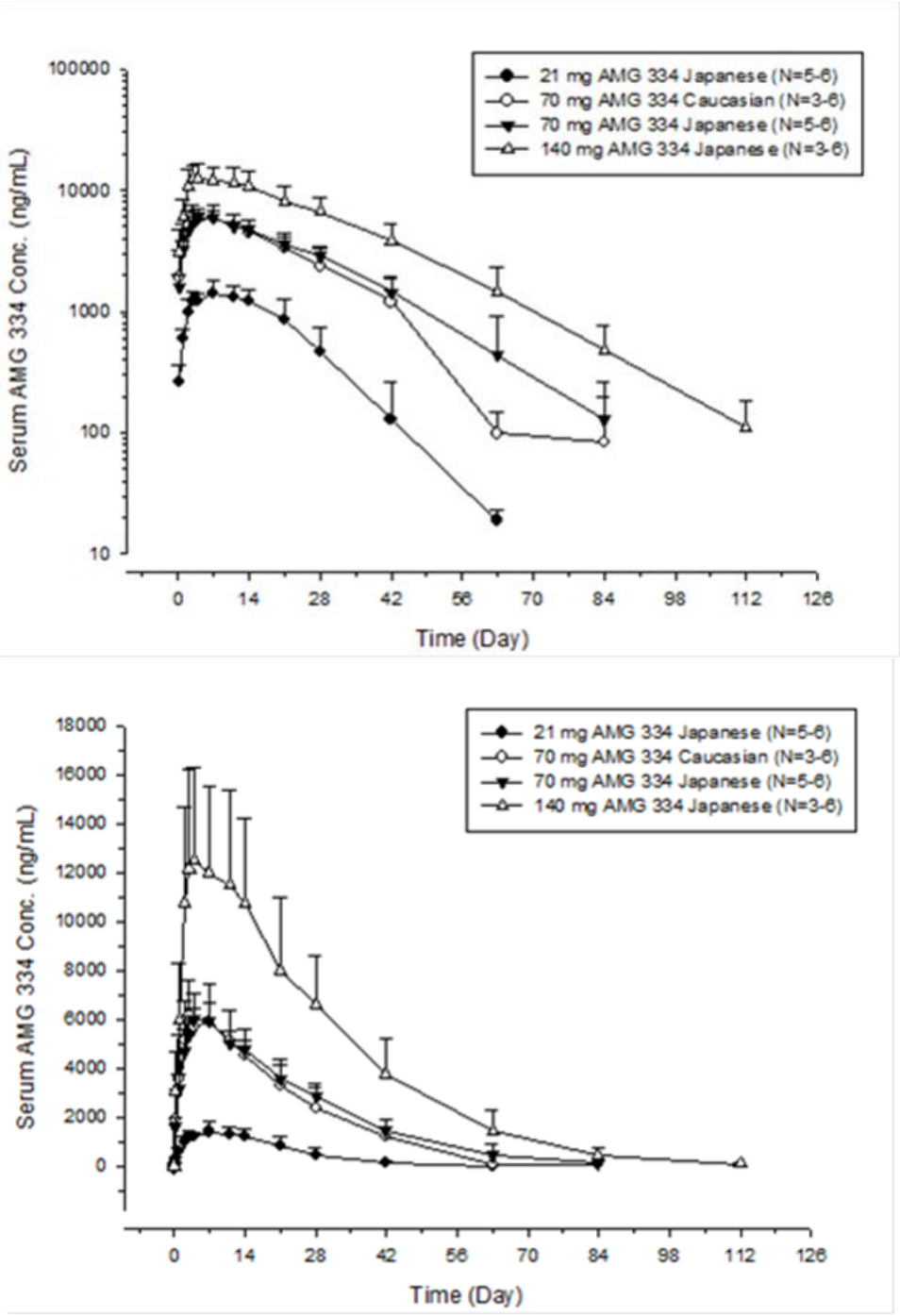
| | Japanese | | | | | | White | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 6) | 21 mg (N = 6) | 70 mg (N = 6) | 140 mg (N = 6) | AMG334 (N = 18) | Total (N = 24) | Placebo (N = 2) | 70 mg (N = 6) | Total (N = 32) |
| Sex – n (%) | | | | | | | | | |
| Male | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 18 (100.0) | 24 (100.0) | 2 (100.0) | 6 (100.0) | 32 (100.0) |
| Race - n(%) | | | | | | | | | |
| Asian (Japanese ancestry) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 18 (100.0) | 24 (100.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 24 (75.0) |
| White | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (100.0) | 6 (100.0) | 8 (25.0) |
| Age - years | | | | | | | | | |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 18 | 24 | 2 | 6 | 32 |
| Mean | 36.0 | 32.8 | 32.5 | 31.8 | 32.4 | 33.3 | 32.0 | 32.8 | 33.1 |
| SD | 7.7 | 8.1 | 9.2 | 11.2 | 9.0 | 8.7 | 1.4 | 9.7 | 8.4 |
| Median | 36.0 | 32.5 | 31.0 | 32.5 | 32.5 | 33.0 | 32.0 | 31.0 | 32.5 |
| Q1, Q3 | 30.0, 44.0 | 27.0, 38.0 | 26.0, 42.0 | 21.0, 43.0 | 26.0, 42.0 | 26.5, 42.5 | 31.0, 33.0 | 26.0, 44.0 | 26.5, 42.5 |
| Min, Max | 26, 44 | 22, 45 | 21, 44 | 18, 44 | 18, 45 | 18, 45 | 31, 33 | 21, 44 | 18, 45 |
| Age Group - n (%) | | | | | | | | | |
| 18 to < 65 years | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 18 (100.0) | 24 (100.0) | 2 (100.0) | 6 (100.0) | 32 (100.0) |



N=Number of subjects in the analysis set.

Source: Table 14-2.1

図 5　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）




Mean (SD) and range values are reported to 3 significant figures except for $t_{max}$.

Source: [redacted]

Source: Figure 11-1

表 35　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 | Japanese | | | White |
|---|---|---|---|---|
| | 21 mg (N=6) | 70 mg (N=6) | 140 mg (N=6) | 70 mg (N=6) |
| $t_{max}$[a] (day) | | | | |
| median (SD) | 7.0 | 5.6 | 4.0 | 3.5 |
| range | [3.0 – 12] | [4.0 - 7.0] | [3.0 – 11] | [2.1 - 7.0] |
| $C_{max}$ (µg/mL) | | | | |
| mean (SD) | 1.43 (0.38) | 6.13 (0.56) | 12.6 (3.9) | 6.14 (1.54) |
| range | [1.08 – 2.14] | [5.60 – 6.95] | [6.42 – 16.8] | [4.60 – 7.96] |
| $AUC_{last}$ (day·µg/mL) | | | | |
| mean (SD) | 33.6 (10.8) | 178 (33) | 461 (104)[a] | 166 (62)[b] |
| range | [22.5 – 54.1] | [150 – 236] | [301 – 569] | [114 – 255] |
| $AUC_{inf}$ (day·µg/mL) | | | | |
| mean (SD) | 34.8 (12.9) | 182 (38) | 478 (114)[a] | 168 (64)[b] |
| range | [22.6 – 59.9] | [150 – 248] | [301 – 585] | [114 – 261] |

Page 1 of 1

$t_{max}$ = Time to reach $C_{max}$ ; $C_{max}$ = Maximum observed drug concentration; $AUC_{last}$ = Area under the concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; $AUC_{inf}$ = Area under the concentration-time curve from time zero to infinity

Mean (SD) and range values are reported to 3 significant figures except for $t_{max}$.

[a] $t_{max}$ is reported in median and range, $C_{max}$, $AUC_{last}$ and $AUC_{inf}$ are reported in mean(SD) and range.

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

Source: Table 11-1

[redacted]

表 36　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）との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
（薬物動態解析対象集団）

| | 70 mg SC Japanese (Test) (N = 6) | | 70 mg SC White (Reference) (N = 6) | | Ratio of (Test/Reference)[a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter (unit) | n | Geometric Mean | n | Geometric Mean | Ratio | 90% CI | p-value |
| $C_{max}$ (µg/mL) | 6 | 6.1 | 6 | 6.0 | 1.02 | (0.9, 1.2) | 0.83 |
| $AUC_{last}$ (day·µg/mL) | 6 | 176.0 | 5 | 157.7 | 1.12 | (0.8, 1.5) | 0.48 |
| $AUC_{inf}$ (day·µg/mL) | 6 | 178.8 | 5 | 158.9 | 1.12 | (0.8, 1.5) | 0.47 |

Page 1 of 1

[a] The ratio and CI are based on natural log scale data converted back to the original scale.
N: number of subjects receiving active treatment
n: number of subjects for whom the corresponding PK parameter can be adequately estimated.

[redacted]

Source Data: Table 11-2

[redacted]

表 37　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | Japanese | | | | | | White | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 6) | 21 mg (N = 6) | 70 mg (N = 6) | 140 mg (N = 6) | AMG 334 (N = 18) | Total (N = 24) | Placebo (N = 2) | 70 mg (N = 6) | Total (N = 32) |
| All Treatment-Emergent Adverse Event - n (%) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 7 (38.9) | 10 (41.7) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 12 (37.5) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation from study | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Event - n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation from study | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



Source: Table 14-6.1

表 38　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）

| PREFERRED TERM | Japanese | | | | | | Caucasian | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 6) n (%) | 21 mg (N = 6) n (%) | 70 mg (N = 6) n (%) | 140 mg (N = 6) n (%) | AMG 334 (N = 18) n (%) | Total (N = 24) n (%) | Placebo (N = 2) n (%) | 70 mg (N = 6) n (%) | Total (N = 32) n (%) |
| Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events | 3 (50) | 2 (33) | 3 (50) | 2 (33) | 7 (39) | 10 (42) | 0 (0) | 2 (33) | 12 (38) |
| 上気道感染 | 2 (33) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (17) | 1 (6) | 3 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (9) |
| ウイルス感染 | 0 (0) | 1 (17) | 2 (33) | 0 (0) | 3 (17) | 3 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (9) |
| 鼻閉 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (17) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (4) | 0 (0) | 1 (17) | 2 (6) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4) | 0 (0) | 1 (17) | 2 (6) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 (0) | 1 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (4) | 0 (0) | 1 (17) | 2 (6) |
| 口内乾燥 | 0 (0) | 1 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3) |
| 鼻出血 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (17) | 1 (6) | 1 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3) |
| リンパ節症 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (17) | 1 (3) |

Page 1 of 1

Coded using MedDRA version 15.0

[redacted]

Source: Table 14-6.3.1

# 5. 20101267試験（評価資料）

## 5.1 概要

**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

**治験責任医師及び治験実施施設：**本治験はベルギー国内の1施設で実施された [redacted]

**公表文献：**なし

**治験期間：**2012年3月13日（最初の被験者の組入れ日）～2013年3月27日（最後の被験者の試験完了日）

**開発相：**Ia

**目的：**

**主要目的**：

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又はIV投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。

**副次目的**：

- 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IV投与したときの薬物動態プロファイルを明らかにする。
- 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IV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。

**探索的目的：**

- 特定のCohortにおいてエレヌマブ投与後の唾液及び血清中CGRP濃度の変化を評価する。
- 健康被験者及び片頭痛患者におけるエレヌマブの薬物動態／薬力学相関を検討する。
- 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。

## 5.2 方法

本治験の評価スケジュールを表 39に示す。

本治験は単回投与、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、sentinel dosingを含む用量漸増試験であり、約68例を8つのCohort（皮下投与：7、IV投与：1）に無作為に割り付けた。すなわち、健康被験者約48例は6つのCohort（Cohort 1～5：皮下投与、Cohort 6：IV投与）、片頭痛患者20例は2つのCohort（Cohort 7及び8：皮下投与）に無作為に割り付けた。Cohort 1～5にはエレヌマブ21 mg、70 mg、140 mg、1及び7 mg、210 mgをそれぞれ皮下投与し、Cohort 6には140 mgをIV投与した。Cohort 7は140 mg、Cohort 8は最大140 mgを皮下投与した。

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、1例はマッチングしたプラセボ）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。IV投与したCohort 6では、最初に2例（1例はエレヌマブ、1例はマッチングしたプラセボ）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の投与レジメンでの安全性及び忍容性が確認された後に組み入れた。片頭痛患者を対象とした追加のCohort 8では、最大140 mgまでのエレヌマブ又はマッチングしたプラセボを皮下投与することとしていたが、健康被験者と片頭痛患者との間で薬物動態に明確な相違がなかったため実施しなかった。すべてのCohortは順に投与された。

投与初日（Day 1）にすべての投与前手順が完了した後、健康被験者又は片頭痛患者にエレヌマブ又はマッチングしたプラセボを投与した。健康被験者は、Day 3のすべての予定された試験手順が終了するまで治験実施施設に滞在し、評価スケジュールで決められた評価日に治験実施施設に再来院するよう指示されて退院した。片頭痛患者は、Day 1は8時間治験実施施設に滞在し、Day 3は検査のために治験実施施設に再来院した。

安全性、薬物動態及び薬力学解析のため血液試料を採取した。片頭痛患者では頭痛の詳細な情報を記録するため日誌をつけることが求められた。

**予定症例数：**約68例（健康被験者48例、片頭痛患者20例）

**診断及び主な適格性基準：**

本治験では健康で18～45歳の妊娠の可能性のない女性及び健康な男性、又は18～55歳の男女の片頭痛患者を組み入れた。片頭痛患者は組入れ前少なくとも6カ月間に片頭痛を発症し、組入れ前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とした。カプサイシン誘発後DBFが2倍又はそれ以上に増加しない、並びにスクリーニング期又はDay -1の収縮期血圧が130 mmHg以上又は拡張期血圧が85 mmHg以上の片頭痛患者及び健康被験者は組入れから除外した。1カ月あたりの頭痛日数が15日以上である慢性緊張型頭痛又はその他の頭痛を有する片頭痛患者、脳底動脈型片頭痛又は片麻痺性片頭痛患者、及び過去10年間に予防的抗片頭痛薬を3種類以上使用した患者も除外した。選択及び除外基準の詳細は治験実施計画書4.1項及び4.2項に記載した。

**被験薬、用法・用量、製造ロット番号：**

エレヌマブは1、7、21、70、140及び210 mgを皮下投与、又は140 mgをIV投与した。

**対照薬、用法・用量、製造ロット番号：**

プラセボのバイアルは、被験薬と識別不能な剤形及び包装で、エレヌマブは含有していなかった。プラセボは、外観上は被験薬と同一であり、対照療法として被験薬投与と同じ投与経路で皮下又はIV投与した。

**投与期間：**

本治験は単回投与試験である。被験者はCohort 1及び4では43日間、Cohort 2では99日間、Cohort 3、6、7及び8では127日間、Cohort 5では155日間評価を継続した。

**試験の評価項目：**

主要評価項目：

- 有害事象
- バイタルサイン、心電図、身体所見、神経学的評価、臨床検査値の変化
- 抗エレヌマブ抗体

副次評価項目：

- エレヌマブの薬物動態パラメータ
- カプサイシン誘発前と誘発後30分の血流量の比

探索的評価項目：

- 特定のCohortにおける唾液及びCGRP濃度
- 4時間以上持続した、又は患者が通常の頭痛薬で治療した中等度若しくは重度の頭痛の4週間あたりの発症日数

**統計手法：**

特定の人口統計学的特性、安全性、薬物動態及び薬力学データについて記述統計量を算出した。プラセボを投与された被験者のデータは全Cohortを併合して示した。連続的な測定値の記述統計量は、平均値、中央値、SD及び範囲で要約し、カテゴリカルデータは頻度及び割合を用いて要約した。解析は主として健康被験者及び片頭痛患者別に実施した。

エレヌマブ又はプラセボを投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。有害事象の重症度はCTCAE 4.0版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 15.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 15.0で翻訳した。

血清中エレヌマブ濃度はバリデートされた分析法を用いて測定した。個々の血清中エレヌマブ濃度－時間プロットは被験者別、及び平均血清中エレヌマブ濃度－時間プロットはCohort別に示した。薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$t_{max}$、$AUC_t$、バイオアベイラビリティ、吸収及び消失速度）は、コンパートメントモデル（例えば薬物動態モデリング）又はノンコンパートメントモデルを用いて評価した。健康被験者と片頭痛患者の薬物動態（$C_{max}$、$AUC_{last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）は、ANOVAを用いて比較した。健康被験者と片頭痛患者の幾何平均値、幾何平均比（片頭痛患者／健康被験者）及びその90%CIを算出した。

カプサイシン誘発前と誘発後30分の血流量の比は対数変換した。この評価項目の解析には反復測定共分散解析を用いた。

解析方法については、統計解析計画書10章に示した。

## 5.3 結果

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に示し、プラセボを投与された被験者のデータは併合した。

**被験者の内訳：**

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（表 40）。

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（表 41）。

**ベースラインの人口統計学的特性**（表 42）：

Part 1：48例全例が男性であった。平均年齢（SD）は27.4（6.8）歳であった。ヒスパニック系又はラテン系以外が47例（97.9%）及び1例がヒスパニック系又はラテン系であり、白人が47例（97.9%）及びアジア系白人が1例であった。

Part 2：3例が男性、9例が女性であった。平均年齢（SD）は26.2（9.6）歳であった。12例全例がヒスパニック系又はラテン系以外の白人であった。

**薬力学の結果**：

シグモイド$E_{max}$薬物動態／薬力学モデルを用いて、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した。$E_{max}$を50%抑制する血清中エレヌマブ推定濃度（$EC_{50}$）は286（SE：37.2）ng/mLであり、$E_{max}$の推定値（SE）は94.2%（2.85%）であった。

Part 1（図 6）：Day 4の健康被験者において、プラセボ群に対するエレヌマブ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 IV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（図 7）：Day 4の片頭痛患者において、プラセボ群に対するエレヌマブ群のカプサイシン誘発DBF増加抑制の割合は、エレヌマブ140 mg皮下投与で90.51%であった。片頭痛患者において、エレヌマブ140 mg皮下投与でDBF抑制効果が認められた。

**薬物動態の結果：**

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（図 8、表 43）。$C_{max}$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。これらの結果は、変曲点のあるパワーモデルと一致した（表 44）。セグメント1の傾き（90%CI）が1より遙かに大きいことから、投与された用量が70 mg未満では、エレヌマブの曝露量が用量比以上に増加することが明らかである。70 mg以上の用量では、$C_{max}$、$AUC_{last}$及び$AUC_{inf}$のセグメント2の傾きのCIが1を含むことから用量に比例した増加であることと一致した。

エレヌマブ140 mgのIV投与に対する皮下投与の相対曝露は約54%であった。エレヌマブ140 mgの皮下投与において、$C_{max}$、$AUC_{last}$及び$AUC_{inf}$の比（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1.1（0.8, 1.4）、1.1（0.9, 1.4）及び1.1（0.9, 1.4）であり、片頭痛患者と健康被験者の薬物動態が類似していることが示唆された（表 45）。

**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、試験終了時（Day 99）に抗エレヌマブ抗体（非中和性）の発現を認めた。抗エレヌマブ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を与えず、免疫複合体に起因する臨床的な事象も発現しなかった（表 46）。

Part 2 : 本治験期間中、片頭痛患者では、抗エレヌマブ抗体又は中和抗体の発現を認めなかった（表 47）。

**その他の評価：**

片頭痛患者における、患者日誌に基づく片頭痛の発症日数は、3つの評価基準すべてにおいてエレヌマブ群とプラセボ群で類似していた（表 48）。痛みの重症度5以上の発現件数は、プラセボ群で150件、エレヌマブ140 mg皮下投与群で162件であった（表 49）。

**安全性の結果：**

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（表 40）。

有害事象は40例（83.3%）の被験者に報告された：プラセボ群で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、140 mg IV投与群では5例（83.3%）であった（表 50）。全体で3例以上に発現した有害事象は、頭痛、鼻咽頭炎、下痢、口腔咽頭痛、結膜炎、浮動性めまい及び血尿であった。

治験薬と関連があると判断された有害事象は健康被験者で12例（25%）に報告された：プラセボ群で4例（33.3%）及びエレヌマブ群全体で8例（22%）であった。プラセボ群では、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 IV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（表 51）。CTCAEグレード2以上の治験薬と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以上の有害事象は健康被験者で6例に報告された：プラセボ群で1例（胃腸炎）及びエレヌマブ群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。

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

有害事象による治験薬投与の中止、重篤な有害事象及び死亡は観察されなかった。

健康被験者において、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある変動は見られなかった。

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された（表 41）。

有害事象は11例（91.7%）の被験者に報告された：プラセボ群で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（表 52）。3例以上に報告された有害事象は鼻咽頭炎及びインフルエンザ様疾患であった。

片頭痛患者では、治験薬と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。

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、感冒及びインフルエンザ様症状であった。

有害事象による治験薬の中止、重篤な有害事象及び死亡は見られなかった。

片頭痛患者において、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある変動は見られなかった。

## 5.4 結論

健康被験者におけるプラセボ群に対するエレヌマブ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 IV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。

シグモイド$E_{max}$ 薬物動態／薬力学モデルを用いて、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した。$EC_{50}$（SE）は286（37.2）ng/mLであり、$E_{max}$（SE）は94.2%（2.85%）であった。

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IV投与に対する皮下投与の相対曝露（皮下投与の平均$AUC_{last}$／IV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。

健康被験者のエレヌマブ70 mg皮下投与の1例で、抗エレヌマブ抗体（非中和性）の発現を認めた：抗エレヌマブ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を与えず、免疫複合体に起因する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 IV投与は、健康被験者及び片頭痛患者において概ね忍容性が良好であることが判明した。

表 39　評価スケジュール（20101267試験）

**Schedule of Assessments for Cohorts 1 (21 mg SC) & 4 (1 & 7 mg SC)**

| Activity | Screening | | Treatment & In-House Residency | | | | | | | | | | | Follow Up Period | | | | | | | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | (-21 to -2) | -1 | 1 | | | | | | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 | 12 | 15 | 22 | 29 | 43 |
| Time (in hours)[a] | | | Pre-Dose | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | 12 | 24 | 48 | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| In-House Residency | | X | ← | | | | | | | | | | X | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | X | | X | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (BP, HR, RR, TEMP) | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Capsaicin Adm/DBF Measure | X | X | | | | | | | | | | | | X | | | | X | | X | X |
| Physical Exam | X | X | | | | | | | | | | | X | | | X | | X | X | X | X |
| Neurological Exam | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| 12-lead ECG[b] | X | X | X[c] | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Creatinine Clearence | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinical Chemistry | X[d] | X[d] | | | | | | | | | | X | X | | X | X | | X | X | X | X |
| Clinical Hematology | X | X | | | | | | | | | | X | X | | X | X | | X | X | X | X |
| Urinalysis | X | X | | | | | | | | | | X | X | | X | X | | X | X | X | X |
| Drug, Alcohol & Cotinine Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV, Hep C Ab, Hbs Ag | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Follicle Stimulating Hormone | X[e] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum Pregnancy Test | X[e] | X[e] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X[e] |
| Study Drug Administration | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Antibody Sample Collection | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| AMG 334 Serum PK Collection | | | X | | | | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Pharmacogenetic (optional) | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adverse Event Recording | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Concomitant Medications | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | X |

a: Time in hours are relative to AMG 334 administration
b: With the exception of Screening and Day -1, all ECGs must be done in triplicate (approximately one minute apart).
c: Day 1 Pre-dose triplicate ECGs (approximately one minute apart) will be done at 90, 60, and 30 minutes prior to dosing.
d: 10 hour fasting is required at Screening and Day -1 visits
e: Females only

表 39　評価スケジュール（20101267試験）（続き）

**Schedule of Assessments for Cohort 2 (70 mg SC)**

| Activity | Screening | | Treatment & In-House Residency | | | | | | | | | | | Follow Up Period | | | | | | | | | | | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | (-21 to -2) | -1 | 1 | | | | | | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 | 12 | 15 | 22 | 29 | 43 | 57 | 64 | 85 | 99 |
| Time (in hours)[a] | | | Pre-Dose | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | 12 | 24 | 48 | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| In-House Residency | | X | ← | | | | | | | | | | → | X | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | X | | X | | | | X | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (BP, HR, RR, TEMP) | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Capsaicin Adm/DBF Measure | X | X | | | | | | | | | | | | X | | | | X | | X | X | | X | X | X |
| Physical Exam | X | X | | | | | | | | | | | X | | | X | | X | X | X | | X | X | X | X |
| Neurological Exam | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| 12-lead ECG[b] | X | X | X[c] | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X |
| Creatinine Clearence | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinical Chemistry | X[d] | X[d] | | | | | | | | | | | X | | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X |
| Clinical Hematology | X | X | | | | | | | | | | | X | | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X |
| Urinalysis | X | X | | | | | | | | | | | X | | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X |
| Drug, Alcohol & Cotinine Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV, Hep C Ab, Hbs Ag | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Follicle Stimulating Hormone | X[e] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum Pregnancy Test | X[e] | X[e] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X[e] |
| Study Drug Administration | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Antibody Sample Collection | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | X | X | X |
| AMG 334 Serum PK Collection | | | X | | | | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Saliva/Serum Collection for CGRP | | X | | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | X | | X | X |
| Pharmacogenetic (optional) | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adverse Event Recording | X | X | X | ← | | | | | | | | | → | | | | | | | | | | | X | X |
| Concomitant Medications | X | X | X | ← | | | | | | | | | → | | | | | | | | | | | X | X |

a: Time in hours are relative to AMG 334 administration
b: With the exception of Screening and Day -1, all ECGs must be done in triplicate (approximately one minute apart).
c: Day 1 Pre-dose triplicate ECGs (approximately one minute apart) will be done at 90, 60, and 30 minutes prior to dosing.
d: 10 hour fasting is required at Screening and Day -1 visits
e: Females only

表 39　評価スケジュール（20101267試験）（続き）

**Schedule of Assessments for Cohorts 3 (140 mg SC) and 6 (140 mg IV)**

| Activity | Screening | | Treatment & In-House Residency | | | | | | | | | | | Follow Up Period | | | | | | | | | | | | | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | (-21 to -2) | -1 | 1 | | | | | | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 | 12 | 15 | 22 | 29 | 43 | 57 | 64 | 85 | 99 | 127 |
| Time (in hours)[a] | | | Pre-Dose | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | 12 | 24 | 48 | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| In-House Residency | | X | ← | | | | | | | | | → | X | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | X | | X | | | | X | X | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (BP, HR, RR, TEMP) | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Capsaicin Adm/DBF Measure | X[h] | X | | | | | | | | | | X[g] | | X[g] | | | | X | | X | X | | X | X | X | X |
| Physical Exam | X | X | | | | | | | | | | | X | | | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X |
| Neurological Exam | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | X |
| 12-lead ECG[b] | X | X | X[c] | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X |
| Creatinine Clearence | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinical Chemistry | X[d] | X[d] | | | | | | | | | | | X | | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X |
| Clinical Hematology | X | X | | | | | | | | | | | X | | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X |
| Urinalysis | X | X | | | | | | | | | | | X | | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X |
| Drug, Alcohol & Cotinine Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV, Hep C Ab, Hbs Ag | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Follicle Stimulating Hormone | X[f] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum Pregnancy Test | X[f] | X[f] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X[f] |
| Study Drug Administration | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Antibody Sample Collection | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | X | X | X | X |
| AMG 334 Serum PK Collection | | | X | | X[e] | X[e] | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Saliva/Serum Collection for CGRP | | X | | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | X |
| Pharmacogenetic (optional) | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Migraine Patient Diary | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Adverse Event Recording | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Concomitant Medications | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |

a: Time in hours are relative to AMG 334 administration
b: With the exception of Screening and Day -1, all ECGs must be done in triplicate (approximately one minute apart).
c: Day 1 Pre-dose triplicate ECGs (approximately one minute apart) will be done at 90, 60, and 30 minutes prior to dosing.
d: 10 hour fasting is required at Screening and Day -1 visits
e: PK sample collection time points required for subjects receiving IV infusion only
f: Females only
**g: DBF for Cohort 3 (140 mg SC) will occur on Day 4 and on Day 2 for Cohort 6 (140 mg IV). DBF on Day 2 for the IV Cohort is preferred but may be performed between Day 2 and Day 4.**
**h. Screening DBF will be performed between Day -21 and Day - 4 (IV cohort only)**

表 39　評価スケジュール（20101267試験）（続き）

**Schedule of Assessments for Cohort 5 (210 mg SC)**

| Activity | Screening | | Treatment & In-House Residency | | | | | | | | | | Follow Up Period | | | | | | | | | | | | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | (-21 to -2) | -1 | 1 | | | | | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 | 12 | 15 | 22 | 29 | 43 | 57 | 64 | 85 | 99 | 127 | 155 |
| Time (in hours)[a] | | | Pre-Dose | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | 12 | 24 | 48 | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| In-House Residency | | X | ← | | | | | | | | | → | X | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | X | | | | X | X | X | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (BP, HR, RR, TEMP) | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Capsaicin Adm/DBF Measure | X | X | | | | | | | | | | | X | | | | X | | X | X | | X | X | X | X | X |
| Physical Exam | X | X | | | | | | | | | | X | | | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| Neurological Exam | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | X | X |
| 12-lead ECG[b] | X | X | X[c] | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| Creatinine Clearence | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinical Chemistry | X[d] | X[d] | | | | | | | | | | X | | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| Clinical Hematology | X | X | | | | | | | | | | X | | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| Urinalysis | X | X | | | | | | | | | | X | | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| Drug, Alcohol & Cotinine Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV, Hep C Ab, Hbs Ag | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Follicle Stimulating Hormone | X[e] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum Pregnancy Test | X[e] | X[e] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X[e] |
| Study Drug Administration | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Antibody Sample Collection | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | | X |
| AMG 334 Serum PK Collection | | | X | | | | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Saliva/Serum Collection for CGRP | | X | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | X |
| Pharmacogenetic (optional) | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adverse Event Recording | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Concomitant Medications | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |

a: Time in hours are relative to AMG 334 administration
b: With the exception of Screening and Day -1, all ECGs must be done in triplicate (approximately one minute apart).
c: Day 1 Pre-dose triplicate ECGs (approximately one minute apart) will be done at 90, 60, and 30 minutes prior to dosing.
d: 10 hour fasting is required at Screening and Day -1 visits
e: Females only

表 39　評価スケジュール（20101267試験）（続き）

| Schedule of Assessments for Migraine Cohorts 7 (140 mg SC) and Optional 8 (up to 140 mg SC) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Activity | Screening | | Treatment & In-House Residency | | | | | | | | | Follow Up Period | | | | | | | | | | | | EOS |
| Study Day | (-28 to -2) | -1 | 1 | | | | | | | | 3 | 4 | 5 | 8 | 12 | 15 | 22 | 29 | 43 | 57 | 64 | 85 | 99 | 127 |
| Time (in hours)[a] | | | Pre-Dose | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | 48 | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| In-House Residency | | X | ← | | | | | | | → | X | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | X | | X | | | | X | X | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (BP, HR, RR, TEMP) | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Capsaicin Adm/DBF Measure | X | X | | | | | | | | | | X | | | | X | | X | X | | X | X | X | X |
| Physical Exam | X | X | | | | | | | | | X | | | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X |
| Neurological Exam | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | X |
| 12-lead ECG[b] | X | X | X[c] | | X | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X |
| Creatinine Clearence | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinical Chemistry | X[d] | X[d] | | | | | | | | | X | | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X |
| Clinical Hematology | X | X | | | | | | | | | X | | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X |
| Urinalysis | X | X | | | | | | | | | X | | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X |
| Drug, Alcohol & Cotinine Screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV, Hep C Ab, Hbs Ag | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Follicle Stimulating Hormone | X[e] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum Pregnancy Test | X[e] | X[e] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X[e] |
| Study Drug Administration | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Antibody Sample Collection | | X | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | X | X | X | X |
| AMG 334 Serum PK Collection | | | X | | | | | | | X | | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X |
| Saliva/Serum Collection for CGRP | | X | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | X |
| Pharmacogenetic (optional) | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Migraine Patient Diary | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | → | | | X |
| Adverse Event Recording | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | → | | | X |
| Concomitant Medications | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | → | | | X |

a: Time in hours are relative to AMG 334 administration
b: With the exception of Screening and Day -1, all ECGs must be done in triplicate (approximately one minute apart).
c: Day 1 Pre-dose triplicate ECGs (approximately one minute apart) will be done at 90, 60, and 30 minutes prior to dosing.
d: 10 hour fasting is required at Screening and Day -1 visits
e: Females only

Source: Appendix A in Section 16.1.1

## 表 40　被験者の内訳及び中止理由（Part 1：健康被験者）全被験者

| | | AMG 334 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 13) n (%) | 1mg SC (N = 3) n (%) | 7mg SC (N = 3) n (%) | 21mg SC (N = 6) n (%) | 70mg SC (N = 6) n (%) | 140mg SC (N = 6) n (%) | 140mg IV (N = 6) n (%) | 210mg SC (N = 6) n (%) | Total (N = 49) n (%) |
| Investigational product accounting | | | | | | | | | |
| Subjects who never received investigational product | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |
| Subjects who received investigational product | 12 (92.3) | 3 (100) | 3 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 48 (98.0) |
| Subjects who completed investigational product | 12 (92.3) | 3 (100) | 3 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 48 (98.0) |
| Subjects who discontinued investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Study completion accounting | | | | | | | | | |
| Subjects who completed study | 12 (92.3) | 3 (100) | 3 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 48 (98.0) |
| Subjects who discontinued study | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |
| Ineligibility determined | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Protocol deviation | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Noncompliance | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Adverse event | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Full consent withdrawn | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Administrative decision | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Death | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Pregnancy | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



Number of healthy subjects screened: 49
First healthy subject enrolled: 13MAR12 Last healthy subject completed study: 16JAN13
Database Lock Date: [redacted] 20[redacted].

Source: Table 14-1.1.1

[redacted]

表 41　被験者の内訳及び中止理由（Part 2：片頭痛患者）全被験者

| | Placebo (N = 6) n (%) | AMG 334 140 mg SC (N = 6) n (%) | Total (N = 12) n (%) |
|---|---|---|---|
| Investigational product accounting | | | |
| Subjects who never received investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects who received investigational product | 6 (100) | 6 (100) | 12 (100) |
| Subjects who completed investigational product | 6 (100) | 6 (100) | 12 (100) |
| Subjects who discontinued investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Study completion accounting | | | |
| Subjects who completed study | 6 (100) | 6 (100) | 12 (100) |
| Subjects who discontinued study | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Page 1 of 1

Number of migraine patients screened: 12
First migraine patient enrolled: 09OCT12 Last migraine patient completed study: 27MAR13
Database Lock Date: [redacted]20[redacted].

Source: Table 14-1.1.2

[redacted]

表 42　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

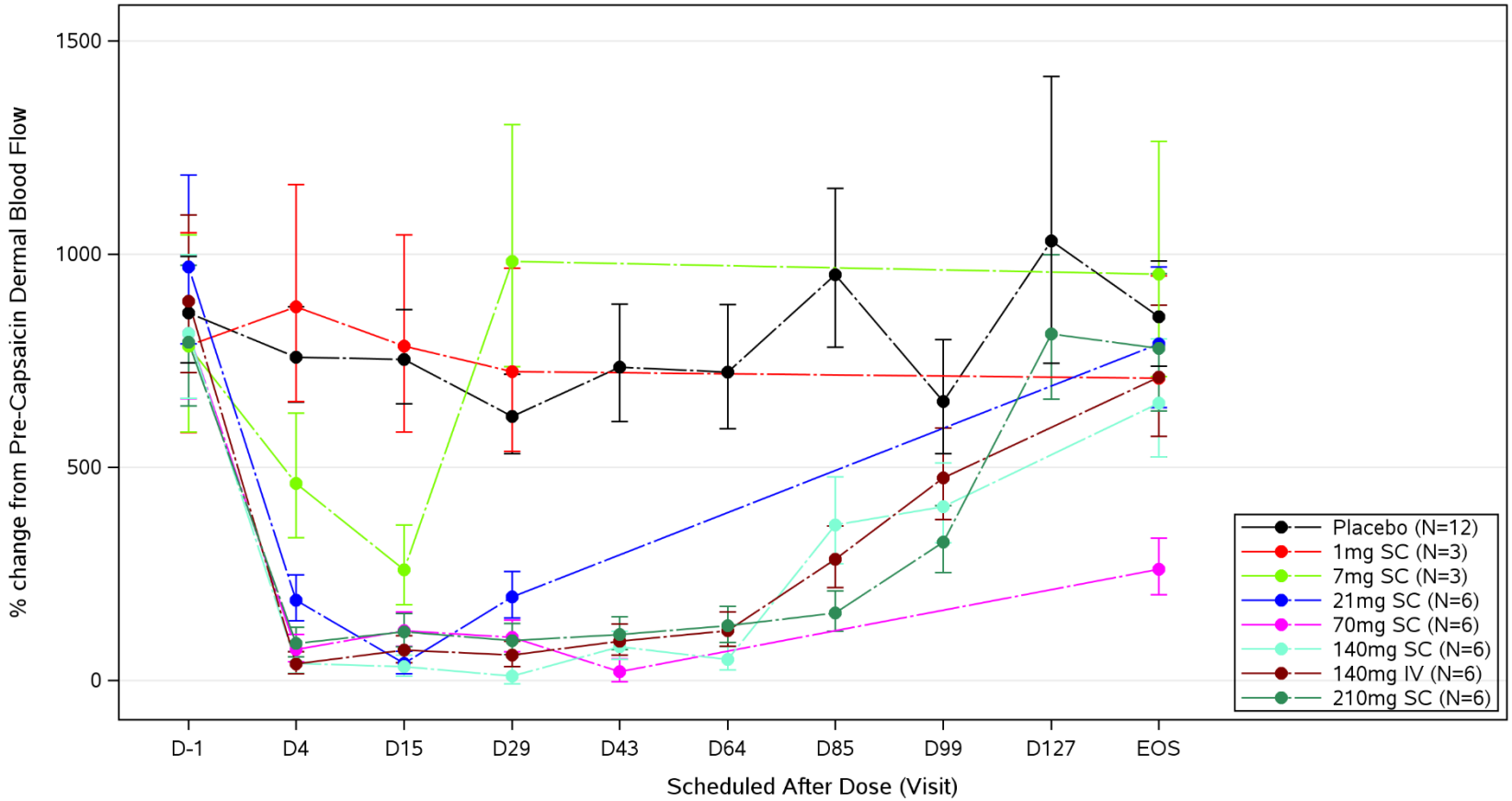
| Parameter | Part 1, Healthy Subjects N = 48 | Part 2, Migraine Subjects N = 12 |
|---|---|---|
| Sex, male, n (%) | 48 (100%) | 3 (25%) |
| Age, years, mean (SD) | 27.4 (6.8) | 26.2 (9.6) |
| Ethnicity, n (%) | | |
| Hispanic Latino | 1 (2.1%) | 0 (0) |
| Non-Hispanic Latino | 47 (97.9%) | 12 (100%) |
| Race, n (%) | | |
| White | 47 (97.9%) | 12 (100%) |
| Asian-White | 1 (2.1%) | 0 (0) |
| DBF measure, mean (SD) | | |
| Pre-capsaicin | 49.18 (11.52) | 45.19 (13.95) |
| 30 minutes post-capsaicin | 462.51 (140.89) | 556.75 (174.01) |

DBF was measured in arbitrary units (AU).

DBF = dermal blood flow; N = number of subjects in the part; n = number of subjects with the specific characteristic; SD = standard deviation

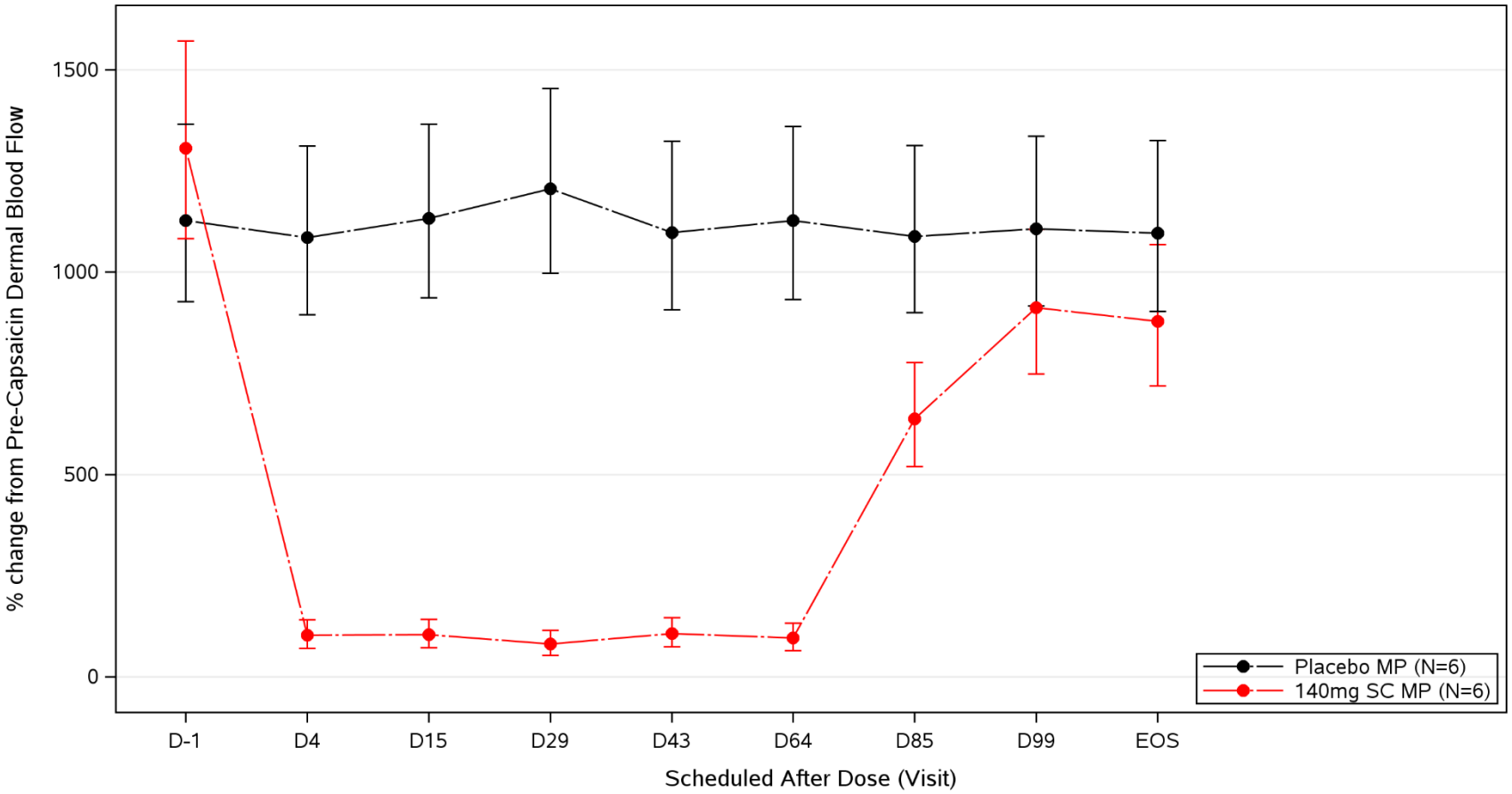
Source: Table 14 2.2.1, Table 14 2.2.2, Table 14-2.3.1, Table 14-2.3.2

図 6　皮膚血流量のカプサイシン誘発前からの変化率の最小二乗幾何平均（Part 1：健康被験者）（薬力学解析対象集団）



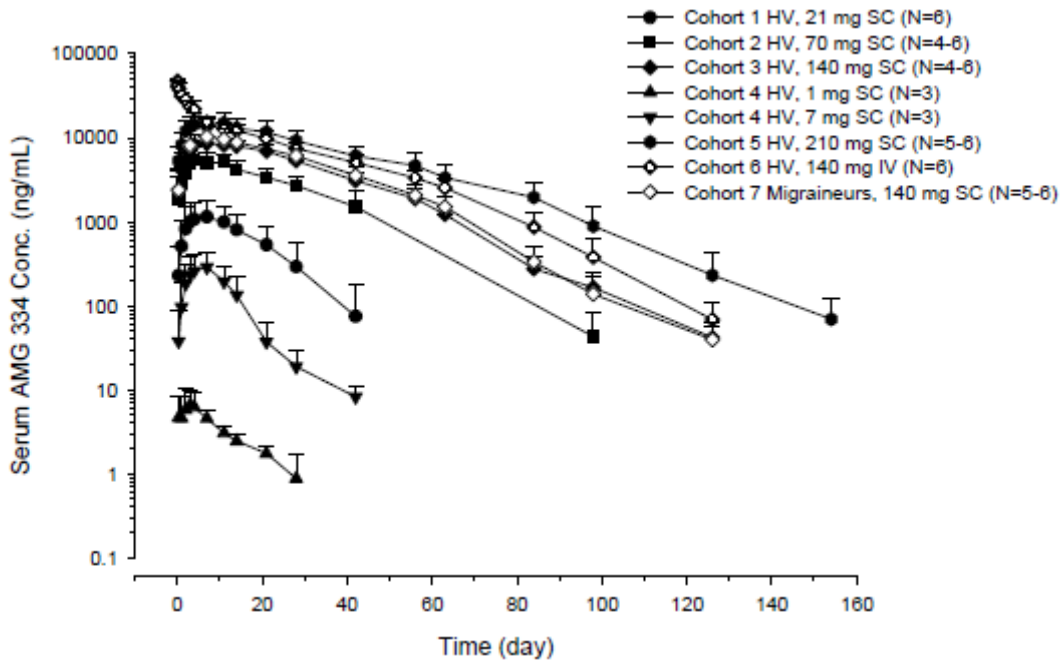

Source: Figure 14-11.1.1

図 7　皮膚血流量のカプサイシン誘発前からの変化率の最小二乗幾何平均（Part 2：片頭痛患者）（薬力学解析対象集団）




Source: Figure 14-11.1.2

図 8　健康被験者及び片頭痛患者にエレヌマブを単回IV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）（薬物動態解析対象集団）




Conc = concentration; HV = healthy volunteers; IV = intravenous; N = number of subjects in the cohort; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

Source: Figure 11-1

[redacted]

表 43　健康被験者及び片頭痛患者にエレヌマブを単回IV投与又は皮下投与したときのエレヌマブの薬物動態パラメータ（平均［SD］、薬物動態解析対象集団）

| Treatment | $C_{max}$ (μg/mL) | $t_{max}$ (day) | $AUC_{last}$ (day•μg/mL) | $AUC_{inf}$ (day•μg/mL) | $t_{1/2,z}$ (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, migraine patients, 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 zero to infinity; $AUC_{last}$ = area under the concentration-time curve from time zero 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 = intravenously; Nr = not reported; SC = subcutaneously; $t_{max}$ = time to reach $C_{max}$; $t_{1/2,z}$ = terminal half life; $V_z$ = volume of distribution at terminal phase.

Sources: Table 11-1

[redacted]

表 44　エレヌマブの用量比例性解析の要約（薬物動態解析対象集団）

| PK Parameter | Analysis | Intercept | Segment 1 Slope | 90% CI of Segment 1 Slope | Segment 2 Slope | 90% CI of Segment 2 Slope | P-value for Equal Slopes | Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{inf}$ | Change point | -2.1 | 1.7 | (1.5, 1.9) | 1.2 | (0.8, 1.6) | 0.0846 | 62.9 |
| | Power model | -1.7 | 1.5 | (1.4, 1.6) | | | | |
| $AUC_{last}$ | Change point | -2.4 | 1.8 | (1.7, 1.9) | 1.2 | (0.9, 1.5) | 0.0067 | 53.1 |
| $C_{max}$ | Change point | -4.9 | 1.6 | (1.5, 1.8) | 0.8 | (0.4, 1.2) | 0.0009 | 44.3 |

$AUC_{inf}$ = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{last}$ = area under the concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration
CI = confidence interval; $C_{max}$ = maximum concentration; PK = pharmacokinetic.

Source:　Table 14-9.4

表 45　エレヌマブを投与した健康被験者及び片頭痛患者における$C_{max}$、$AUC_{last}$及び$AUC_{inf}$の最小二乗平均の比較の要約（薬物動態解析対象集団）

| PK Parameter | Effects | Migraine Subjects 140 mg SC (Test), N = 6 | Healthy Subjects 140 mg SC (Reference), N = 6 |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ | LS Geometric Mean (µg/mL) | 9.5 | 9.0 |
| | [Migraine Patients/Healthy Subjects] with 90% CI | 1.1 (0.8, 1.4) | |
| | p-value | 0.7595 | |
| $AUC_{last}$ | LS Geometric Mean (day•µg/mL) | 355.7 | 327.5 |
| | [Migraine Patients/Healthy Subjects] with 90% CI | 1.1 (0.9, 1.4) | |
| | p-value | 0.5481 | |
| $AUC_{inf}$ | LS Geometric Mean (day•µg/mL) | 356.3 | 328.3 |
| | [Migraine Patients/Healthy Subjects] with 90% CI | 1.1 (0.9, 1.4) | |
| | p-value | 0.5506 | |

p-Value is associated with migraine patients versus healthy subjects receiving AMG 334 140 mg SC.

$AUC_{inf}$ = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{last}$ = area under the concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; CI = confidence interval; $C_{max}$ = Maximum observed drug concentration; LS = least squares; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneously.

Source: Table 14-9.1 to Table 14-9.3

表 46　抗エレヌマブ抗体の要約（Part 1：健康被験者）（安全性解析対象集団）

| | Placebo (N = 12) n (%) | AMG 334 1mg SC (N = 3) n (%) | 7mg SC (N = 3) n (%) | 21mg SC (N = 6) n (%) | 70mg SC (N = 6) n (%) | 140mg SC (N = 6) n (%) | 140mg IV (N = 6) n (%) | 210mg SC (N = 6) n (%) | Total (N = 48) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subject with an on-study result [a] | 12 | 3 | 3 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 48 |
| Total antibody incidence - n (%) | | | | | | | | | |
| Binding antibody positive at anytime | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| Neutralizing antibody positive at anytime | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects with a result at baseline | 12 | 3 | 3 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 48 |
| Pre-existing antibody incidence - n (%) | | | | | | | | | |
| Binding antibody positive at or before baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutralizing antibody positive at or before baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects with a postbaseline result | 12 | 3 | 3 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 48 |
| Developing antibody incidence - n (%) | | | | | | | | | |
| Binding antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| Transient [b] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutralizing antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Transient [b] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



N = Number of subjects in the analysis set
[a] Subjects considered on-study after signing informed consent
[b] Negative result at the subject's last timepoint tested within the study period .
Database Lock Date: [redacted] 20[redacted]. The safety analysis set consists of all subjects who receive Investigational Product.

Source: Table 14-10.1.1

[redacted]

表 47　抗エレヌマブ抗体の要約（Part 2：片頭痛患者）（安全性解析対象集団）

| | Placebo (N = 6) n (%) | AMG 334 140 mg SC (N = 6) n (%) | Total (N = 12) n (%) |
|---|---|---|---|
| Subject with an on-study result [a] | 6 | 6 | 12 |
| Total antibody incidence - n (%) | | | |
| Binding antibody positive at anytime | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutralizing antibody positive at anytime | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects with a result at baseline | 6 | 6 | 12 |
| Pre-existing antibody incidence - n (%) | | | |
| Binding antibody positive at or before baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutralizing antibody positive at or before baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects with a postbaseline result | 6 | 6 | 12 |
| Developing antibody incidence - n (%) | | | |
| Binding antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Transient [b] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutralizing antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Transient [b] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Page 1 of 1

N = Number of subjects in the analysis set
[a] Subjects considered on-study after signing informed consent
[b] Negative result at the subject's last timepoint tested within the study period
Database Lock Date: [redacted]20[redacted]. The safety analysis set consists of all subjects who receive Investigational Product.

Source: Table 14-10.1.2

[redacted]

## 表 48　患者日誌に基づく片頭痛の発症日数の要約（片頭痛患者）（安全性解析対象集団）

| | Criteria 1 | | Criteria 2 | | Criteria 3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Post-Descriptive Summary on migraine Occurrence days | Placebo (N=6) | AMG 334 140 mg SC (N=6) | Placebo (N=6) | AMG 334 140 mg SC (N=6) | Placebo (N=6) | AMG 334 140 mg SC (N=6) |
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Mean | 13.8 | 15.7 | 22.2 | 26.2 | 14.5 | 16.8 |
| Min, Max | 4, 39 | 11, 28 | 5, 41 | 14, 44 | 6, 39 | 13, 30 |



Database Lock Date: [redacted]20[redacted].
The safety analysis set will consist of all subjects who receive Investigational Product.
N= total number of subjects within that treatment group.
n= total number of subjects with the migraine occurrence for respective criteria. But the subject may have multiple occurrences of migraine.
Criteria 1: To count a migraine occurrence from the migraine diary, at least two criteria from section A and one criterion from section B would be needed:
Section A: Under severity of pain marked 5 or above for at least 4 hours, Pain on one side of head for at least 4 hours, Pain that is pulsating, throbbing quality for at least 4 hours, and Pain that worsens with physical activity for at least 4 hours.
Section B: Nausea and or/vomiting, and Sensitivity to either light, sounds or sometimes smells.
Criteria 2: To count a migraine occurrence from the migraine diary, at least two criteria from below would be needed:
Under severity of pain marked 5 or above, Pain on one side of head, Pain that is pulsating, throbbing quality, and Pain that worsens with physical activity (But does not need to last at least 4 hours as in criteria 1).
Criteria 3: To count a migraine occurrence from the migraine diary, at least one criteria from below would be needed:
Nausea and or/vomiting and Sensitivity to either light, sounds or sometimes smells.

Source: Table 14-11.6

[redacted]

表 49　患者日誌に基づく片頭痛の発症頻度と重症度の要約（片頭痛患者）（安全性解析対象集団）

| Severity of Pain | Placebo (N=6) | AMG 334 140 mg SC (N=6) | Total (N=12) |
|---|---|---|---|
| 1 | 11 | 42 | 53 |
| 2 | 9 | 83 | 92 |
| 3 | 23 | 60 | 83 |
| 4 | 19 | 34 | 53 |
| 5 | 20 | 43 | 63 |
| 6 | 26 | 25 | 51 |
| 7 | 35 | 38 | 73 |
| 8 | 33 | 42 | 75 |
| 9 | 19 | 11 | 30 |
| 10 | 17 | 3 | 20 |
| Total Events | 212 | 381 | 593 |
| Total Subjects | 6 | 6 | 12 |



Database Lock Date: [redacted]20[redacted].
The safety analysis set will consist of all subjects who receive Investigational Product.

Source: Table 14-11.8

[redacted]

表 50　発現したすべての有害事象（Part 1：健康被験者）（安全性解析対象集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 12)<br>n (%) | AMG 334<br>1mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>7mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>21mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>70mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg IV<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>210mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>(N = 48)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment emergent adverse events | 10 (83.3) | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 6 (100) | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 6 (100) | 40 (83.3) |
| 神経系障害 | 3 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 5 (83.3) | 16 (33.3) |
| 頭痛 | 3 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 12 (25.0) |
| 浮動性めまい | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 3 (6.3) |
| 体位性めまい | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (4.2) |
| 感覚鈍麻 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (4.2) |
| 錯感覚 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (4.2) |
| 異常感覚 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (41.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 13 (27.1) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 6 (12.5) |
| 胃腸炎 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (4.2) |
| 上気道感染 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (4.2) |
| 真菌性性器感染 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 口腔ヘルペス | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |



Coded using MedDRA version 15.0
Database Lock Date: [redacted] 20[redacted].
The safety analysis set will consist of all subjects who receive Investigational Product.

[redacted]

表 50　発現したすべての有害事象（Part 1：健康被験者）（安全性解析対象集団）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 12)<br>n (%) | AMG 334<br>1mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>7mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>21mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>70mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg IV<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>210mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>(N = 48)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症（続き） | | | | | | | | | |
| 鼻炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| ウイルス感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 胃腸障害 | 2 (16.7) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 11 (22.9) |
| 下痢 | 1 (8.3) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 5 (10.4) |
| 腹痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (4.2) |
| 悪心 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.2) |
| 上腹部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| アフタ性口内炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.1) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 歯痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 嘔吐 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 6 (12.5) |
| 腱炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (4.2) |
| 関節痛 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |



Coded using MedDRA version 15.0
Database Lock Date: [redacted]20[redacted].
The safety analysis set will consist of all subjects who receive Investigational Product.

[redacted]

表 50　発現したすべての有害事象（Part 1：健康被験者）（安全性解析対象集団）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 12)<br>n (%) | AMG 334<br>1mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>7mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>21mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>70mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg IV<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>210mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>(N = 48)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害（続き） | | | | | | | | | |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 関節硬直 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 関節腫脹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.1) |
| 筋力低下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (25.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (12.5) |
| 口腔咽頭痛 | 2 (16.7) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (8.3) |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 鼻漏 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 5 (10.4) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (4.2) |
| 注射部位出血 | 2 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.2) |
| インフルエンザ様疾患 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.1) |



Coded using MedDRA version 15.0
Database Lock Date: [redacted] 20[redacted].
The safety analysis set will consist of all subjects who receive Investigational Product.

[redacted]

表 50　発現したすべての有害事象（Part 1：健康被験者）（安全性解析対象集団）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 12)<br>n (%) | AMG 334<br>1mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>7mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>21mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>70mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg IV<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>210mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>(N = 48)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態（続き） | | | | | | | | | |
| 注射部位紅斑 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 倦怠感 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (10.4) |
| 血尿 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (6.3) |
| 白血球尿 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.2) |
| 眼障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (6.3) |
| 結膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (6.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 3 (6.3) |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 全身性そう痒症 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 丘疹性皮疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.1) |



Coded using MedDRA version 15.0
Database Lock Date: [redacted] 20[redacted].
The safety analysis set will consist of all subjects who receive Investigational Product.

[redacted]

表 50　発現したすべての有害事象（Part 1：健康被験者）（安全性解析対象集団）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 12)<br>n (%) | AMG 334<br>1mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>7mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>21mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>70mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg IV<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>210mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>(N = 48)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.2) |
| 挫傷 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 転倒 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 熱傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 好酸球増加症 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 耳および迷路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.1) |
| 耳出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.1) |
| 耳痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.1) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 心電図PR延長 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |



Coded using MedDRA version 15.0
Database Lock Date: [redacted]20[redacted].
The safety analysis set will consist of all subjects who receive Investigational Product.

Source: Table 14-6.2.1

[redacted]

表 51　治験薬と関連がある有害事象（Part 1：健康被験者）（安全性解析対象集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 12)<br>n (%) | AMG 334<br>1mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>7mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>21mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>70mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg IV<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>210mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>(N = 48)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment related adverse events | 4 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 12 (25.0) |
| 神経系障害 | 3 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 4 (66.7) | 9 (18.8) |
| 頭痛 | 3 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 8 (16.7) |
| 浮動性めまい | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.1) |
| 感覚鈍麻 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.1) |
| 錯感覚 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (4.2) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 注射部位紅斑 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |



Coded using MedDRA version 15.0
Database Lock Date: [redacted]20[redacted].
The safety analysis set will consist of all subjects who receive Investigational Product.

[redacted]

表 51　治験薬と関連がある有害事象（Part 1：健康被験者）（安全性解析対象集団）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 12)<br>n (%) | AMG 334<br>1mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>7mg SC<br>(N = 3)<br>n (%) | AMG 334<br>21mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>70mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg IV<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>210mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>(N = 48)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 悪心 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 心電図PR延長 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 筋力低下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 全身性そう痒症 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |



Coded using MedDRA version 15.0
Database Lock Date: [redacted]20[redacted].
The safety analysis set will consist of all subjects who receive Investigational Product.

Source: Table 14-6.4.1

[redacted]

表 52　発現したすべての有害事象（Part 2：片頭痛患者）（安全性解析対象集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>(N = 12)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment emergent adverse events | 5 (83.3) | 6 (100) | 11 (91.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (66.7) | 3 (50.0) | 7 (58.3) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 6 (50.0) |
| 胃腸炎 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 上気道感染 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 胃腸障害 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 4 (33.3) |
| 下痢 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (16.7) |
| 腹痛 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| アフタ性口内炎 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 口内乾燥 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 消化不良 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 悪心 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 嘔吐 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 4 (33.3) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 3 (25.0) |
| 無力症 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 注射部位出血 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 発熱 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 4 (33.3) |
| 鼻出血 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (16.7) |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 咽頭紅斑 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 咽頭浮腫 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 腎および尿路障害 | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 3 (25.0) |
| 白血球尿 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (16.7) |
| 膿尿 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (16.7) |
| 排尿困難 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 血尿 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |



Coded using MedDRA version 15.0
Database Lock Date: [redacted] 20[redacted].
The safety analysis set will consist of all subjects who receive Investigational Product.

[redacted]

表 52　発現したすべての有害事象（Part 2：片頭痛患者）（安全性解析対象集団）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 6)<br>n (%) | AMG 334<br>140mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>(N = 12)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (16.7) |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 転倒 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 四肢損傷 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (16.7) |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (16.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (16.7) |
| 斑状出血 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 顔面腫脹 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 好中球減少症 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 乳房嚢胞 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 月経困難症 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |



Coded using MedDRA version 15.0
Database Lock Date: [redacted] 20[redacted].
The safety analysis set will consist of all subjects who receive Investigational Product.

Source: Table 14-6.2.2

[redacted]

# 6. 20101268試験（評価資料）

## 6.1 概要

**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反復投与試験

**治験責任医師及び治験実施施設：**本治験はベルギー国内の1施設で実施された [redacted]

**公表文献：**なし

**治験期間：**2012年11月14日（最初の被験者の組入れ日）～2014年7月10日（最後の被験者の試験完了日）

**開発相：**Ib

**目的：**

**主要目的**：

- 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。

**副次目的**：

- 健康被験者及び片頭痛患者を対象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。
- 特定の健康被験者（Cohort A1、A2及びA3）及び片頭痛患者を対象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。

**探索的目的：**

- 片頭痛患者の唾液中及び血清中CGRP値の変化を評価する。
- 健康被験者及び片頭痛患者における薬物動態、薬力学及び安全性の評価項目との関連性を明らかにする。
- 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。
- 健康被験者及び片頭痛患者における24時間自由行動下血圧測定での血圧の変化を評価する。
- 骨代謝バイオマーカーであるP1NP及びsCTXに対するエレヌマブの効果を評価する。

## 6.2 方法

本治験の評価スケジュールを表 53に示す。

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。

Part A：健康被験者32例を4つのCohort（A1、A2、A3及びA4）に無作為化

Part B：片頭痛患者16例を2つのCohort（B1及びB2）に無作為化

Cohortあたり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以下に示した。

| 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 | 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

Source: Protocol Table 3 and Protocol Section 3 (Section 16.1.1 of this report)

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、治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。

**予定症例数：**48例（健康被験者32例、片頭痛患者16例）

**診断及び主な適格性基準：**

本治験では、18～55歳、BMI18.0～32.0 kg/m$^2$の男女を組み入れた。選択・除外基準に合致した健康被験者をPart Aに、片頭痛患者（片頭痛発症が50歳以前、前兆の有無を問わず組入れ前6カ月以内に片頭痛を発症、組入れ前3カ月以内及びスクリーニング期間中に月3回の片頭痛発作あり）をPart Bに、それぞれ含めた。

**被験薬、用法・用量、製造ロット番号：**

エレヌマブ21、70及び140 mgあるいはマッチングプラセボを3回（Day 1、29及び57）皮下投与した。また、Cohort A4には280 mgを1回（Day 1）及び210 mgを2回（Day 29及び57）皮下投与した。

**投与期間：**57日間

**試験の評価項目：**

主要評価項目：

- 有害事象
- バイタルサイン、心電図、身体所見、臨床検査値、神経学的評価の変化
- C-SSRSによる自殺念慮と自殺行動の重症度の評価
- 抗エレヌマブ抗体

副次評価項目：

- 血清中エレヌマブの薬物動態パラメータ（初回及び最終投与後の$C_{max}$、$t_{max}$及び$AUC_{0\text{-}28days}$、最終投与後の$AUC_{0\text{-}t}$）
- カプサイシン誘発前0分と誘発後30分の血流量の比

探索的評価項目：

- 片頭痛患者におけるエレヌマブ投与時の唾液中及び血清中CGRP濃度
- 骨代謝バイオマーカーP1NP及びsCTX
- 4時間以上継続した、又は被験者の通常の頭痛薬で治療した中等度若しくは重度の頭痛の4週間あたりの日数
- Day 8～Day 9、Day 36～Day 37及びDay 64～Day 65におけるそれぞれ午前9時（±1時間）から翌日午前9時（±1時間）までの平均24時間血圧

- Day 8～Day 9、Day 36～Day 37及びDay 64～Day 65における、それぞれ午後10時から翌日午前6時までの平均夜間血圧

**統計手法：**

特定の人口統計学的特性、安全性、薬物動態及び薬力学データについて記述統計量を算出した。連続的な測定値の記述統計量は、平均値、中央値、SD及び範囲で要約し、カテゴリカルデータは頻度及び割合を用いて要約した。プラセボを投与された健康被験者のデータは健康被験者の全Cohortで併合し、プラセボを投与された片頭痛患者のデータは片頭痛患者の全Cohortで併合して示した。解析は健康被験者及び片頭痛患者別に実施した。年齢、人種、性別、身長及び体重の記述統計量は、治験薬を投与したすべての被験者について要約した。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値は測定時間及びベースラインからの変化量をCohortごとに示した。有害事象の重症度はCTCAE 4.0版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 17.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 17.0で翻訳した。

血清中エレヌマブ濃度はバリデートされた分析法を用いて測定した。各薬物動態パラメータは用量ごとに要約統計量を算出した。$C_{max}$、$t_{max}$、$AUC_{0\text{-}28days}$及び$AUC_{0\text{-}t}$はノンコンパートメントモデルを用いて算出した。

カプサイシン誘発による血流量値については、カプサイシン誘発前の血流量に対するカプサイシン誘発後30分の血流量の比は、反復測定共分散解析を用いて算出した。最小二乗平均、プラセボからの差、プラセボからの差の95%CI及び帰無仮説に対するP値について投与群別にカプサイシン投与日ごとに示した。

実施した統計解析の詳細は、統計解析計画書10章に示した。

## 6.3 結果

健康被験者及び片頭痛患者の結果はそれぞれPart A及びPart Bに示した。

**被験者の内訳：**

本治験では組入れされた48例のうち、健康被験者32例をPart Aに、片頭痛患者16例をPart Bにそれぞれ無作為に割り付けた。

健康被験者（Part A）（表 54）：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）全例に少なくとも1回治験薬（エレヌマブ又はプラセボ）が投与され、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。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。

片頭痛患者（Part B）（表 55）：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）全例に治験薬（エレヌマブ又はプラセボ）が投与され、全例が治験を完了した。

**人口統計学的特性**（表 56、表 57）：

性別：

健康被験者（Part A）：エレヌマブ投与群では24例中21例（87.5%）が男性で3例（12.5%）が女性であった。プラセボ投与群では8例全例（100%）が男性であった。

片頭痛患者（Part B）：エレヌマブ投与群では12例中9例（75.0%）が女性で3例（25.0%）が男性であった。プラセボ投与群では4例中3例（75.0%）が女性で1例（25.0%）が男性であった。

年齢：

健康被験者（Part A）：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。

片頭痛患者（Part B）：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。

人種及び民族：

本治験に組み入れられた全被験者（Part A及びBいずれも）は白人かつヒスパニック系又はラテン系以外であった。

**有効性の結果：**

本治験では、有効性の主要評価項目及び副次評価項目は設定しなかった。

**その他の評価項目：**

C-SSRS：

C-SSRSデータに基づく個別の被験者データの検討では、治験薬と関連した自殺念慮、その強さ、自殺行動又は自殺企図は示唆されなかった。エレヌマブ140 mg投与の片頭痛患者1例がうつ病（CTCAEグレード2）及び自殺念慮（CTCAEグレード4）の重篤な有害事象を発現したが、いずれも治験担当医師により投与との関連はないと判断された。

**神経学的評価：**

試験終了時、エレヌマブ70 mg投与の健康被験者1例に筋力の異常が見られた。当該被験者は少関節炎による関節痛及び関節硬直のため、手を使わないで座位から立ち上がることができなかった。当該被験者は多発性関節炎の重篤な有害事象として報告された。本事象は、治験担当医師により治験薬と関連があると判断された。プラセボ投与群の健康被験者及び片頭痛患者（エレヌマブ投与群及びプラセボ投与群の両群）では、神経学的検査において異常所見は見られなかった。

**薬力学の結果**：

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及び片頭痛患者において、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。健康被験者及び片頭痛患者間では、エレヌマブの21 mg又は140 mgいずれの投与量においても、カプサイシン誘発DBF増加に対する抑制効果に有意な差は認められなかった。

健康被験者（Part A）：Day 8におけるDBF（カプサイシン誘発後／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）及び95%CI（P値）は、エレヌマブの21、70及び140 mg投与でそれぞれ-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、プラセボに対してエレヌマブのカプサイシン誘発DBF増加に対する抑制率は、エレヌマブの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。以降すべての評価時点（Day 113［21 mg］、Day 169［70及び140 mg］及びDay 197［140 mg］）では、プラセボに対してエレヌマブ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。

片頭痛患者（Part B）：Day 8におけるDBF（カプサイシン誘発後／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）及び95%CI（P値）は、エレヌマブの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、プラセボに対してエレヌマブのカプサイシン誘発DBF増加に対する抑制率は、エレヌマブの21及び140 mg投与でそれぞれ86.58%及び94.78%であり、用量依存性はなかった。Day 57及び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。以降すべての評価時点（Day 113［21 mg］及びDay 197［140 mg］）において、プラセボに対してエレヌマブ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。

**薬物動態の結果**（図 9、表 58、表 59）：

Day 1のエレヌマブ初回皮下投与後の曝露量（$C_{max}$及びAUCの平均値）は、それぞれ21～280 mg（健康被験者）及び21～140 mg（片頭痛患者）の用量範囲で、おおむね用量に比例した増加が認められた。健康被験者において用量が13.3倍（21から280 mg）の増加に対し、初回皮下投与後の$C_{max}$及び$AUC_{0\text{-}28days}$（$AUC_{tau}$）の平均値は、それぞれ2.15から24.9 µg/mL（11.6倍）及び34.7から486 day·µg/mL（14倍）の増加を示した。片頭痛患者において用量が6.7倍（21から140 mg）の増加に対し、初回皮下投与後の$C_{max}$及び$AUC_{0\text{-}28days}$（$AUC_{tau}$）の平均値は、それぞれ1.76から11.0 µg/mL（6.3倍）及び28.7から244 day·µg/mL（8.5倍）の増加を示した。健康被験者に3回皮下投与後の$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}28days}$（$AUC_{tau}$）及び$AUC_{last}$の平均値は、用量が6.7倍（21から140 mg）の増加に対し、それぞれ2.6から23.7 µg/mL（9.1倍）、49.5から476 day·µg/mL（9.6倍）及び59.3から848 day·µg/mL（14倍）の増加を示した。片頭痛患者に3回皮下投与後の$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}28days}$（$AUC_{tau}$）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2.00から18.4 µg/mL（9.2倍）、37.9から417 day·µg/mL（11倍）及び45.0から773 day·µg/mL（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倍及び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投与（以下同順）での累積係数は、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。

**抗エレヌマブ抗体：**

評価された48例（健康被験者32例及び片頭痛患者16例）のうち、36例にエレヌマブが、12例にプラセボがそれぞれ投与された。エレヌマブ投与後、試験終了時において、36例中5例（13.8%）に抗エレヌマブ抗体が発現した（エレヌマブ投与群ではそれぞれのCohortで試験終了日は異なっていた）。抗エレヌマブ抗体が発現した5例すべてがエレヌマブ投与群の健康被験者であった。

抗エレヌマブ抗体を発現したうちの1例（21 mg投与群、2.8%）は、試験終了時（Day 85）に中和抗体も発現した。ベースライン時に抗エレヌマブ抗体陽性の被験者はいなかった。

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。

**骨代謝バイオマーカー：**

プラセボ投与と比較しエレヌマブ140 mg投与によりP1NPの有意な増加が認められた（健康被験者［Day 29］P=0.045、片頭痛患者［Day 15］P=0.014）。他の評価時点でエレヌマブ投与群とプラセボ

投与群との間でP1NP濃度に有意な差は見られなかった。sCTX濃度のベースラインからの変動においても、エレヌマブ投与とプラセボ投与との間で有意な差は見られなかった。

**安全性の結果：**

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）に治験薬を1回以上投与し、安全性解析対象集団とした。

健康被験者（Part A）：

全体で27例に有害事象が発現した：エレヌマブの21、70及び140 mg投与でそれぞれ6例（100.0%）、（280 mg × 1 + 210 mg × 2）投与で4例（66.7%）、プラセボ投与群で5例（62.5%）に発現した（表 60）。

治験薬と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投与群で6例中2例（33.3%）及び140 mg投与群で6例中3例（50.0%）に発現した。プラセボ投与群では治験薬と関連があると判断された有害事象は発現しなかった（表 61）。

SOCでの主な有害事象（エレヌマブ投与群で25%以上発現）は、感染症および寄生虫症（エレヌマブ投与群24例中11例［45.8%］、プラセボ投与群8例中2例［25.0%］）、神経系障害（エレヌマブ投与群24例中9例［37.5%］、プラセボ投与群8例中1例［12.5%］）、胃腸障害（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2例［25.0%］）及び筋骨格系および結合組織障害（エレヌマブ投与群24例中6例［25.0%］、プラセボ投与群8例中1例［12.5%］）であった（表 62）。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。

多発性関節炎（CTCAEグレード2）がエレヌマブ70 mg投与群で1例（16.7%）に発現し、2回目の投与後に治験薬の投与を中止した。本事象はDay 36にCTCAEグレード2と報告され、Day 48にはグレード3に悪化した。本事象はDay 146でCTCAEグレード2に回復し、試験終了まで持続した。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に分類され、治験担当医師により治験薬と関連があると判断された（叙述：付録1　1.2項）。当該被験者では抗エレヌマブ結合抗体は発現しなかった。

片頭痛患者（Part B）：

全体で16例全例に有害事象が発現した：エレヌマブの21及び140 mg投与群で各6例（100.0%）、プラセボ投与群で4例（100.0%）であった（表 63）。

治験薬と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投与群に1例（16.7%）及びプラセボ投与群に1例（25.0%）発現した（表 64）。

SOCでの主な有害事象（エレヌマブ投与群で40%以上発現）は、感染症および寄生虫症（エレヌマブ投与群12例中8例［66.7%］、プラセボ投与群4例中2例［50.0%］）、腎および尿路障害（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2例［50.0%］）、及び一般・全身障害および投与部位の状態（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2例［50.0%］）であった（表 65）。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。

重篤な有害事象がエレヌマブ140 mg投与群に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治験薬と関連はないと判断された（叙述：付録1　1.2項）。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。本治験中、死亡に至った有害事象はなかった。

また、投与中止に至った有害事象も発現しなかった。

**注目すべき有害事象：**

好中球減少症、虚血性脳血管事象、虚血性心疾患及び末梢動脈疾患を注目すべき有害事象とした。エレヌマブ投与群では、好中球減少症（健康被験者1例［4.2%］、片頭痛患者1例［8.3%］）及び末梢動脈疾患（健康被験者1例［4.2%］、片頭痛患者1例［8.3%］）が注目すべき有害事象として報告された。プラセボ投与群では、末梢動脈疾患（片頭痛患者1例［25.0%］）が注目すべき有害事象として報告された。虚血性脳血管事象及び虚血性心疾患の発現はなかった。

好中球減少症：

健康被験者（Part A）：エレヌマブ280 mg × 1 + 210 mg × 2を投与した1例（16.7%）にCTCAEグレード2の好中球数減少が報告された。

片頭痛患者（Part B）：エレヌマブ21 mgを投与した1例（16.7%）にCTCAEグレード3の好中球減少症が報告された。

これらの事象は治験担当医師により治験薬と関連はないと判断され、試験終了時には回復した。プラセボ投与群での好中球減少症の報告はなかった。

末梢動脈疾患：

健康被験者（Part A）：エレヌマブ21 mgを投与した1例（16.7%）にCTCAEグレード1の感覚鈍麻が報告された。本事象は治験担当医師により治験薬と関連はないと判断され、試験終了時には回復した。プラセボ投与群での末梢動脈疾患の報告はなかった。

片頭痛患者（Part B）：エレヌマブ140 mgを投与した1例（16.7%）及びプラセボ投与群に1例（25.0%）にCTCAEグレード1の錯感覚が報告された。これらの事象は治験担当医師により治験薬と関連があると判断され、試験終了時まで継続した。

**臨床検査：**

健康被験者のエレヌマブ投与群において、ベースライン時グレード0からグレード1又はグレード2に悪化した好中球数減少がいずれも24例中5例（20.8%）に報告された。健康被験者のプラセボ投与群では、ベースライン時グレード0からグレード1に悪化した好中球数減少は8例中2例（25.0%）に報告された。

片頭痛患者のエレヌマブ投与群において、ベースライン時グレード0からグレード1、2又は3に悪化した好中球数減少が、それぞれ12例中2例（16.7%）、12例中1例（8.3%）及び12例中1例（8.3%）に報告された。片頭痛患者のプラセボ投与群では、好中球数のグレード変化は見られなかった。

エレヌマブ21 mgを投与した片頭痛患者1例（16.7%）に、好中球減少症（最大CTCAEグレード3）が発現した。

その他の被験者すべてにおいて、血液学的検査及び血液生化学検査の検査値に臨床的に意味のある変動は見られなかった。

**バイタルサイン：**

心拍数、体温及び呼吸を含むバイタルサインの臨床的に関連のあるベースラインからの変化は認められなかった。

**24時間及び夜間の自由行動下での平均血圧：**

健康被験者のエレヌマブ投与群及びプラセボ投与群において、24時間血圧及び夜間血圧の最小二乗平均に統計学的に有意な差はなかった。片頭痛患者では、プラセボ投与と比較しエレヌマブ21 mg投与において、Day 36の24時間収縮期血圧及び夜間収縮期血圧の最小二乗平均で統計学的に有意な上昇（P=0.033及びP=0.037）が認められた。この現象はエレヌマブ140 mgを投与した片頭痛患者では見られなかった。また、24時間拡張期血圧及び夜間拡張期血圧の最小二乗平均では、プラセボ投与群とすべてのエレヌマブ投与群の比較において統計学的に有意な差はなかった。

**心電図評価：**

エレヌマブ投与後、QTc[F]が> 500 msec又はベースラインからのQTc(F)の変動 > 60 msecであった被験者はいなかった。エレヌマブ濃度の増加に伴う臨床的に意味のあるQTc(F)の延長は認められなかった。試験終了時、プラセボ投与群とエレヌマブ投与群の比較において、QTc、PR、QTc(F)及びQTc[B]に有意な差はなかった。

## 6.4 結論

- 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。治験薬と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）24例中5例及び片頭痛患者（Part B）12例中1例に発現した。治験担当医師により治験薬と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に分類された。当該被験者では抗エレヌマブ抗体は発現しなかった。
- 試験終了時において、5例が抗エレヌマブ抗体を発現し、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。
- 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複数回皮下投与後の蓄積は、FIH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用量依存的な増加は見られなかった。
- 血清中エレヌマブ濃度と収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数との間には関連性はなかった。
- 健康被験者及び片頭痛患者において、エレヌマブ投与群とプラセボ投与群との間で、骨代謝バイオマーカーP1NP濃度及びsCTX濃度のベースラインからの変動に臨床的に有意な差は見られなかった。

# 表 53　評価スケジュール（20101268試験）

**Schedule of Assessments for Cohorts A2 (21 mg SC) & B1 (21 mg SC)**

| Activity | Screening | | | Treatment Period | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Follow Up Period | | | | | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Week | | | | 1 | | | | | | | | | 2 | | 3 | 4 | 5 | | | 6 | 7 | 9 | | | | | | | | 10 | 11 | 13 | 15 | 17 |
| Study Day | (-28 to -2) Part A (-35 to -2) Part B | -2 | -1 | 1 | | | | | | 4 | 5 | 8 | 9 | 12 | 15 | 22 | 29 | | | 36 | 37 | 43 | 57 | | | | | | | 64 | 65 | 71 | 85 | 99 | 113 |
| Time (in hours)[a] | | | | Predose | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | | | | | | | | Predose | 0 | 1 | | | Predose | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| In-house Residency | | | X | ← | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | X | ← | | | | | X | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body Weight | X | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (BP, HR, RR, TEMP) | X | | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | | X | | | X | X | | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X |
| Capsaicin Adm/DBF Measure | X | | X | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | X[e] | | | | | | | | | X | | X[h] |
| Migraine Assessment (Part B only)[f] | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | X | | X |
| Physical Examination | X | | X | | | | | | | X | | X | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | X | X | X |
| Neurological Examination | | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | | X |
| 12-lead ECG Triplicate Measurement[b] | X | | X | X[c] | | | | | X | X | | X | | | X | X | X | | | | | | X | | | | X | | X | | | X | X | X | X |
| 24-Hour Continous BP Monitoring[g] | X | X | X | | | | | | | | | X | X | | | | | | | X | X | | | | | | | | | X | X | | X | X | X | X |
| Creatinine Clearance | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinical Chemistry | X[d] | | X[d] | | | | | | | X | | X | | | X | | X | | | | | | X | | | | | | | X | | X | X | X | X |
| Clinical Hematology | X | | X | | | | | | | X | | X | | | X | | X | | | | | | X | | | | | | | X | | X | X | X | X |
| Urinalysis | X | | X | | | | | | | X | | X | | | X | | X | | | | | | X | | | | | | | X | | X | X | X | X |
| Drug, Alcohol & Cotinine Screen | X | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | | X |
| HIV, Hep C Ab, Hbs Ag | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Follicle Stimulating Hormone | X[e] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum Pregnancy Test | X[e] | | X[e] | | | | | | | | | | | | | | X[e] | | | | | | X[e] | | | | | | | | | | | | X[e] |
| Study Drug Administration | | | | | X | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | |
| Antibody Sample Collection | | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | X | | | | X |
| AMG 334 Serum PK Collection | | | | X | | | | | | X | X | X | X | | X | X | X | X | | X | | | X[i] | | | | | | X | X | | X | X | X | X[i] |
| Saliva/Serum Collection for CGRP (Part B only) | | | X | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X |
| Blood collection for sCTX and P1NP[j] | | | | X | | | | | | | | X | | | X | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | | X |
| Pharmacogenetic (optional) | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adverse Event Recording | X | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | → |
| Concomitant Medications | X | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | → |
| Columbia-Suicide Severity Rating Scale | X | | X | | | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | X | X | X | X | | | | | | X | X | X | X | X | X |

a: Time in hours is relative to AMG 334 administration

b: With the exception of screening and day -1, all ECGs must be done in triplicate (approximately 30 seconds apart)

c: Day 1 predose triplicate ECGs (approximately 30 seconds apart) will be done at 90, 60, and 30 minutes prior to dosing

d: 10 hour fasting is required at screening and day -1 visits

e: Females only

f: Migraine diaries supplied after consent & collected on day -1

g: Outpatient 24-hour continuous BP monitoring begins at 9 am (± 1 hour) on a day during screening and days -2, 8, 36, and 64 and continues until 9 am (± 1 hour) the following morning.

h: Capsaicin administration and DBF measure can be done −1 to 3 days prior to day 57 & EOS visits

i: PK collection can be done −1 to 3 days prior to day 57 & EOS visits and must coincide with the DBF measure

j: Fasting blood samples will be collected before noon and at the time points indicated above for cohort B1 only. Fasting stage is defined as overnight fasting. If overnight fasting is not feasible, a minimum 8 hour fast is required.

Note: Some subjects (ie, in cohorts A1 and A2) may not have a baseline C-SSRS and will have C-SSRS completed when amendment 2 is in effect at the clinical site.
Adverse events recorded prior to administration of the investigational product should only be the SAEs.

# 表 53　評価スケジュール（20101268試験）（続き）

**Schedule of Assessments for Cohorts A1 (70 mg SC)[i], A3 (140 mg SC)[j], & B2 (140 mg SC)[j]**

| Activity | Screening | | | Treatment Period | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Follow Up Period | | | | | | EOS | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Week | | | | 1 | | | | | | | 2 | | 3 | 4 | 5 | | | | 6 | 7 | 9 | | | | | | | 10 | 11 | 13 | 15 | 17 | 19 | i | j |
| Study Day | (-28 to -2) Part A (-35 to -2) Part B | -2 | -1 | 1 | | | | | | 4 | 5 | 8 | 9 | 12 | 15 | 22 | 29 | | | 36 | 37 | 43 | 57 | | | | | | 64 | 65 | 71 | 85 | 99 | 113 | 127 | 160 | 197 |
| Time (in hours)[a] | | | | Predose | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | | | | | | | Predose | 0 | 1 | | | | Predose | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| In-house Residency | | | X | ← | | | | | → | X | | | | | | | | | | | | | X | ← | | | | → | X | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body Weight | X | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | X | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (BP, HR, RR, TEMP) | X | | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | | X | | | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Capsaicin Adm/DBF Measure | X | | X | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | X[h] | | | | | | | X | | | | X[k] | X[k] |
| Migraine Assessment (Part B only)[f] | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | | X | | X | | X | X |
| Physical Exam | X | | X | | | | | | | X | | X | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | X | X | X | | X | X |
| Neurological Exam | | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | X | X |
| 12-lead ECG Triplicate Measurement[b] | X | | X | X[c] | | | | | X | X | | X | | | X | X | X | | | | | | X | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 24-Hour Continous BP Monitoring[g] | X | X | X | | | | | | | | | X | X | | | | | | | X | X | | | | | | | | X | X | | | | | | |
| Creatinine Clearance | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinical Chemistry | X[d] | | X[d] | | | | | | | X | | X | | | X | | X | | | | | | X | | | | | | X | X | X | | | X | X |
| Clinical Hematology | X | | X | | | | | | | X | | X | | | X | | X | | | | | | X | | | | | | X | X | X | | | X | X |
| Urinalysis | X | | X | | | | | | | X | | X | | | X | | X | | | | | | X | | | | | | X | X | X | | | X | X |
| Drug, Alcohol & Cotinine Screen | X | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | X | X |
| HIV, Hep C Ab, Hbs Ag | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Follicle Stimulating Hormone[e] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum Pregnancy Test[e] | X | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | X | X |
| Study Drug Administration | | | | | X | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | |
| Antibody Sample Collection | | | X | | | | | | | | | X | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | X | | | | X | X |
| AMG 334 Serum PK Collection | | | | X | | | | | | X | X | X | | X | X | X | X | | | X | | | X[k] | | | | | | X | X | X | X | X | X[c] | X[l] |
| Saliva/Serum Collection for CGRP (Part B only) | | | X | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X |
| Blood collection for sCTX and P1NP[k] | | | | X | | | | | | | | X | | | X | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | X | X |
| Pharmacogenetic (optional) | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adverse Event Recording | X | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Concomitant Medications | X | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Columbia-Suicide Severity Rating Scale | X | | X | | | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | X | X | X | X | | | | | | X | X | X | X | X | X | X |

a: Time in hours are relative to AMG 334 administration

b: With the exception of screening and day -1, all ECGs must be done in triplicate (approximately 30 seconds apart)

c: Day 1 predose triplicate ECGs (approximately 30 seconds apart) will be done at 90, 60, and 30 minutes prior to dosing

d: 10 hour fasting is required at screening and day -1 visits

e: Females only

f: Migraine diaries supplied after consent & collected on day -1

g: Outpatient 24-hour continuous BP monitoring begins at 9 am (± 1 hour) on a day during screening and days -2, 8, 36, and 64 and continues until 9 am (± 1 hour) the following morning.

h: Capsaicin administration and DBF measure can be done −1 to 3 days prior to day 57 & EOS visits

i: EOS visit for Cohort A1 (70 mg SC)

j: EOS visit for Cohorts A3 & B2 (140 mg SC)

k: PK collection can be done −1 to 3 days prior to day 57 & EOS visits and must coincide with the DBF measure

l: Fasting blood samples will be collected before noon and at the time points indicated above for cohorts A3 and B2 only. Fasting stage is defined as overnight fasting. If overnight fasting is not feasible, a minimum 8 hour fast is required.

Note: Some subjects (ie, in cohorts A1 and A2) may not have a baseline C-SSRS and will have C-SSRS completed when amendment 2 is in effect at the clinical site.
Adverse events recorded prior to administration of the investigational product should only be the SAEs.

## 表 53　評価スケジュール（20101268試験）（続き）

**Schedule of Assessments for Cohort A4 (280 mg x 1 + 210 mg x 2, SC)**

| Activity | Screening | | | Treatment Period | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Follow Up Period | | | | | | | | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Week | | | | 1 | | | | | | | | | 2 | | 3 | 4 | 5 | | | 6 | 7 | 9 | | | | | | | 10 | 11 | 13 | 15 | 17 | 19 | 29 | 33 |
| Study Day | -28 to -2 | -2 | -1 | 1 | | | | | | 4 | 5 | 8 | 9 | 12 | 15 | 22 | 29 | | | 36 | 37 | 43 | 57 | | | | | | 64 | 65 | 71 | 85 | 99 | 113 | 127 | 197 | 225 |
| Time (in hours)[a] | | | | Predose | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | | | | | | | | Predose | 0 | 1 | | | | Predose | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| In-house Residency | | | X | ← | | | | | → | X | | | | | | | | | | | | | X | ← | | | | → | X | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body Weight | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | X | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (BP, HR, RR, Temp) | X | | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | | X | | | X | X | | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| Physical Exam | X | | X | | | | | | | X | | | X | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | X | X |
| Neurological Exam | | | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | | X | X |
| 12-lead ECG Triplicate Measurement[b] | X | | X | X[c] | | | | | X | X | | | X | | | X | X | X | | | | | | X | | | | X | | | X | X | X | X | X | X |
| 24-Hour Continuous BP Monitoring[f] | X | X | ↔ X | | | | | | | | | | X | ↔ | ↔ X | | | | | X | ↔ | ↔ | | | | | | | | | X | ↔ | ↔ | | | | |
| Creatinine Clearance | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinical Chemistry | X[d] | | X[d] | | | | | | | X | | | X | | | X | | X | | | X | | | X | | | | | | | X | | X | X | X | X | X | X |
| Clinical Hematology | X | | X | | | | | | | X | | | X | | | X | | X | | | X | | | X | | | | | | | X | | X | X | X | X | X | X |
| Urinalysis | X | | X | | | | | | | X | | | X | | | X | | X | | | X | | | X | | | | | | | X | | X | X | X | X | X | X |
| Drug, Alcohol & Cotinine Screen | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | X | X |
| HIV, Hep C Ab, Hbs Ag | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Follicle Stimulating Hormone[e] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum Pregnancy Test[e] | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | X | X |
| Study Drug Administration | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | | | | | |
| Antibody Sample Collection | | | X | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | | | | | | | X | | | | X | X |
| AMG 334 Serum PK Collection | | | | X | | | | | | X | X | X | | X | X | X | X | | | X | | | X[g] | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X[g] | X[g] |
| Blood collection for sCTX and P1NP[h] | | | | X | | | | | | | | X | | | X | | X | | | | | | X | | | | | | | X | | | | | X | X |
| Pharmacogenetic (optional) | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adverse Event Recording | X | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Concomitant Medications | X | X | X | X | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Columbia-Suicide Severity Rating Scale | X | | X | | | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | X | X | X | X | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X |

a: Time in hours are relative to AMG 334 administration

b: With the exception of screening and day -1, all ECGs must be done in triplicate (approximately 30 seconds apart)

c: Day 1 predose triplicate ECGs (approximately 30 seconds apart) will be done at 90, 60, and 30 minutes prior to dosing

d: 10 hour fasting is required at screening and day -1 visits

e: Females only

f: Outpatient 24-hour continuous BP monitoring begins at 9 am on a day during screening and days -2, 8, 36, and 64 and continues until 9 am the following morning

g: PK collection can be done −1 to 3 days prior to day 57 & Follow-up and EOS visits.

h: Fasting blood samples wil be collected before noon and at the time points indicated above. Fasting stage is defined as overnight fasting. If overnight is not feasible, a minimum 8 hour fast is required.

Note: Adverse events recorded prior to administration of the investigational product should only be the SAEs.

Source: Table 8-4

表 54　健康被験者の内訳及び中止の理由（全被験者）

| | Placebo (N = 8) n (%) | Cohort A2 AMG 334 21 mg SC (N = 6) n (%) | Cohort A1 AMG 334 70 mg SC (N = 6) n (%) | Cohort A3 AMG 334 140 mg SC (N = 6) n (%) | Cohort A4 AMG 334 280/210 mg SC (N = 6) n (%) | Total AMG 334 Subjects (N = 24) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Investigational product accounting | | | | | | |
| Subjects who never received investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects who received investigational product | 8 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 24 (100.0) |
| Subjects who completed investigational product | 8 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 23 (95.8) |
| Subjects who discontinued investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| Ineligibility determined | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Protocol violation | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Non-compliance | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Adverse event | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| Consent Withdrawn | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Disease progression | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Administrative Decision | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Death | 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) |
| Unknown | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



Number of subjects screened: 48
First subject enrolled: 14NOV2012. Last subject completed study: 10JUL2014

[redacted]

表 54　健康被験者の内訳及び中止の理由（全被験者）（続き）

| | Placebo (N = 8) n (%) | Cohort A2 AMG 334 21 mg SC (N = 6) n (%) | Cohort A1 AMG 334 70 mg SC (N = 6) n (%) | Cohort A3 AMG 334 140 mg SC (N = 6) n (%) | Cohort A4 AMG 334 280/210 mg SC (N = 6) n (%) | Total AMG 334 Subjects (N = 24) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study completion accounting | | | | | | |
| Subjects who completed study | 8 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 24 (100.0) |
| Subjects who discontinued study | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Ineligibility determined | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Protocol violation | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Non-compliance | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Adverse event | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Consent WithdrawnSubject request | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Disease progression | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Administrative Decision | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Death | 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) |
| Unknown | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



Number of subjects screened: 48
First subject enrolled: 14NOV2012. Last subject completed study: 10JUL2014

Source: Table 14-1.1

[redacted]

表 55　片頭痛患者の内訳及び中止の理由（全被験者）

| | Placebo (N = 4) n (%) | Cohort B1 AMG 334 21 mg SC (N = 6) n (%) | Cohort B2 AMG 334 140 mg SC (N = 6) n (%) | Total AMG 334 Subjects (N = 12) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Investigational product accounting | | | | |
| Subjects who never received investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects who received investigational product | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 12 (100.0) |
| Subjects who completed investigational product | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 12 (100.0) |
| Subjects who discontinued investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Ineligibility determined | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Protocol violation | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Non-compliance | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Adverse event | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Consent Withdrawn | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Disease progression | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Administrative Decision | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Death | 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) |
| Unknown | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



Number of subjects screened: 48
First subject enrolled: 20FEB2013. Last subject completed study: 14JAN2014

[redacted]

表 55　片頭痛患者の内訳及び中止の理由（全被験者）（続き）

| | Placebo (N = 4) n (%) | Cohort B1 AMG 334 21 mg SC (N = 6) n (%) | Cohort B2 AMG 334 140 mg SC (N = 6) n (%) | Total AMG 334 Subjects (N = 12) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Study completion accounting | | | | |
| Subjects who completed study | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 12 (100.0) |
| Subjects who discontinued study | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Ineligibility determined | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Protocol violation | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Non-compliance | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Adverse event | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Consent WithdrawnSubject request | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Disease progression | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Administrative Decision | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Death | 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) |
| Unknown | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



Number of subjects screened: 48
First subject enrolled: 20FEB2013. Last subject completed study: 14JAN2014

Source: Table 14-1.2

[redacted]

表 56　人口統計学的特性（安全性解析対象集団ー健康被験者）

| | Placebo (N = 8) | Cohort A2 AMG 334 21 mg SC (N = 6) | Cohort A1 AMG 334 70 mg SC (N = 6) | Cohort A3 AMG 334 140 mg SC (N = 6) | Cohort A4 AMG 334 280/210 mg SC (N = 6) | Total AMG 334 Subjects (N = 24) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex – n (%) | | | | | | |
| Male | 8 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 6 (100.0) | 4 (66.7) | 21 (87.5) |
| Female | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 3 (12.5) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | | |
| Not Hispanic/Latino | 8 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 24 (100.0) |
| Race - n (%) | | | | | | |
| White | 8 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 24 (100.0) |
| Age (years) | | | | | | |
| n | 8 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Mean | 32.1 | 26.3 | 33.3 | 29.8 | 39.0 | 32.1 |
| SD | 13.0 | 5.7 | 14.1 | 8.6 | 13.8 | 11.4 |
| Median | 25.0 | 27.5 | 27.5 | 28.0 | 37.5 | 30.0 |
| Q1, Q3 | 22.0, 46.5 | 22.0, 30.0 | 23.0, 49.0 | 24.0, 35.0 | 29.0, 54.0 | 23.5, 38.5 |
| Min, Max | 20, 50 | 18, 33 | 20, 53 | 20, 44 | 21, 55 | 18, 55 |



N=Number of subjects in the analysis set.

Source: Table 14-2.1.1

[redacted]

表 57　人口統計学的特性（安全性解析対象集団－片頭痛患者）

| | Placebo (N = 4) | Cohort B1 AMG 334 21 mg SC (N = 6) | Cohort B2 AMG 334 140 mg SC (N = 6) | Total AMG 334 Subjects (N = 12) |
|---|---|---|---|---|
| Sex – n (%) | | | | |
| Male | 1 (25.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 3 (25.0) |
| Female | 3 (75.0) | 4 (66.7) | 5 (83.3) | 9 (75.0) |
| Ethnicity - n (%) | | | | |
| Not Hispanic/Latino | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 12 (100.0) |
| Race - n (%) | | | | |
| White | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 12 (100.0) |
| Age (years) | | | | |
| n | 4 | 6 | 6 | 12 |
| Mean | 37.0 | 31.7 | 31.3 | 31.5 |
| SD | 11.9 | 11.0 | 12.6 | 11.3 |
| Median | 39.0 | 31.0 | 26.5 | 26.5 |
| Q1, Q3 | 28.5, 45.5 | 22.0, 42.0 | 22.0, 45.0 | 22.0, 42.5 |
| Min, Max | 21, 49 | 21, 43 | 19, 49 | 19, 49 |

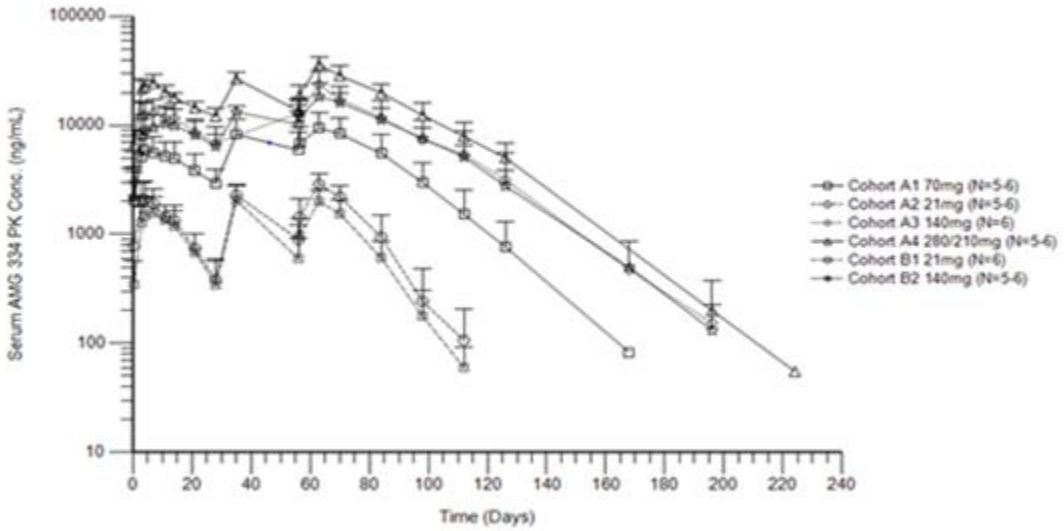
Page 1 of 1

N=Number of subjects in the analysis set.

Source: Table 14-2.1.2

[redacted]

図 9　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
血清中のエレヌマブ濃度－時間推移（平均+SD）
（薬物動態解析対象集団）




PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous; SD = standard deviation

[redacted]

Source: Figure 11-1

表 58　健康被験者にエレヌマブを単回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（Cohort A1、A2、A3及びA4）
（薬物動態解析対象集団）

| | After First Dose | | | After Third Dose | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 21 mg | | | | | | | | |
| Descriptive Statistics | $C_{max}$ (μg/mL) | $t_{max}$ (day) | $AUC_{tau}$ (day•μg/mL) | $C_{max}$ (μg/mL) | $t_{max}$ (day) | $AUC_{tau}$ (day•μg/mL) | $AUC_{last}$ (day•μg/mL) | AR |
| N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Mean | 2.15 | NR | 34.7 | 2.60 | NR | 49.5 | 59.3 | 1.42 |
| SD | 0.914 | NR | 13.1 | 0.952 | NR | 20.1 | 27.8 | 0.234 |
| Min | 1.02 | 3.0 | 17.8 | 1.16 | 5.9 | 20.8 | 23.0 | 1.17 |
| Median | 2.06 | 4.0 | 35.1 | 2.66 | 6.9 | 52.9 | 60.3 | 1.37 |
| Max | 3.39 | 6.9 | 52.3 | 3.64 | 7.9 | 74.1 | 97.8 | 1.78 |
| CV% | 42.5 | NR | 37.8 | 36.7 | NR | 40.7 | 46.9 | 16.5 |
| 70 mg | | | | | | | | |
| N | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Mean | 6.26 | NR | 124 | 9.63 | NR | 216 | 342 | 1.56 |
| SD | 2.55 | NR | 49.2 | 3.60 | NR | 82.7 | 144 | 0.282 |
| Min | 2.63 | 3.0 | 58.1 | 4.74 | 6.9 | 111 | 181 | 1.15 |
| Median | 6.96 | 4.0 | 135 | 10.1 | 7.9 | 250 | 417 | 1.55 |
| Max | 8.81 | 11 | 178 | 14.3 | 14 | 299 | 476 | 1.92 |
| CV% | 40.7 | NR | 39.7 | 37.4 | NR | 38.3 | 42.2 | 18.0 |
| 140 mg | | | | | | | | |
| N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Mean | 13.8 | NR | 281 | 23.7 | NR | 476 | 848 | 1.69 |
| SD | 4.00 | NR | 89.1 | 7.89 | NR | 161 | 376 | 0.118 |
| Min | 7.74 | 3.1 | 138 | 13.4 | 6.9 | 236 | 303 | 1.54 |
| Median | 15.4 | 5.9 | 309 | 24.5 | 6.9 | 539 | 962 | 1.68 |
| Max | 17.5 | 13 | 365 | 32.6 | 8.0 | 655 | 1290 | 1.85 |
| CV% | 29.1 | NR | 31.7 | 33.3 | NR | 33.8 | 44.4 | 7.0 |
| 280 mg (dose 1) + 210 mg (doses 2 and 3) | | | | | | | | |
| N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | NR |
| Mean | 24.9 | NR | 486 | 36.3 | NR | 760 | 1410 | NR |
| SD | 4.90 | NR | 57.8 | 6.18 | NR | 143 | 332 | NR |
| Min | 20.4 | 3.0 | 406 | 26.5 | 6.9 | 591 | 958 | NR |
| Median | 22.6 | 6.9 | 478 | 36.3 | 6.9 | 742 | 1430 | NR |
| Max | 32.7 | 6.9 | 559 | 43.5 | 8.0 | 946 | 1840 | NR |
| CV% | 19.7 | NR | 11.9 | 17.0 | NR | 18.8 | 23.5 | NR |

AR = accumulation ratio calculated as ($AUC_{tau,Dose3}$)/($AUC_{tau,Dose1}$); $AUC_{last}$ = area under curve from time zero to time of last quantifiable concentration; $AUC_{tau}$ = area under curve for the dosing interval (from time zero to 28 days postdose); $C_{max}$ = maximum observed drug concentration; CV% = coefficient of variation; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; NR = not reported; $t_{max}$ = time to reach $C_{max}$

Source: Table 11-1

[redacted]

表 59　片頭痛患者にエレヌマブを単回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（Cohort B1及びB2）
（薬物動態解析対象集団）

| | After First Dose | | | After Third Dose | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 21 mg | | | | | | | | |
| Descriptive Statistics | $C_{max}$ (μg/mL) | $t_{max}$ (day) | $AUC_{tau}$ (day•μg/mL) | $C_{max}$ (μg/mL) | $t_{max}$ (day) | $AUC_{tau}$ (day•μg/mL) | $AUC_{last}$ (day•μg/mL) | AR |
| N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Mean | 1.76 | NR | 28.7 | 2.00 | NR | 37.9 | 45.0 | 1.50 |
| SD | 0.741 | NR | 11.0 | 0.552 | NR | 12.5 | 15.7 | 0.737 |
| Min | 0.555 | 4.0 | 10.3 | 1.14 | 6.9 | 19.6 | 21.8 | 0.699 |
| Median | 1.85 | 6.9 | 31.5 | 2.12 | 6.9 | 38.6 | 45.7 | 1.36 |
| Max | 2.59 | 7.0 | 39.2 | 2.56 | 7.9 | 51.6 | 61.5 | 2.89 |
| CV% | 42.0 | NR | 38.4 | 27.6 | NR | 32.9 | 35.0 | 49.2 |
| 140 mg | | | | | | | | |
| N | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 |
| Mean | 11.0 | NR | 244 | 18.4 | NR | 417 | 773 | 1.78 |
| SD | 3.85 | NR | 86.2 | 5.98 | NR | 117 | 214 | 0.137 |
| Min | 7.63 | 4.0 | 166 | 11.9 | 6.9 | 287 | 592 | 1.61 |
| Median | 10.2 | 11 | 239 | 17.0 | 6.9 | 386 | 695 | 1.73 |
| Max | 18.2 | 13 | 384 | 29.2 | 7.0 | 617 | 1100 | 1.93 |
| CV% | 35.1 | NR | 35.3 | 32.6 | NR | 28.2 | 27.6 | 7.7 |

AR = accumulation ratio calculated as ($AUC_{tau,Dose3}$)/($AUC_{tau,Dose1}$); $AUC_{last}$ = area under curve from time zero to time of last quantifiable concentration; $AUC_{tau}$ = area under curve for the dosing interval (from time zero to 28 days postdose); $C_{max}$ = maximum observed drug concentration; CV% = coefficient of variation; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; NR = not reported; $t_{max}$ = time to reach $C_{max}$

Source: Table 11-2

[redacted]

表 60　有害事象の要約（安全性解析対象集団ー健康被験者）

| | Placebo (N = 8) | Cohort A2 AMG 334 21 mg SC (N = 6) | Cohort A1 AMG 334 70 mg SC (N = 6) | Cohort A3 AMG 334 140 mg SC (N = 6) | Cohort A4 AMG 334 280/210 mg SC (N = 6) | Total AMG 334 Subjects (N = 24) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| All treatment emergent adverse events - n (%) | 5 (62.5) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 4 (66.7) | 22 (91.7) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| Leading to discontinuation from study | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Treatment-related treatment emergent adverse events - n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 5 (20.8) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| Leading to discontinuation from study | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



[redacted]

Source: Table 14-6.1

表 61　治験薬と関連がある有害事象（安全性解析対象集団－健康被験者）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 8)<br>n (%) | Cohort A2<br>AMG 334<br>21 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort A1<br>AMG 334<br>70 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort A3<br>AMG 334<br>140 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort A4<br>AMG 334<br>280/210 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>AMG 334<br>Subjects<br>(N = 24)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment related adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 5 (20.8) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 5 (20.8) |
| 　頭痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 5 (20.8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 　関節痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 　多発性関節炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 　発疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |



Coded using MedDRA version 17.0

Source: Table 14-6.4

[redacted]

表 62　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団－健康被験者）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 8)<br>n (%) | Cohort A2<br>AMG 334<br>21 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort A1<br>AMG 334<br>70 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort A3<br>AMG 334<br>140 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort A4<br>AMG 334<br>280/210 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>AMG 334<br>Subjects<br>(N = 24)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment emergent adverse events | 5 (62.5) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 4 (66.7) | 22 (91.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (25.0) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 11 (45.8) |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 7 (29.2) |
| 上気道感染 | 1 (12.5) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 7 (29.2) |
| 胃腸炎 | 1 (12.5) | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 5 (20.8) |
| 歯肉炎 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| インフルエンザ | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 神経系障害 | 1 (12.5) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 9 (37.5) |
| 頭痛 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 7 (29.2) |
| 体位性めまい | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 感覚鈍麻 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (12.5) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 6 (25.0) |
| 側腹部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 筋肉痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 骨端症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 背部痛 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 頚部痛 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (8.3) |
| 多発性関節炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |



Coded using MedDRA version 17.0

[redacted]

表 62　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団ー健康被験者）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 8)<br>n (%) | Cohort A2<br>AMG 334<br>21 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort A1<br>AMG 334<br>70 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort A3<br>AMG 334<br>140 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort A4<br>AMG 334<br>280/210 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>AMG 334<br>Subjects<br>(N = 24)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 2 (25.0) | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 7 (29.2) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (12.5) |
| 腹部不快感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 腹痛 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 上腹部痛 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 消化不良 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 悪心 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (8.3) |
| 口の錯感覚 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (4.2) |
| 舌変色 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (25.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 5 (20.8) |
| インフルエンザ様疾患 | 2 (25.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (8.3) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (8.3) |
| 注射部位出血 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 倦怠感 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 5 (20.8) |
| 白血球尿 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 3 (12.5) |
| 血尿 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 4 (16.7) |



Coded using MedDRA version 17.0

[redacted]

表 62　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団ー健康被験者）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 8)<br>n (%) | Cohort A2<br>AMG 334<br>21 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort A1<br>AMG 334<br>70 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort A3<br>AMG 334<br>140 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort A4<br>AMG 334<br>280/210 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>AMG 334<br>Subjects<br>(N = 24)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (12.5) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (12.5) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (12.5) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (8.3) |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 好酸球増加症 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 歯牙破折 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (8.3) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (4.2) |
| 血中免疫グロブリンＥ増加 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 好中球数減少 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (4.2) |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (4.2) |
| 抑うつ気分 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (4.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 発疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |



Coded using MedDRA version 17.0

Source: Table 14-6.2

[redacted]

表 63　有害事象の要約（安全性解析対象集団ー片頭痛患者）

| | Placebo (N = 4) | Cohort B1 AMG 334 21 mg SC (N = 6) | Cohort B2 AMG 334 140 mg SC (N = 6) | Total AMG 334 Subjects (N = 12) |
|---|---|---|---|---|
| All treatment emergent adverse events - n (%) | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 12 (100.0) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation from study | 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) |
| Treatment-related treatment emergent adverse events - n (%) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation from study | 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) |

Page 1 of 1

N=Number of subjects in the analysis set.

Source: Table 14-6.8

[redacted]

表 64　治験薬と関連がある有害事象（安全性解析対象集団ー片頭痛患者）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo (N = 4) n (%) | Cohort B1 AMG 334 21 mg SC (N = 6) n (%) | Cohort B2 AMG 334 140 mg SC (N = 6) n (%) | Total AMG 334 Subjects (N = 12) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment realted adverse events | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 神経系障害 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 錯感覚 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |

Page 1 of 1

Coded using MedDRA version 17.0

Source: Table 14-6.11

[redacted]

表 65　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団－片頭痛患者）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 4)<br>n (%) | Cohort B1<br>AMG 334<br>21 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort B2<br>AMG 334<br>140 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>AMG 334<br>Subjects<br>(N = 12)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment emergent adverse events | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 12 (100.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (50.0) | 4 (66.7) | 4 (66.7) | 8 (66.7) |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 6 (50.0) |
| 上気道感染 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (16.7) |
| 胃腸炎 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 歯肉炎 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 喉頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 副鼻腔炎 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 気管支炎 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 2 (50.0) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 6 (50.0) |
| 白血球尿 | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 5 (41.7) |
| 血尿 | 2 (50.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 3 (25.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (50.0) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 5 (41.7) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (16.7) |
| 注射部位出血 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 注射部位疼痛 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 局所腫脹 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 倦怠感 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 発熱 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 1 (25.0) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 4 (33.3) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (16.7) |
| 上腹部痛 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 齲歯 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 消化不良 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 悪心 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 腹部膨満 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 4 (66.7) | 0 (0.0) | 4 (33.3) |
| 口腔咽頭痛 | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 3 (25.0) |
| 鼻出血 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (50.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 3 (25.0) |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 背部痛 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 筋骨格硬直 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 筋肉痛 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 頚部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 筋骨格痛 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



Coded using MedDRA version 17.0

[redacted]

表 65　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団－片頭痛患者）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 4)<br>n (%) | Cohort B1<br>AMG 334<br>21 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Cohort B2<br>AMG 334<br>140 mg SC<br>(N = 6)<br>n (%) | Total<br>AMG 334<br>Subjects<br>(N = 12)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (16.7) |
| 白血球減少症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 好中球減少症 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 神経系障害 | 1 (25.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (16.7) |
| 体位性めまい | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 錯感覚 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (16.7) |
| 月経困難症 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (16.7) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (50.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 関節脱臼 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) |
| 脳震盪 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 歯牙破折 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 抑うつ気分 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| うつ病 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 自殺念慮 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (50.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 発疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 水疱 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 多汗症 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| そう痒症 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 免疫系障害 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 季節性アレルギー | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



Coded using MedDRA version 17.0

Source: Table 14-6.9

[redacted]

# 7. 20140255試験（参考資料）

## 7.1 概要

**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

**治験責任医師及び治験実施施設：**本治験はベルギー国内の1施設で実施された。[redacted]

**公表文献：**なし

**治験期間：**2016年2月22日（最初の被検者の組入れ日）～2016年8月11日（最後の被検者の試験完了日）

**開発相：**I

**目的：**

**主要目的**：

健康被験者を対象にスマトリプタン（Imitrex™）単独皮下投与とエレヌマブ単回IV投与及びスマトリプタン（Imitrex™）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。

**副次目的**：

- 健康被験者を対象にエレヌマブ単回IV投与及びスマトリプタン（Imitrex™）皮下投与を併用したときの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。
- 健康被験者を対象にエレヌマブ単独IV投与したときの安静時血圧に対する影響を検討する。
- エレヌマブIV投与と併用したときのスマトリプタン（Imitrex™）皮下投与の薬物動態を評価する。

**探索的目的：**

エレヌマブ単回IV投与したときの血清中エレヌマブ濃度を評価する。

## 7.2 方法

本治験の評価スケジュールを表 66に示す。

本治験は、健康被験者を対象とした第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、併用療法試験である。約30例の被験者を2つのGroup（A及びB）に無作為に割り付けた。Group Aの被験者はプラセボIV投与及びスマトリプタン皮下投与（単独療法）、Group Bの被験者はエレヌマブ140 mg IV投与及びスマトリプタン皮下投与の併用投与（併用療法）とした。本治験は、Part 1及び2の2期から構成される1-wayクロスオーバー試験であった：

Group A　Part 1：Day 1にプラセボをIV投与及びDay 2にスマトリプタンを皮下投与
　　Part 2：Day 4にプラセボをIV投与及びDay 5にスマトリプタンを皮下投与

Group B　Part 1：Day 1にプラセボをIV投与及びDay 2にスマトリプタンを皮下投与
　　Part 2：Day 4にエレヌマブ140 mgをIV投与及びDay 5にスマトリプタンを皮下投与

本1-wayクロスオーバー試験では、両GroupともPart 1としてDay 1にプラセボをIV投与し、引き続きDay 2にスマトリプタンを皮下投与した（この時点で血圧及び心拍数を測定）。2日間の休薬期間の後、Part 2として、Group AではDay 4にプラセボをIV投与し、Day 5にスマトリプタンを皮下投与した。Group BではDay 4にエレヌマブ140 mgをIV投与し、Day 5にスマトリプタンを皮下投与した。両Group

ともDay 5にバイタルサイン及び心電図を測定した。全被験者を89日間評価した。治験期間中に発現した有害事象はすべて収集した。

**予定症例数：**約30例の被験者をGroup Aに10例、Group Bに20例無作為に割り付けた。

**診断及び主な適格性基準：**

スクリーニング時点で18歳以上55歳以下、BMIが18～32 kg/m$^2$の健康な男女

**被験薬、用法・用量、製造ロット番号：**

本治験では、Amgen社で製造した治験薬及びプラセボとして、以下を使用した。

- エレヌマブ140 mg IV投与製剤
- プラセボIV投与製剤

Amgen社以外で製造した治験薬として、以下を使用した。

- スマトリプタン6 mg AI；総投与量12 mg（6 mgを1時間以上あけて2回投与）

**投与期間：**

投与前、21日間のスクリーニング期間を設けた。被験者はDay 1、2、4及び5に投与を受けた。計画された最終の来院はDay 89で、治験期間は110日間であった。

**試験の評価項目：**

主要評価項目：

MAPの時間加重平均の変化（投与前0時間からスマトリプタン初回投与2.5時間後まで測定）

副次評価項目：

- バイタルサイン、心電図、身体所見、臨床検査値、神経学的評価における臨床的に重要な変動
- 有害事象
- スマトリプタンの薬物動態パラメータ（$AUC_{6hr}$、$AUC_{inf}$、$C_{max}$）
- 抗エレヌマブ抗体

探索的評価項目：

血清中エレヌマブ濃度（$C_{25hr}$）

**臨床仮説：**

スマトリプタン単独皮下投与したときの血圧への作用とエレヌマブ単回IV投与及びスマトリプタン皮下投与を併用したときの血圧への作用との間で臨床的に意味のある差はないと仮定する。

臨床的に意味のある差とは、時間加重安静時MAPのエレヌマブIV投与及びスマトリプタン皮下投与の併用療法とスマトリプタン単独皮下投与との間で処置差の90%CIの上限が5 mmHg以上と定義する（Depré et al, 2013）。

**統計手法：**

特定の人口統計学的特性、安全性及び薬物動態データについて記述統計量を算出した。特に断りがない限り、安全性解析対象集団を対象に解析を実施した。連続的な測定値の記述統計量は、平均値、中央値、SD及び／又はSE、25及び75パーセンタイル、加えて最大値及び最小値で要約し、一方カテゴリカルデータは頻度及び割合を用いて要約した。

主要評価項目は、以下の解析方法を用いて実施した。

- 投与群及び投与期間別MAPの時間加重平均要約統計量
- 投与群及び投与期間を従属変数、被験者をランダム効果とした時間加重平均MAPの線形混合効果モデル

副次評価項目及び探索的評価項目は、以下の解析方法を用いて実施した。

- 発現した有害事象は、すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象別に要約した。発現したすべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は、頻度の高い順にSOC及びPT別の表を作成した。有害事象の重症度はCTCAE 4.0版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 18.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 18.0で翻訳した。
- バイタルサイン及び臨床検査値は、投与群別に経時的に要約した。
- 心電図は、複数回測定した場合は平均値を算出し、投与群別に経時的に要約した。
- 神経学的評価は、投与群別及び治験期間全体の表を作成した。
- 抗体形成は、発現の頻度及び割合（抗エレヌマブ抗体、及び陽性の場合は中和抗体を含む）について投与群別の表を作成した。
- 薬物動態の解析：

  ノンコンパートメント法を用いて、スマトリプタン濃度－時間データから薬物動態パラメータを算出し、被験者ごとの一覧表を作成した。対数変換した$C_{max}$及びAUCについて、スマトリプタン単独皮下投与とエレヌマブIV投与及びスマトリプタン皮下投与の併用との平均値の差の90%CIを算出した。これらの信頼限界を逆変換し、$C_{max}$及びAUCの幾何平均比の90%CIを算出した。健康被験者は、2つのCohort（Group A又はB）のPart 1ではいずれもスマトリプタン6 mg皮下投与を1時間あけて2回（合計12 mg）単独投与され、Group AのPart 2ではプラセボとスマトリプタンが併用投与、Group BのPart 2ではエレヌマブ140 mgとスマトリプタンが併用投与された。Group Aでは、Part 1及びPart 2でスマトリプタンを単独投与したときの時期効果を観察した。Group Bでは、Part 1でスマトリプタンを単独投与された被験者とPart 2でスマトリプタンにエレヌマブを併用投与された被験者とを比較することにより、エレヌマブがスマトリプタンの薬物動態パラメータに与える影響を観察した。スマトリプタンの薬物動態用試料は投与前及び2回目のスマトリプタン投与6時間後まで経時的に採取し、エレヌマブの薬物動態用試料は投与25時間後のみ採取した。

## 7.3 結果

**被験者の内訳**（表 67）：

本治験には34例が組み入れられ、12例がGroup A、22例が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例が治験を完了した。4例（11.8%、すべてPart 1）が投与を中止し、治験も中止した。

**ベースラインの人口統計学的特性**（表 68）：

性別：男性70.6%（24／34例）、女性29.4%（10／34例）

年齢：平均28.5歳（範囲：19～53歳）

人種：白人（97.1%）、黒人（2.9%）

民族：ヒスパニック系又はラテン系（2.9%）、ヒスパニック系又はラテン系以外（97.1%）

**有効性の結果：**該当せず

**薬物動態の結果**（図 10、表 69、表 70）：

スマトリプタン単独投与時とエレヌマブ140 mg及びスマトリプタン併用投与時の血漿中スマトリプタン曝露量を比較した。$C_{max}$、$AUC_{6hr}$及び$AUC_{inf}$のGLSM比（スマトリプタン及びエレヌマブ併用／スマトリプタン単独）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。

**抗エレヌマブ抗体の結果**（表 71）：

全体で1例（Group B、Part 2）に抗エレヌマブ抗体が発現した。当該被験者では試験の終了時に中和抗体も発現したが、治験実施計画書に基づいた3カ月の抗体評価の時点では中和抗体は陰性であった。当該被験者で免疫障害に関連した有害事象は報告されなかった。

**MAPの結果**（表 72）：

処置差の90%CIの上限が5 mmHg未満（最小二乗平均［90%CI］：-0.04［-2.16, 2.08］）であったことから、スマトリプタン単独投与被験者とスマトリプタン皮下投与及びエレヌマブIV投与の併用被験者との間で、MAPの時間加重平均に臨床的に意味のある差は認められなかった。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 IV投与の併用投与は、時間加重収縮期血圧及び拡張期血圧にも影響を与えなかった。また、プラセボIV投与と比較し、エレヌマブ140 mg単独IV投与では、安静時血圧（収縮期血圧、拡張期血圧又はMAP）に対し臨床的に意味のある差は認められなかった。

**安全性の結果：**

34例全例を安全性解析対象集団とした。

投与後の有害事象の発現状況は以下のとおりであった。

Part 1（表 73）

- Group A（プラセボ + スマトリプタン）：91.7%（11／12例）
- Group B（プラセボ + スマトリプタン）：86.4%（19／22例）

投与後の主な有害事象（4例以上発現）は、Group A及びBでそれぞれ、頭部不快感（4例［33.3%］及び8例［36.4%］）、錯感覚（4例［33.3%］及び3例［13.6%］）、注射部位紅斑（2例［16.7%］及び4例［18.2%］）、注射部位腫脹（2例［16.7%］及び4例［18.2%］）及び不快感（4例［33.3%］及び0例［0.0%］）であった（表 74）。

Part 2（表 75）

- Group A（プラセボ+スマトリプタン）：75.0%（9／12例）
- Group B（エレヌマブ+スマトリプタン）：77.3%（17／22例）

投与後の主な有害事象（4例以上発現）は、Group A及びBでそれぞれ、頭部不快感（3例［25.0%］及び8例［36.4%］）、錯感覚（4例［33.3%］及び4例［18.2%］）、頭痛（0例［0.0%］及び4例［18.2%］）及び筋骨格不快感（0例［0.0%］及び4例［18.2%］）であった（表 76）。

全体として、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。Part 1（プラセボ+スマトリプタン）で4例（Group A及びBで各2例）に治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれも注射部位反応）が発現した。

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も発現しなかった。

Group全体で、4例にグレード2の有害事象が発現した。1例はPart 1のGroup A（プラセボ +スマトリプタン）、及び3例はPart 2のGroup B（エレヌマブ+スマトリプタン）での発現であった。グレード3以上の有害事象は発現しなかった。

血液生化学検査（肝機能検査及びクレアチニン）、血液学的検査（総好中球）、バイタルサイン及び心電図において、Group間で臨床的に重要な変動は認められなかった。

全体として、安全性プロファイルは両Part及びGroup間で類似しており、安全性の懸念は確認されなかった。

## 7.4 結論

- 処置差の90%CIの上限が5 mmHg未満であったことから、スマトリプタン単独投与被験者とスマトリプタン皮下投与及びエレヌマブIV投与の併用被験者との間で、主要評価項目であるMAPの時間加重平均に臨床的意味のある差は認められなかった。
- 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 IV投与の併用投与は、安静時血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及びMAP）に影響を与えなかった。
- プラセボIV投与と比較し、エレヌマブ140 mg単独IV投与では、安静時血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及びMAP）に対し臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 本治験の結果、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いことが示された。
- 1例において、抗エレヌマブ抗体が発現した。当該被験者では試験の終了時に中和抗体も発現したが、治験実施計画書に基づいた3カ月の抗体評価の時点では中和抗体は陰性であった。当該被験者で免疫障害に関連した有害事象は報告されなかった。
- 全体として、安全性プロファイルは両Part及びGroup間で類似しており、安全性の懸念は確認されなかった。

## 7.5 参考文献

Depré M, MacLeod C, Palcza J, et al. Lack of hemodynamic interaction between CGRP-receptor antagonist telcagepant (MK-0974) and sumatriptan: Results from a randomized study in patients with migraine. Cephalalgia. 2013;33:1292-1301.

表 66　評価スケジュール（20140255試験）

| Activity[a] | | | Part 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Part 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表 66　評価スケジュール（20140255試験）（続き）

| Study Day | -21 to -2 | -1 | Day 1 | | | Day 2 | | | | | | | | | | | | | Day 3 | Day 4 | | | Day 5 | | | | | | | | | | | | | | | | Day 6 | Day7-88[d] | Day 89 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Time[e] | | | Pre-Dose | 0hr | 2 hr | Pre-Dose | 0hr | 10 mins | 1hr | 1 hr 10 m | 1 hr 15 m | 1 hr 30 mi | 2 hr | 2.5 hr | 3hr | 3.5 hr | 4.5hr | 7 hr | 13 hr | 25 hr | Pre-Dose | 0hr | 2hr | Pre-Dose | 0 | 10 min | 1hr | 1 hr 10 m | 1 hr 15 m | 1 hr 30 m | 2 hr | 2.5 hr | 3hr | 3.5 hr | 4.5hr | 7 hr | 13 hr | 25 hr | | |
| Neuro. Exam | X | | | | | X | | | | | | | | | | | | | X | | | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | X |
| 12-lead ECG | X | X | | | | X | | | X | | | X | X | | X | | | X | | X | X | | X | X | | | X | | | X | X | | X | | X | X | | X | X |
| Adverse Events | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Serious Adverse Event | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| ConMeds | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Phone Follow-Up | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| eGFR | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | X |
| Chem | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | X |
| Hematol | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | X |
| Urinalysis | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | X | | X |
| Drug, Alcohol & Cotinine | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | |
| HIV, HepBsAg HepCAb, HBcAb | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Preg Test [f] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |

[d] Telephone contact to be made at Day 50 ± 3 day window
[e] Time in hours relative to the first dose of study drug on each day. Day 3 and Day 6 time-points are relative to the first dose of study drug on Day 2 and Day 5, respectively.
[f] Serum Pregnancy Test at Screening, Urine Pregnancy Test at Day -1,Day 4 and Day 89 (EOS) for Females only

表 66　評価スケジュール（20140255試験）（続き）

| Study Day | -21 to -2 | -1 | Day 1 | | | Day 2 | | | | | | | | | | | | | Day 3 | Day 4 | | | Day 5 | | | | | | | | | | | | | Day 6 | Day7-88[g] | Day 89 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Time[h] | | | Pre-Dose | 0hr | 2 hr | Pre-Dose | 0hr | 10 mins | 1hr | 1 hr 10 m | 1 hr 15 m | 1 hr 30 mi | 2 hr | 2.5 hr | 3hr | 3.5 hr | 4.5hr | 7 hr | 13 hr | 25 hr | Pre-Dose | 0hr | 2hr | Pre-Dose | 0 | 10 min | 1hr | 1 hr 10 m | 1 hr 15 m | 1 hr 30 m | 2 hr | 2.5 hr | 3hr | 3.5 hr | 4.5hr | 7 hr | 13 hr | 25 hr | | |
| Study Drug Admin. | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sumatriptan (Imitrex™) (1st 6mg) | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Sumatriptan (Imitrex™) (2nd 6mg) | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | |
| Anti-AMG 334 Antibody | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| AMG 334 Serum PK | | | X | | | | | | | X | | | | | | | | | | X | | | | | | | X | | | | | | | | | | |
| Sumatriptan Plasma PK | | | | | | X | | | X | X | X | X | X | | X | | X | X | | | | | | X | | | X | X | X | X | X | | X | | X | X | | |

**Abbreviations:** SCR = screening; EOS = end-of-study visit; BMI = Body Mass Index; BP= Blood Pressure; RR=Respiratory Rate; Temp= Temperature; eGFR= Estimated Glomular Filtration Rate, ECG = electrocardiogram; HIV = human immunodeficiency virus; HepBsAg = hepatitis B surface antigen; HepCAb = hepatitis C antibody; HBcAb=Hepatitis B Core Antibody; PK = Pharmacokinetics; HR=Heart Rate; Min=Minute;

[g] Telephone contact to be made at Day 50 ± 3 day window
[h] Time in hours relative to the first dose of study drug on each day. Day 3 and Day 6 time points are relative to the first dose of study drug on Day 2 and Day 5, respectively.

Source: Table 1 in Section 16.1.1

## 表 67　被検者の内訳－全被験者

| | Group A (N = 12) n (%) | Group B (N = 22) n (%) | Total (N = 34) n (%) |
|---|---|---|---|
| Subjects randomized | 12 (100.0) | 22 (100.0) | 34 (100.0) |
| Investigational product accounting | | | |
| Subjects who never received investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects who received investigational product | 12 (100.0) | 22 (100.0) | 34 (100.0) |
| Subjects who discontinued investigational product | 2 (16.7) | 2 (9.1) | 4 (11.8) |
| 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) |
| Noncompliance | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Adverse event | 2 (16.7) | 2 (9.1) | 4 (11.8) |
| Subject request | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Requirement for alternative therapy | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Pregnancy | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Reimbursement | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Other | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Study completion accounting | | | |
| Subjects who discontinued study | 2 (16.7) | 2 (9.1) | 4 (11.8) |
| Withdrawal of consent from study | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decision by sponsor | 2 (16.7) | 2 (9.1) | 4 (11.8) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Death | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



Number of subjects screened: 34
% = n/N * 100.
First subject enrolled: 22FEB16　Last subject completed follow-up: 11AUG16
Last subject completed study: 11AUG16
Investigational product includes placebo, sumatriptan and AMG 334.
Four subjects discontinued in Part 1 of the study and are included.

[redacted]

Source: Table 14-1.1

表 68　ベースラインの人口統計学的特性－全被験者

| | Group A (N = 12) | Group B (N = 22) | Total (N = 34) |
|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | |
| Male | 8 (66.7) | 16 (72.7) | 24 (70.6) |
| Female | 4 (33.3) | 6 (27.3) | 10 (29.4) |
| Ethnicity - n (%) | | | |
| Hispanic/Latino | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| Not Hispanic/Latino | 11 (91.7) | 22 (100.0) | 33 (97.1) |
| Unknown | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Race - n (%) | | | |
| American Indian or Alaska Native | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Asian | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Black (or African American) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 1 (2.9) |
| Multiple | 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 | 12 (100.0) | 21 (95.5) | 33 (97.1) |
| Unknown | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Age (years) | | | |
| n | 12 | 22 | 34 |
| Mean | 27.3 | 29.1 | 28.5 |
| SD | 8.6 | 10.3 | 9.6 |
| Median | 24.5 | 25.0 | 25.0 |
| Q1, Q3 | 21.5, 31.5 | 23.0, 29.0 | 22.0, 31.0 |
| Min, Max | 19, 47 | 20, 53 | 19, 53 |
| Age group - n (%) | | | |
| 18 - 24 years | 6 (50.0) | 9 (40.9) | 15 (44.1) |
| 25 - 55 years | 6 (50.0) | 13 (59.1) | 19 (55.9) |

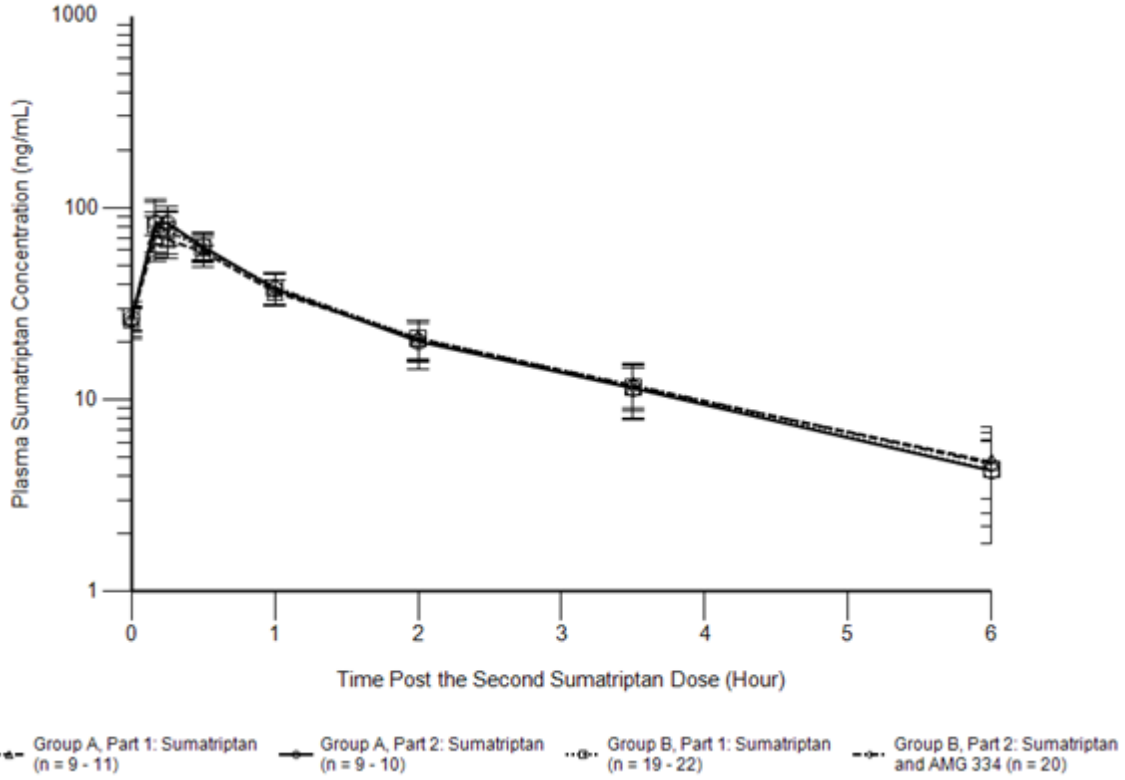


N = Number of subjects in the analysis set.
n = Number of subjects with non-missing values.
% = n/N * 100.

[redacted]

Source: Table 14-2.1.1

図 10　健康被験者における2回目のスマトリプタン単独皮下投与（合計12 mg）又はエレヌマブ140 mg IV投与との併用投与後のGroup及びPart別血漿中スマトリプタン濃度－時間推移（平均±SD）




IV = intravenous, SC = subcutaneous.

Log-Linear; Source: [redacted]

Source: Figure 11-1

表 69　健康被験者におけるスマトリプタン単独皮下投与（合計12 mg）又はエレヌマブ140 mg IV投与との併用投与後の薬物動態パラメータ

| Statistic | $t_{max}$ (hour) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{6hr}$ (hr•ng/mL) | $AUC_{inf}$ (hr•ng/mL) |
|---|---|---|---|---|
| Group A, Part 1: 12 mg Sumatriptan | | | | |
| N | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Mean | NR | 74.6 | 131 | 146 |
| SD | NR | 16.6 | 20.0 | 30.6 |
| Min | 0.17 | 58.8 | 100 | 106 |
| Median | 0.27 | 70.7 | 123 | 138 |
| Max | 0.53 | 114 | 166 | 213 |
| %CV | NR | 22.2 | 15.3 | 21.0 |
| Group A, Part 2: 12 mg Sumatriptan | | | | |
| N | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Mean | NR | 86.8 | 136 | 148 |
| SD | NR | 11.3 | 24.7 | 33.0 |
| Min | 0.17 | 66.2 | 93.5 | 99.2 |
| Median | 0.17 | 91.7 | 129 | 139 |
| Max | 0.50 | 98.7 | 168 | 211 |
| %CV | NR | 13.1 | 18.2 | 22.3 |
| Group B, Part 1: 12 mg Sumatriptan | | | | |
| N | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Mean | NR | 84.2 | 134 | 146 |
| SD | NR | 24.0 | 23.7 | 26.0 |
| Min | 0.13 | 47.0 | 104 | 112 |
| Median | 0.17 | 80.6 | 129 | 140 |
| Max | 0.55 | 141 | 208 | 217 |
| %CV | NR | 28.5 | 17.7 | 17.9 |
| Group B, Part 2: 12 mg Sumatriptan + 140 mg AMG 334 | | | | |
| N | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Mean | NR | 88.0 | 135 | 149 |
| SD | NR | 23.2 | 22.1 | 23.7 |
| Min | 0.17 | 48.7 | 105 | 110 |
| Median | 0.25 | 83.9 | 134 | 150 |
| Max | 0.52 | 147 | 199 | 205 |
| %CV | NR | 26.4 | 16.3 | 16.0 |

AUC = area under the drug concentration-time curve, $AUC_{6hr}$ = AUC from time 0 to 6 hours, $AUC_{inf}$ = AUC from time zero to infinity, $C_{max}$ = Maximum observed drug concentration, IV = intravenous, NR = Not reported, SC = subcutaneous, $t_{max}$ = Time to reach $C_{max}$.

Actual time in hours post second dose of sumatriptan used in the analysis.

Source: [redacted]

Source: Table 11-1

表 70　スマトリプタン単独皮下投与（合計12 mg）とエレヌマブ140 mg IV投与との併用投与時の血漿中スマトリプタン曝露量（$C_{max}$、$AUC_{6hr}$及び$AUC_{inf}$）の解析結果

| Parameter (Unit) | Statistics | 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/Ref)[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/Ref)[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/Ref)[b] | | 1.00 | |
| | 90% CI of Ratio[b] | | 0.96, 1.05 | |

AUC = area under the concentration-time curve, $AUC_{6hr}$ = AUC from time 0 to 6 hours, $AUC_{inf}$ = AUC from time 0 to infinity, $C_{max}$ = maximum observed drug concentration during a dosing interval.

[a] LS Mean = 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

* Please note subjects receiving Sumatriptan are from Group A and Group B, they are not mutually exclusive.

[redacted]

Source: Table 11-4

表 71　抗エレヌマブ抗体の要約（安全性解析対象集団）

| | Group A (N = 12) | Group B (N = 22) | Total (N = 34) |
|---|---|---|---|
| Subjects with an on-study result[a] | 12 | 22 | 34 |
| Total antibody incidence - n (%) | | | |
| Binding antibody positive at anytime | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 1 (2.9) |
| Neutralizing antibody positive at anytime | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 1 (2.9) |
| Subjects with a result at baseline | 12 | 22 | 34 |
| Pre-existing antibody incidence - n (%) | | | |
| Binding antibody positive at or before baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutralizing antibody positive at or before baseline | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Subjects with a postbaseline result | 10 | 20 | 30 |
| Developing antibody incidence - n (%) | | | |
| Binding antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (3.3) |
| Transient[b] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Neutralizing antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (3.3) |
| Transient[b] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Page 1 of 1

N = Number of subjects in the analysis set
% = n/N * 100
[a] Subects considered on-study after signing informed consent
[b] Negative result at the subject's last timepoint tested within the study period
Anti-AMG 334 antibody was collected at baseline and day 89 or end of study, whichever is earlier.

[redacted]

Source: Table 11-5

表 72　MAPの時間加重平均の線形混合効果モデルによる解析結果（安全性解析対象集団）

| | Sumatriptan* (N = 34) | AMG 334 + Sumatriptan (N = 20) |
|---|---|---|
| Number of subjects in the model | 34 | 20 |
| Time-weighted averages of MAP | | |
| n | 34 | 20 |
| Mean | 88.08 | 86.71 |
| SD | 5.33 | 5.34 |
| SE | 0.80 | 1.19 |
| Median | 86.92 | 85.41 |
| Q1, Q3 | 85.39, 92.05 | 83.85, 89.17 |
| Min, Max | 78.4, 97.6 | 79.0, 102.3 |
| Adjusted Analysis (treatment and period effect) | | |
| n | 34 | 20 |
| Estimate | 87.40 | 87.36 |
| SE | 0.98 | 1.22 |
| (95% CI) | 85.42, 89.38 | 84.91, 89.80 |
| Difference in LSM | -0.04 | |
| (90% CI of Difference) | -2.16, 2.08 | |
| Adjusted Analysis (treatment, period and baseline demographics)[a] | | |
| n | 34 | 20 |
| Estimate | 84.91 | 84.78 |
| SE | 2.65 | 2.70 |
| (95% CI) | 79.50, 90.32 | 79.29, 90.28 |
| Difference in LSM | -0.13 | |
| (90% CI of Difference) | -2.24, 1.99 | |

CI = confidence interval, LSM = Least Square Mean, MAP = mean arterial pressure.

* Please note subjects receiving sumatriptan are from Group A and Group B; they are not mutually exclusive from subjects receiving AMG 334.

The comparison is made by AMG 334 with sumatriptan vs sumatriptan alone (reference group).

N = Number of subjects in the analysis set, n = Number of subjects with observed data.

[a] Adjusted for age, race, sex, treatment and time as covariate and subject as random effect (if applicable) in a linear mixed model.

[redacted]

Source: Table 11-7

表 73　有害事象の要約（Part 1）（安全性解析対象集団）

| | Part 1 | |
|---|---|---|
| | Group A (N = 12) n (%) | Group B (N = 22) n (%) |
| All treatment-emergent adverse events | 11 (91.7) | 19 (86.4) |
| Grade ≥ 2 | 1 (8.3) | 0 (0.0) |
| Grade ≥ 3 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Grade ≥ 4 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 2 (16.7) | 2 (9.1) |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Page 1 of 1

N = Number of subjects in the analysis set.
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event.
% = n/N * 100.
Grading categories determined using CTCAE version 4.0.

[redacted]

Source: Table 14-6.1.1

## 表 74　発現したすべての有害事象（Part 1）（安全性解析対象集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Part 1<br>Group A<br>(N = 12)<br>n (%) | Part 1<br>Group B<br>(N = 22)<br>n (%) |
|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events | 11 (91.7) | 19 (86.4) |
| 神経系障害 | 9 (75.0) | 13 (59.1) |
| 頭部不快感 | 4 (33.3) | 8 (36.4) |
| 錯感覚 | 4 (33.3) | 3 (13.6) |
| 頭痛 | 1 (8.3) | 3 (13.6) |
| 灼熱感 | 0 (0.0) | 2 (9.1) |
| 浮動性めまい | 0 (0.0) | 2 (9.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (50.0) | 8 (36.4) |
| 注射部位紅斑 | 2 (16.7) | 4 (18.2) |
| 注射部位腫脹 | 2 (16.7) | 4 (18.2) |
| 熱感 | 1 (8.3) | 1 (4.5) |
| 適用部位変色 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| カテーテル留置部位出血 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 注射部位不快感 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 不快感 | 4 (33.3) | 0 (0.0) |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 (8.3) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (16.7) | 3 (13.6) |
| 四肢不快感 | 1 (8.3) | 1 (4.5) |
| 筋骨格不快感 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 筋骨格硬直 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (8.3) | 0 (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 2 (16.7) | 2 (9.1) |
| 血尿 | 1 (8.3) | 1 (4.5) |
| 白血球尿 | 1 (8.3) | 1 (4.5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (16.7) | 2 (9.1) |
| 咽喉絞扼感 | 2 (16.7) | 1 (4.5) |
| 咽頭異常感覚 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 臨床検査 | 1 (8.3) | 1 (4.5) |
| 収縮期血圧上昇 | 1 (8.3) | 1 (4.5) |
| 胃腸障害 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 腹痛 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 多汗症 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (8.3) | 0 (0.0) |
| 膀胱炎 | 1 (8.3) | 0 (0.0) |



N = Number of subjects in the analysis set.
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in that class.
% = n/N * 100.
Coded using MedDRA version 18.0

[redacted]

Source: Table 14-6.2.1

表 75　有害事象の要約（Part 2）（安全性解析対象集団）

| | Part 2 | |
|---|---|---|
| | Group A (N = 12) n (%) | Group B (N = 22) n (%) |
| All treatment-emergent adverse events | 9 (75.0) | 17 (77.3) |
| Grade ≥ 2 | 0 (0.0) | 3 (13.6) |
| Grade ≥ 3 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Grade ≥ 4 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



N = Number of subjects in the analysis set.
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event.
% = n/N * 100.
Grading categories determined using CTCAE version 4.0.

[redacted]

Table 14-6.1.2

表 76　発現したすべての有害事象（Part 2）（安全性解析対象集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Part 2<br>Group A<br>(N = 12)<br>n (%) | <br>Group B<br>(N = 22)<br>n (%) |
|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events | 9 (75.0) | 17 (77.3) |
| 神経系障害 | 7 (58.3) | 15 (68.2) |
| 頭部不快感 | 3 (25.0) | 8 (36.4) |
| 錯感覚 | 4 (33.3) | 4 (18.2) |
| 頭痛 | 0 (0.0) | 4 (18.2) |
| 灼熱感 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 浮動性めまい | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (25.0) | 6 (27.3) |
| 注射部位紅斑 | 1 (8.3) | 2 (9.1) |
| 注射部位腫脹 | 1 (8.3) | 2 (9.1) |
| 胸部不快感 | 1 (8.3) | 1 (4.5) |
| 熱感 | 1 (8.3) | 1 (4.5) |
| 胸痛 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 不快感 | 1 (8.3) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (8.3) | 4 (18.2) |
| 筋骨格不快感 | 0 (0.0) | 4 (18.2) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (8.3) | 0 (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 1 (8.3) | 4 (18.2) |
| 血尿 | 1 (8.3) | 3 (13.6) |
| 白血球尿 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (16.7) | 3 (13.6) |
| 咽喉絞扼感 | 2 (16.7) | 1 (4.5) |
| 咽頭異常感覚 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 咽頭刺激感 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 臨床検査 | 1 (8.3) | 2 (9.1) |
| 収縮期血圧上昇 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 心電図ＰＲ延長 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 血中カリウム増加 | 1 (8.3) | 0 (0.0) |



N = Number of subjects in the analysis set.
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in that class.
% = n/N * 100.
Coded using MedDRA version 18.0

[redacted]

表 76　発現したすべての有害事象（Part 2）（安全性解析対象集団）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Part 2<br>Group A<br>(N = 12)<br>n (%) | Part 2<br>Group B<br>(N = 22)<br>n (%) |
|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 0 (0.0) | 2 (9.1) |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| ウイルス感染 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 白血球減少症 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 動悸 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 胃腸障害 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 悪心 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 熱傷 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |
| レイノー現象 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |



N = Number of subjects in the analysis set.
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in that class.
% = n/N * 100.
Coded using MedDRA version 18.0

[redacted]

Table 14-6.2.2

# 8. 20150334試験（参考資料）

## 8.1 概要

**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

**治験責任医師及び治験実施施設：**本治験は米国内の3施設で実施された。[redacted]、その他2施設の医師。

**公表文献：**なし

**治験期間：**2016年2月12日（最初の被験者の組入れ日）から2016年9月23日（最後の被験者の試験完了日）

**開発の相：**I

**本治験の事前報告書：**なし

**目的：**

**主要目的**：

健康女性被験者における、EE並びに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。

**副次目的**：

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。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。

**探索的目的：**

LH、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。

## 8.2 方法

本治験の評価スケジュールを表 77に示す。

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。

41例を組み入れ、治験期間を通してEE／norgestimate配合OCを投与した。Cycle 3のDay 10に、エレヌマブ140 mgを腹部へ皮下投与（70 mgを腹部へ2箇所注射）した。エレヌマブとの併用あり／なしによるEE、NGMN及びNGの薬物動態を明らかにするために、経時的に薬物動態試料を所定時間に採取した。

**予定症例数：**35例

**診断及び主な適格性基準：**

本治験では、スクリーニング時点で18～45歳の健康な女性被験者を組み入れた。

**被験薬、用法・用量、製造ロット番号：**

以下のAmgen社の被験薬を、Cycle 3に腹部へ1回皮下投与した：エレヌマブ140 mg（70 mg/mLを2箇所）PFSで投与した。

**被験**者には、EE／norgestimate配合OCを治験期間中投与した。28日間を1サイクルとし、EE 0.035 mg及びnorgestimate 0.250 mgを含有するOC 1錠を21日間、引き続き有効成分を含まない錠剤1錠を7日間、経口投与した。

**投与期間：**

Cycle 3のDay 10に、エレヌマブ140 mgを腹部へ皮下投与（70 mgを腹部へ2箇所注射）した。

**試験の評価項目：**

主要評価項目：

血漿中EE、NGMN及びNGの薬物動態パラメータ：

- $C_{max}$
- 0から24時間のAUC（$AUC_{tau}$）

副次評価項目：

- その他の薬物動態パラメータ（例：血漿中EE、NGMN及びNGの$t_{max}$）
- 有害事象
- バイタルサイン及び臨床検査値
- 抗エレヌマブ抗体

探索的評価項目：

- 血清中LH、FSH及びプロゲステロン濃度
- 血清中エレヌマブ濃度

**統計手法：**

特定の人口統計学的特性、安全性及び薬物動態データについて記述統計量を算出した。連続的な測定値の記述統計量は、平均値、中央値、SD、25及び75パーセンタイル、最小値及び最大値で要約した。カテゴリカルデータは頻度及び割合を用いて要約した。

有害事象の被験者数及び発現割合はSOC及びPT別に表を作成し、投与群別に示した。有害事象の重症度はCTCAE 4.0版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 19.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 19.0で翻訳した。

EE、NGMN及びNGそれぞれの$C_{max}$及び$AUC_{tau}$は対数変換し、投与を固定効果、被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。EE／norgestimate配合OC単独投与（対照）及びEE／norgestimate配合OCとエレヌマブの併用投与（被験）の$C_{max}$及び$AUC_{tau}$の対数値の平均値の差の90%CIを算出した。$C_{max}$及び$AUC_{tau}$の幾何平均比の90%CIを求めるために、これら信頼限界を逆変換した。

安全性評価項目は、投与群別に経時的に記述統計量を用いて要約した。臨床検査値について、ベースライン時のグレードと治験期間中に最も悪化したグレードとのシフトテーブルを投与群別に作成した。グレード3以上の臨床検査値異常は、被験者ごとに一覧表を作成した。

バイタルサイン及び心電図は、投与群別に経時的に記述統計量を算出した。

抗エレヌマブ抗体及び中和抗体の結果は一覧表を作成した。抗エレヌマブ抗体（陽性の場合は中和抗体）が発現した時点ごとに被験者数及び割合を表に示した。

## 8.3 結果

**被験者の内訳**（表 78）：

**人口統計学的特性**（表 79）：

性別：24例全例が女性

年齢：平均33.4歳（範囲：21～45歳）

人種：アジア人10例（41.7%）、白人7例（29.2%）、黒人（又はアフリカ系アメリカ人）6例（25.0%）、ハワイ諸島又は太平洋諸島先住民1例（4.2%）

民族：ヒスパニック系又はラテン系以外22例（91.7%）、ヒスパニック系又はラテン系2例（8.3%）

**有効性の結果：**該当せず

**薬物動態の結果：**

Cycle 2のDay 21（EE／norgestimate配合OC単独投与）並びにCycle 3のDay 21（EE／norgestimate配合OC及びエレヌマブの併用投与）におけるEE、NGMN及びNGの血漿中濃度－時間推移を図 11に示し、薬物動態パラメータ（副次評価項目の$t_{max}$及び$C_{24hr}$を含む）を表 80に示した。

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$AUC_{tau}$の最小二乗幾何平均の要約、並びにEE／norgestimate配合OC単独投与（Cycle 2）とEE／norgestimate配合OC及びエレヌマブの併用投与（Cycle 3）の比及びその90%CIを表 81に示した。

EE／norgestimate配合OC単独投与（対照）とEE／norgestimate配合OC及びエレヌマブの併用投与（被験）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。

**免疫原性：**

エレヌマブ投与後、2例（8.3%）に抗エレヌマブ抗体が発現した：2例ともDay 150（試験終了時）に抗エレヌマブ抗体が陽性となり、そのうち1例（4.2%）は試験終了時に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。また、もう1例は、ベースライン時に抗エレヌマブ抗体陽性であった。免疫障害に関連した有害事象を発現した被験者はいなかった。

**安全性の結果：**

17例（70.8%）に有害事象が発現した（表 82）。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（表 83）。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。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（PT）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。治験薬と関連があると判断された有害事象でグレード2以上の事象はみられなかった。

## 8.4 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］に抗エレヌマブ抗体が陽性となった）。そのうち1例（4.2%）は試験終了時に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。

表 77　評価スケジュール（20150334試験）

| | Screening | Check-in | Cycle 1 (28 days) | | | | | Cycle 2 (28 days) | | | | | | Cycle 3 (28 days) | | | | | | | | Follow-Up | | EOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | Day -30 to -2 | Day -1 | Day 1 | Day 7 | Day 14 | Day 21 | Day 28 | Day 42 | Day 46 | Day 47 | Day 48 | Day 49 | Day 50 | Day 65 | Day 66 | Day 70 | Day 74 | Day 75 | Day 76 | Day 77 | Day 78 | Day 105 | Day 133 | Day 150 |
| Cycle Day | | -1 | 1 | 7 | 14 | 21 | 28 | 14 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 9 | 10 | 14 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 21 | 21 | 11 |
| In-House Confinement | | X | | | | | | | X | X | X | X | | X | | | X | X | X | X | | | | |
| Follow-up phone call | | | | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Demographic Data[a] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Current oral contraceptive use[j] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | X | | | | | | | | X | | | | X | | | | X | | | | | | X |
| Current use of tobacco | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Physical Examination | X | X | | | | | | | | X | | | | X | | | | X | | | | | | X |
| Body Weight | X | X | | | | | | | | X | | | | X | | | | X | | | | | | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BMI | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vital Signs (BP, HR, RR, ORAL TEMP) | X | X | X | | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | X |
| 12-Lead ECG[b] | X | X | | | | | | | | X | | | | X | | X | | X | | | X | X | | X |
| Concomitant Medications | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| SAE Event Reporting | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Adverse Event Recording | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Clinical Chemistry | X | X | | | | | | | | X | | | | X | | | | X | | | | X | | X |
| TSH | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total cholesterol | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hematology | X | X | | | | | | | | X | | | | X | | | | X | | | | X | | X |
| Urinalysis | X | X | | | | | | | | X | | | | X | | | | X | | | | X | | X |
| HIV, HepCAb, HBsAg | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine Drug, Cotinine, & Alcohol Screen | X | X | | | X | X | | X | X | | | | | X | | X | X | | | | | X | X | |
| Serum Pregnancy | X | X | | | | | | | X | | | | | X | | | X | | | | | | | X |
| Urine Pregnancy | | | | | X | X | | X | | | | | | | | X | | | | | | X | X | |
| AMG 334 Study Drug Administration[i] | | | | | | | | | | | | | | | X[i] | | | | | | | | | |
| AMG 334 Serum PK Collection[c] | | | | | | | | | | | | | | | X | X | | X | | X | | X | X | X |
| Anti-AMG 334 Antibody | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| EE/Norgestimate Administration | | | X | X | X | X | X | X | X | X[h] | X[h] | X[h] | X | X | X[i] | X | X | X[h] | X[h] | X[h] | X | X | X | X | X |
| Plasma EE, NGMN, and NG Sampling[d] | | | | | | | | | | X | X | X | X | | | | | X | X | X | X | | | |
| Review Subject's Oral Contraception Diary | | | | | X | X | | X | X | | | | | X | | X | X | | | | | X | X | X |
| Serum LH, FSH Sampling[f] | | | | | | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | | |
| Serum Progesterone Sampling[*] | | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | X | | X | X | |

Footnote defined on next page of the table

表 77　評価スケジュール（20150334試験）（続き）

[a] Demographic data including sex, age, race, and ethnicity will be collected;

[b] ECG will be conducted prior to blood draws or other invasive procedures. A single ECG will be performed at all timepoints in the study.

[c] Serum AMG 334 PK samples collected prior to AMG 334 dosing (within -1 hr), and 96 hours, 9, 11, 39, 67, and 84 days post dose AMG 334 (within +/- 10% of the nominal PK sampling times).

[d] Plasma samples for EE, NGMN, and NG will be collected prior to the morning dose (within -30 min) of norgestimate/EE dosing on day 47, 48, 75 and 76. On day 49 and day 77 samples will be collected at 0 (predose within -30 min), 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, and 16 hours following the morning doses of norgestimate/EE drugs. The 24 hour sample should be collected prior to the next morning's dose of norgestimate/EE. Samples should be collected within +/- 10% of the nominal sampling times.

[e] Serum progesterone samples will be collected prior to the morning dose of norgestimate/EE oral contraceptive on Days 49, 77, 105, and 133 via a central lab kit, which corresponds to Cycle Day 21 in each monthly cycle, except cycle 1.

[f] Serum LH and FSH samples will be collected prior to the morining dose of norgestimate/EE on Study Days 42, and 70 via a central lab kit which corresponse to cycle day 14 of cycle 2 and 3.

[g] Shaded study days indicate subject confinement in the clinical research facility;

[h] norgestimate/EE oral contraceptive administeration will be observed by qualified site personnel when subjects are confined to the clinical research facility;

[i] AMG 334 will be dosed on the morning of study day 66, immediately after the daily dose of norgestimate/EE.

[j] Subjects should be instructed to provide information regarding their current oral contraceptive use, including brand name of oral contraceptive currently using, last pill # taken, start and stop dates.

Source: Table 1 in Section 16.1.1

## 表 78　被験者の内訳（全組入れ被験者）

| | Total (N = 41) n (%) |
|---|---|
| Investigational product accounting | |
| Subjects who never received investigational product | 17 (41.5) |
| Subjects who received investigational product | 24 (58.5) |
| Subjects who completed investigational product | 24 (58.5) |
| Subjects who discontinued investigational product | 0 (0.0) |
| Decision by sponsor | 0 (0.0) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) |
| Death | 0 (0.0) |
| Ineligibility determined | 0 (0.0) |
| Protocol deviation | 0 (0.0) |
| Noncompliance | 0 (0.0) |
| Adverse event | 0 (0.0) |
| Subject request | 0 (0.0) |
| Requirement for alternative therapy | 0 (0.0) |
| Pregnancy | 0 (0.0) |
| Reimbursement | 0 (0.0) |
| Other | 0 (0.0) |
| Study completion accounting | |
| Subjects who completed study | 21 (51.2) |
| Subjects who discontinued study | 20 (48.8) |
| Withdrawal of consent from study | 10 (24.4) |
| Decision by sponsor | 7 (17.1) |
| Lost to follow-up | 3 (7.3) |
| Death | 0 (0.0) |



Number of subjects screened: 41
N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects with observations in the category
% = n/N * 100
First subject enrolled: 12FEB16　Last subject completed follow-up: 23SEP16
Last subject completed study: 23SEP16

[redacted]

Source: Table 14-1.2.1

表 79　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

| | Total (N = 24) |
|---|---|
| Sex - n (%) | |
| Male | 0 (0.0) |
| Female | 24 (100.0) |
| Unknown | 0 (0.0) |
| Ethnicity - n (%) | |
| Hispanic/Latino | 2 (8.3) |
| Not Hispanic/Latino | 22 (91.7) |
| Unknown | 0 (0.0) |
| Race - n (%) | |
| American Indian or Alaska Native | 0 (0.0) |
| Asian | 10 (41.7) |
| Black (or African American) | 6 (25.0) |
| Multiple | 0 (0.0) |
| Black or African American-White | 0 (0.0) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 1 (4.2) |
| White | 7 (29.2) |
| Unknown | 0 (0.0) |
| Age (years) | |
| n | 24 |
| Mean | 33.4 |
| SD | 6.9 |
| Median | 33.5 |
| Q1, Q3 | 28.5, 38.0 |
| Min, Max | 21, 45 |

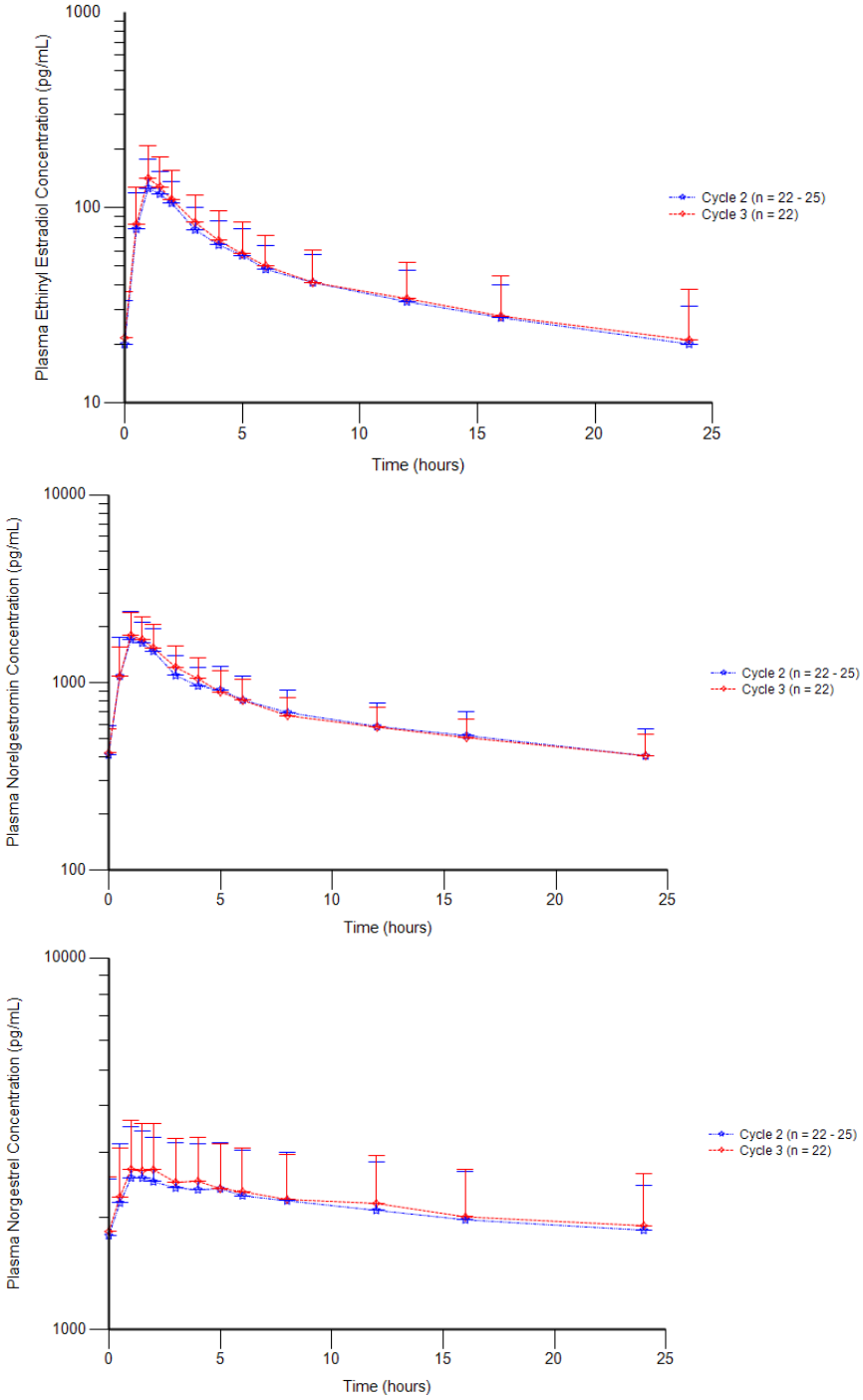


N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects with observations in the category
% = n/N * 100

[redacted]

Source: Table 14-2.2.2

図 11　EE 0.035 mg及びnorgestimate 0.250 mgを1日1回単独経口投与（Cycle 2）又はエレヌマブと併用投与（Cycle 3）したときのEE、NGMN及びNGの血漿中濃度－時間推移（平均 + SD）（薬物動態解析対象集団）




EE = ethinyl estradiol; NG = norgestrel; NGMN = norelgestromin; QD = every day

[redacted]

Source: Figure 11-1

表 80　EE 0.035 mg及びnorgestimate 0.250 mgを1日1回単独経口投与（Cycle 2）又はエレヌマブと併用投与（Cycle 3）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）

| Summary Statistic | Cycle 2 (EE/Norgestimate Alone) | | | | Cycle 3 (EE/Norgestimate with AMG 334) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (pg/mL) | $AUC_{tau}$ (hr•pg/mL) | $C_{24hr}$[a] (pg/mL) | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (pg/mL) | $AUC_{tau}$ (hr•pg/mL) | $C_{24hr}$ (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 plasma concentration time curve from time 0 to 24 hours; $C_{24hr}$ = drug concentration at 24 hours postdose; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; EE = ethinyl estradiol; Max = maximum; Min = minimum; NR = not reported; QD = every day; $t_{max}$ = time to reach the maximum concentration; $t_{max}$ values are reported as median and range

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

Source: [redacted], Table 11-2

表 81　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）

| Analyte | Parameter | OC + 140 mg SC AMG 334 (Test) (N = 24) n | OC + 140 mg SC AMG 334 (Test) (N = 24) LS Mean[a] | OC (Reference) (N = 27) n | OC (Reference) (N = 27) LS Mean[a] | Ratio of Test/Ref[b] LS Mean | Ratio of Test/Ref[b] 90% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EE | $C_{max}$ (pg/mL) | 22 | 129.13 | 25 | 124.27 | 1.04 | (0.88, 1.22) |
| | $AUC_{tau}$ (h•pg/mL) | 22 | 978.55 | 25 | 957.02 | 1.02 | (0.91, 1.14) |
| NGMN | $C_{max}$ (pg/mL) | 22 | 1783.72 | 25 | 1697.98 | 1.05 | (0.90, 1.23) |
| | $AUC_{tau}$ (h•pg/mL) | 22 | 16514.02 | 25 | 16133.42 | 1.02 | (0.94, 1.12) |
| NG | $C_{max}$ (pg/mL) | 22 | 2647.08 | 25 | 2500.65 | 1.06 | (0.97, 1.16) |
| | $AUC_{tau}$ (h•pg/mL) | 22 | 47811.52 | 25 | 46460.54 | 1.03 | (0.96, 1.10) |

$AUC_{tau}$ = area under the plasma concentration time curve from time 0 to 24 hours; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; EE = Ethinyl estradiol; LS = least squares; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with observations in the category; NG = Norgestrel; NGMN = Norelgestromin; OC = oral contraceptive; SC = subcutaneous

[a] LS Mean = 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

表 82　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | AMG 334<br>140 mg SC<br>(N = 24)<br>n (%) |
|---|---|
| All treatment-emergent adverse events - n (%) | 17 (70.8) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) |
| Treatment-related treatment-emergent adverse events - n (%) | 2 (8.3) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) |
| Device-related treatment-emergent adverse events - n (%) | 1 (4.2) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) |



N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects with observations in the category
% = n/N * 100

[redacted]

Source: Table 14-6.1.1

表 83　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）

| | AMG 334<br>140 mg SC<br>(N = 24)<br>n (%) |
|---|---|
| Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events | 17 (70.8) |
| 頭痛 | 8 (33.3) |
| 悪心 | 5 (20.8) |
| 上気道感染 | 4 (16.7) |
| 疲労 | 3 (12.5) |
| 乳房痛 | 2 (8.3) |
| 片頭痛 | 2 (8.3) |
| 上腹部痛 | 1 (4.2) |
| ざ瘡 | 1 (4.2) |
| 背部痛 | 1 (4.2) |
| 細菌性膣症 | 1 (4.2) |
| 血中ブドウ糖減少 | 1 (4.2) |
| 月経困難症 | 1 (4.2) |
| 消化不良 | 1 (4.2) |
| ヘモグロビン減少 | 1 (4.2) |
| 過少月経 | 1 (4.2) |
| 注射部位反応 | 1 (4.2) |
| 毛孔性角化症 | 1 (4.2) |
| 月経過多 | 1 (4.2) |
| 不正子宮出血 | 1 (4.2) |
| 鼻閉 | 1 (4.2) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (4.2) |
| 口腔ヘルペス | 1 (4.2) |
| 鼻漏 | 1 (4.2) |
| 皮膚刺激 | 1 (4.2) |
| 歯痛 | 1 (4.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (4.2) |
| 嘔吐 | 1 (4.2) |

N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SC = subcutaneous

% = n/N x 100

Coded using MedDRA version 19.0

Source: Table 14-6.2.1

# 9. 20140254試験（主要解析）（参考資料）

標題：安定狭心症患者を対象に、トレッドミル運動負荷試験で測定した運動時間に対するエレヌマブの影響を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

## 9.1 試験デザイン及び計画の要約

### 9.1.1 治験責任医師及び治験実施施設

[redacted]他。米国、南アフリカ共和国、ニュージーランド、スイス、及びEUの35施設

### 9.1.2 公表文献

本申請時点でなし。

### 9.1.3 治験期間

2015年11月23日（最初の被験者の組入れ日）～2017年1月23日（最後の被験者が主要解析［Day 1］を完了した日）*

* 本データカットオフ日以降の最終解析の結果は、9.4項　補遺に記載した。

### 9.1.4 開発相

第IIa相

### 9.1.5 目的

#### 9.1.5.1 主目的

安定狭心症患者を対象に、トレッドミル運動負荷試験で測定した総運動時間をプラセボと比較することで運動耐容能に対するエレヌマブの影響を評価する。

#### 9.1.5.2 副次目的

安定狭心症患者に対する影響：

トレッドミル運動負荷試験を行い、下記イベントが認められるまでの時間をプラセボと比較することでエレヌマブの影響を評価する。

- 運動誘発性の狭心症症状
- 運動負荷心電図で1 mm以上のST下降

安全性：

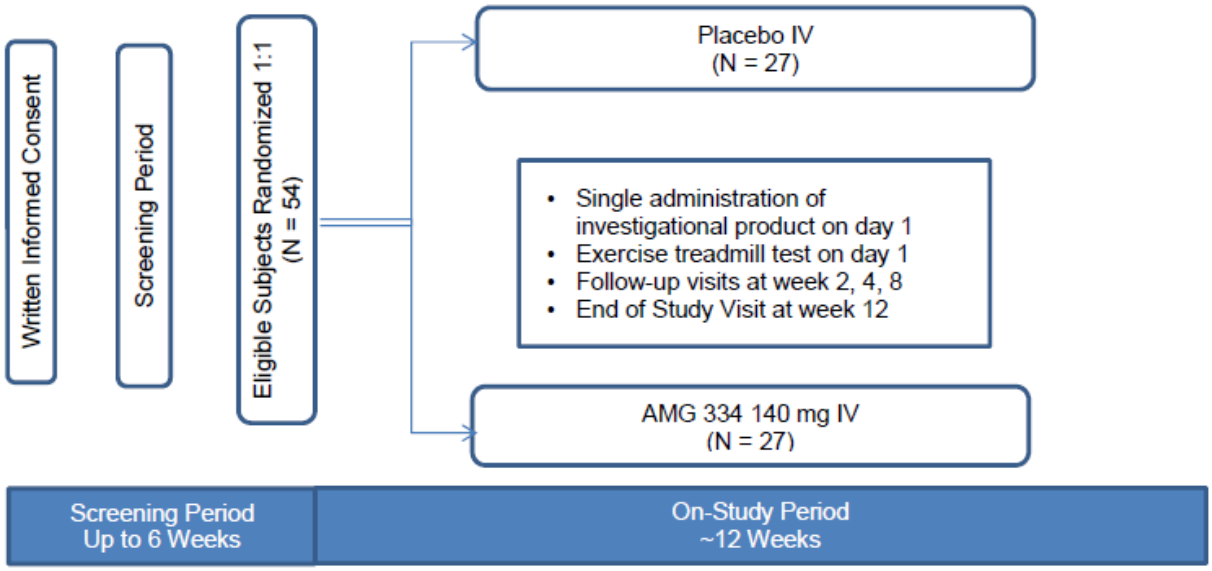
- 安定狭心症患者に対するエレヌマブの安全性及び忍容性を評価する。

### 9.1.6 方法

本試験は、安定狭心症患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較第IIa相試験である。54例以上の被験者を無作為化し、プラセボ群又はエレヌマブ140 mg群に1：1の比で割り付ける計画とした（スクリーニング期のトレッドミル運動負荷試験で測定した総運動時間のうち、評価可能な2回の平均値［7分未満、7分以上］で層別割付）。プラセボ及びエレヌマブ140 mgは、トレッドミル運動負荷試験開始前に単回IV投与した。各被験者の試験参加期間は約18週間であり、その内訳はスクリーニング期（6週間）、及び治験薬単回投与後の安全性追跡調査期（12週間）とした。

試験デザイン及び評価スケジュールをそれぞれ図 12及び表 84に示す。

図 12 試験デザイン及び投与の概要（20140254試験）




IV = intravenous
Source: Figure 8-1

表 84　評価スケジュール（20140254試験）

| Procedure | Screening Period (up to 6 weeks) Screening Visits | | | | On-Study Period (12 weeks) On-Study Visits[j] | | | | | EOS/ET |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Day 1 | | | | | |
| | Visit 1[a] | Visit 2[a] | Visit 3 | Visit 4[j] | Pre-dose[b] | Post-dose | Week 2[j] | Week 4 | Week 8 | Week 12 |
| **General and Safety Assessments** | | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | |
| Physical Examination, including weight | X | | | | | | | | | X |
| Targeted Medical/Surgical History | X | | | | | | | | | |
| Height | X | | | | | | | | | |
| Randomization[c] | | | | | X | | | | | |
| Columbia-Suicide Severity Rating Scale | X | | | | X | | | X | X | X |
| ETT[d] | | X[d] | X[d] | X[d] | | X | | | | |
| Blood Pressure, Heart Rate[e] | X | | | | X | X | | X | X | X |
| ECG | X | | | | | | | | | |
| Concomitant Medications | X | Record Continuously | | | | | | | | X |
| Serious Adverse Events | X | Record Continuously | | | | | | | | X |
| Adverse Events and Disease Related Events | | | | | | X | Record Continuously | | | X |
| Collection of Events for Adjudication | | | | | | X | Record Continuously | | | X |
| Angina diary[f] | X | Record Continuously | | | | | | | | X |
| **Laboratory Assessments** | | | | | | | | | | |
| Hematology, Chemistry (central laboratory) | X | | | | X | | | | | X |
| Hepatitis Sample Collection | X | | | | | | | | | |
| Urine pregnancy test[g] (females of reproductive potential) | X | | | | X | | | | | X |
| Pharmacokinetic Sampling | | | | | | X[h] | | | | |
| Biomarker Sampling | | | | | X | | | | | |
| Urine drug screen[k] | X | | | | | | | | | |
| **Dosing** | | | | | | | | | | |
| AMG 334 or Placebo | | | | | | X | | | | |

Footnotes defined on next page

ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; ET = early termination; ETT = Exercise Treadmill Test; PK = pharmacokinetic.

[a] Visits 1 and 2 in the Screening period may be combined. In the case where visits 1 and 2 are combined, all visit 1 assessments must be completed prior to the ETT for visit 2. The laboratory assessment results do not need to be reviewed prior to the ETT for visit 2, but must be reviewed prior to subsequent ETT (or before randomization).

[b] Pre-dose assessments should be conducted on day 1 prior to randomization.

[c] Week 1 begins on the date of randomization. Study day 1 is defined as the date investigational product is received.

[d] During the screening period, two ETTs are required > 48 hours and ≤ 14 days apart that meet inclusion criteria, and they will be reviewed by a core ECG laboratory to confirm eligibility. No more than 3 ETTs can be performed during the screening period. Each ETT should occur within 14 days of each other and the total screening period for ETTs should not exceed 28 days.

[e] Blood pressure and heart rate should be assessed at all visits following the standard procedure. During ETT visits, the standard procedure will be conducted prior to the ETT; blood pressure assessments will also be conducted following the monitoring procedure described for the ETT.

[f] Angina diary will be completed by subjects beginning on the day of Visit 1 and through the EOS/ET visit to record angina episodes not occurring during ETTs.

[g] Results of pre-dose pregnancy test must be reviewed prior to administration of investigational product on day 1.

[h] PK sample to be drawn on day 1 after completion of exercise treadmill test post-randomization (ETTr).

[i] Visit at week 2 can be done via telephone contact.

[j] Study visit windows are ± 1 week.

[k] Urine drug screen may also be performed as needed throughout the study per investigator judgment.

[l] Optional Visit 4 to be performed if ETT3 is required for eligibility determination.

Source: Table 1 in Section 16.1.1

### 9.1.7　予定症例数

54例（各群27例）以上を無作為割付けする計画とした。

### 9.1.8　診断及び主な適格性基準

慢性安定狭心症の期間がスクリーニング時に3カ月以上であり、当該期間の平均月間狭心症発作回数が1回以上であった18～85歳の男女。

### 9.1.9　治験薬、用法・用量、製造ロット番号

治験薬（エレヌマブ140 mg、プラセボ）を単回IV投与した。エレヌマブ及びプラセボは、5 mLの透明なガラスバイアルに1 mL充てんされたエレヌマブ70 mg/mL製剤及びプラセボ製剤を用いた。

### 9.1.10　投与期間

Day 1のトレッドミル運動負荷試験開始前に治験薬（エレヌマブ140 mg又はプラセボ）を約60分かけて単回IV投与した。

### 9.1.11　治験の評価項目

#### 9.1.11.1 主要評価項目

トレッドミル運動負荷試験で測定した総運動時間のベースラインからの変化

#### 9.1.11.2 副次評価項目

トレッドミル運動負荷試験中に以下の項目を評価した。

- 運動誘発性の狭心症症状発現までの時間
- 運動負荷心電図で1 mm以上のST下降出現までの時間

#### 9.1.11.3 安全性評価項目

- 有害事象及び疾患関連事象
- バイタルサインの変化

### 9.1.12　統計手法

本試験の主要解析では､安定狭心症患者を対象にトレッドミル運動負荷試験で測定した総運動時間をプラセボと比較することで運動耐容能に対するエレヌマブの影響を評価した。

無作為割付けされたすべての被験者をFASとし、このFASを対象に人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、及び被験者の内訳を集計した。FASのうち、治験薬投与を受け、無作為割付け後の

トレッドミル運動負荷試験を完了した被験者を有効性解析対象集団とし、主要及び副次評価項目の解析を行った。安全性解析対象集団は、無作為割付けされ、治験薬投与を受けたすべての被験者とした。

各投与群の記述統計量を評価時点ごとに表示した。連続変数については被験者数、平均値、中央値、SD、SE、第1四分位数、第3四分位数、最小値、及び最大値で要約した。カテゴリカル変数については、頻度及び割合を算出した。欠側値は補完しなかった。

総運動時間のベースライン値は、スクリーニング期のトレッドミル運動負荷試験で測定した総運動時間のうち、評価可能な2回の平均値とした。

有害事象の重症度はCTCAE 4.03版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 19.1を用いて読み替え、MedDRA/J version 19.1で翻訳した。

## 9.2 結果の要約

### 9.2.1 被験者の内訳

本試験に組み入れた89例を無作為化し、プラセボ群（44例）、又はエレヌマブ140 mg群（45例）に割り付けた。治験薬投与を受けた被験者は、プラセボ群44例、エレヌマブ140 mg群44例であった。無作為割付けされた89例のうち、データカットオフ日までにWeek 4、8、及び12を完了した被験者は、それぞれ68例（76%）、59例（66%）、及び39例（44%）であった。エレヌマブ140 mg群の45例中1例（2.2%）は治験薬投与前に試験を中止し、その中止理由は同意撤回であった（Table 9-1　モジュール5.3.4.2-1.1）。

### 9.2.2 人口統計学的特性

FASは89例であった。FASの主な人口統計学的特性は以下のとおりであった（Table 9-2　モジュール5.3.4.2-1.1）。

性別：男性77.5%（69/89例）、女性22.5%（20/89例）

年齢：中央値65.0歳（第1四分位数57.0歳、第3四分位数70.0歳）

人種：白人89.9%（80/89例）、黒人又はアフリカ系米国人6.7%（6/89例）、アジア人1.1%（1/89例）、その他2.2%（2/89例）

民族：ヒスパニック系又はラテン系3.4%（3/89例）、ヒスパニック系又はラテン系以外96.6%（86/89例）

### 9.2.3 安定狭心症患者に対する影響の結果

トレッドミル運動負荷試験で測定した総運動時間のベースラインからの変化は、投与群及び層別割付因子であるベースライン時の総運動時間（7分未満、7分以上）で調整したANOVAにより解析した。その結果、総運動時間のベースラインからの変化（調整後最小二乗平均値［90%CI］）は、プラセボ群14.1（-11.9, 40.1）秒、エレヌマブ140 mg群4.7（-22.9, 32.3）秒であり、投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。また、投与群間の差（調整後最小二乗平均値［90%CI］）は-11.0（-44.9, 22.9）秒であり、90%CIの下限が非劣性の基準値（-90秒）に達しなかったため、プラセボと比較して

エレヌマブが運動耐容能を低下させることはないとの仮説が支持された（Table 10-1　モジュール5.3.4.2-1.1）。

運動誘発性の狭心症症状発現までの時間の中央値（第1四分位数、第3四分位数）は、プラセボ群508.0（381.0, 664.0）秒、エレヌマブ140 mg群500.0（380.0, 603.0）秒であった。両群に差はなく、ハザード比（90%CI）は1.11（0.73, 1.69）、層別化log-rank検定で算出したP値は0.69であった（Table 10-2　モジュール5.3.4.2-1.1）。

1 mm以上のST下降出現までの時間の中央値（第1四分位数、第3四分位数）は、プラセボ群420.0（349.0, 540.0）秒、エレヌマブ140 mg群407.0（299.0, 539.0）秒であった。両群に差はなく、ハザード比（90%CI）は1.14（0.76, 1.69）、層別化log-rank検定で算出したP値は0.59であった（Table 10-3　モジュール5.3.4.2-1.1）。

## 9.2.4　安全性の結果

### 9.2.4.1　曝露状況

エレヌマブ140 mgを投与された被験者は44例、プラセボを投与された被験者は44例であり、安全性解析対象集団は計88例であった。

### 9.2.4.2　有害事象

#### 9.2.4.2.1　有害事象の要約

治験薬投与後に有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群27.3%（12/44例）、エレヌマブ140 mg群13.6%（6/44例）であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、及び心血管関連事象は認められなかった。CTCAEグレード3の有害事象がプラセボ群で2例（4.5%）、エレヌマブ140 mg群で1例（2.3%）報告されたが、グレード4の有害事象はいずれの投与群でも報告されなかった（Table 12-1　モジュール5.3.4.2-1.1）。

#### 9.2.4.2.2　全有害事象

いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象は、頭痛（プラセボ群1例、エレヌマブ140 mg群2例、以下同順）、低血圧（2例、0例）、インフルエンザ（2例、0例）、及びウイルス感染（2例、0例）であった。エレヌマブ140 mg群では、頭痛を除き2例以上に発現した有害事象はなかった（Table 14-6.2.1　モジュール5.3.4.2-1.1）。

本試験では、狭心症及び関連症候（胸痛、息切れなど）を疾患関連事象に含めた。エレヌマブ140 mg群では2例（4.5%）が疾患関連事象を発現し、その内訳は狭心症1例、不安定狭心症1例であった。いずれも非重篤な事象であり、治験薬と関連なしと判断された。プラセボ群では疾患関連事象の発現はなかった。

#### 9.2.4.2.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

単回投与試験であるため該当せず。

#### 9.2.4.2.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、データカットオフ日までには認められなかった。

#### 9.2.4.2.5 死亡

死亡に至った有害事象は、データカットオフ日までには認められなかった。

### 9.2.4.3 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数）のベースラインからの変化は、いずれの評価時点でも臨床的に意義のある群間差は認められなかった。また、ベースラインからの変化の最大値についても両群間で同程度であった。

## 9.3 結論

- トレッドミル運動負荷試験で測定した総運動時間のベースラインからの変化をプラセボ群と比較した結果、エレヌマブ140 mg群で総運動時間の減少は認められなかった。また、群間差の90%CIの下限は非劣性の基準値（-90秒）に達しなかった。
- 副次評価項目である運動誘発性の狭心症症状発現までの時間、及び運動負荷心電図で1 mm以上のST下降出現までの時間は、エレヌマブ140 mg群とプラセボ群の間に差はみられなかった。
- 治験薬投与後に有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群27.3%、エレヌマブ140 mg群13.6%であった。重篤な有害事象の報告はなかった。CTCAEグレード3の有害事象はプラセボ群で2例、エレヌマブ140 mg群で1例に認められた。疾患関連事象は、エレヌマブ140 mg群で2例（狭心症1例、不安定狭心症1例）に発現したが、プラセボ群では認められなかった。無作為割付け後のトレッドミル運動負荷試験中に測定したバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数）のベースラインからの変化の最大値は、両群間で同程度であった。全体として安全性解析の結果はエレヌマブの先行試験と一貫するものであり、新規のリスクは認められなかった。

## 9.4 補遺（20140254試験［最終解析］）

本項では、2015年11月23日（最初の被験者の組入れ日）から全ての被験者がWeek 12の安全性追跡調査期を終了した2017年4月13日（最後の被験者の試験終了日）までの最終解析の結果を示す。最終の安全性に加え、薬物動態及び抗エレヌマブ抗体の結果を要約した。

### 9.4.1 薬物動態の結果

本試験ではDay 1に治験薬（エレヌマブ140 mg又はプラセボ）を約60分かけて単回IV投与後、トレッドミル運動負荷試験を実施した。トレッドミル運動負荷試験の完了時に、薬物動態用検体を採取し

た。薬物動態解析対象は、エレヌマブ140 mg群44例から採取された45検体のうち2検体を除外した43検体とした。

血清中エレヌマブ濃度の平均値は投与直後に最も高くなり、その後、体内での分布やクリアランスにより減少する。本試験におけるトレッドミル運動負荷試験完了時の血清中エレヌマブ濃度の平均値（SD）は48,800（28,800） ng/mLであった。トレッドミル運動負荷試験実施時には血清中エレヌマブ濃度はさらに高くなると考えられる。なお、エレヌマブ140 mgをQ4WでSC投与後の定常状態での$C_{max}$の平均値は～24,000 ng/mLであった（20101268試験　モジュール5.3.3.2-2）。

## 9.4.2　安全性の結果

### 9.4.2.1　曝露状況

プラセボ群44例、エレヌマブ140 mg群44例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団に含めた。無作為割付けされた89例のうち87例（97.8%）が試験（Week 12の安全性追跡調査）を完了した（Table 9-1 モジュール5.3.4.2-1.2）。

### 9.4.2.2　有害事象の要約

治験薬投与後に有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群31.8%（14/44例）、エレヌマブ140 mg群27.3%（12/44例）であった。重篤な有害事象はプラセボ群の1例（心房細動）で認められた。死亡に至った有害事象は報告されなかった。CTCAEグレード3以上の有害事象はプラセボ群で3例（6.8%）、エレヌマブ140 mg群で2例（4.5%）に報告された。グレード4の有害事象はプラセボ群の1例のみに認められ、重篤と判定された心房細動であった（Table 12-1　モジュール5.3.4.2-1.2）。

### 9.4.2.3　全有害事象

2例以上に認められた有害事象は、エレヌマブ140 mg群では頭痛及びウイルス性上気道感染（各2例、4.5%）、プラセボ群では高血圧、インフルエンザ及びウイルス感染（各2例、4.5%）であった。その他の有害事象はいずれの投与群でも1例以下の発現であった（Table 14-6.2.1　モジュール5.3.4.2-1.2）。

疾患関連事象はエレヌマブ140 mg群で2例（4.5%）に発現した。1例は狭心症（Day 1に発現しDay 3に回復）であり、他の1例は不安定狭心症（1件目はDay 15に発現しDay 18に回復、2件目はDay 52に発現しDay 54に回復）であった。プラセボ群では疾患関連事象の発現はなかった。

### 9.4.2.4　抗エレヌマブ抗体

抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者又はエレヌマブに対する中和抗体が陽性であった被験者は報告されなかった。

### 9.4.3 結論

- エレヌマブ140 mg投与後のトレッドミル運動負荷試験完了時におけるDay 1の血清中エレヌマブ濃度の平均値（SD）は48,800（28,800）ng/mLであった。
- 治験薬投与後に有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群31.8%、エレヌマブ140 mg群27.3%であった。重篤な有害事象はプラセボ群の1例（心房細動）で認められた。死亡に至った有害事象は報告されなかった。安全性追跡調査期中のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数）のベースラインからの変化は両群間で同様であった。全体として安全性解析の結果はエレヌマブの先行試験と一貫するものであり、新規のリスクは認められなかった。
- 抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者又はエレヌマブに対する中和抗体が陽性であった被験者は報告されなかった。

# 10. 20120309試験（主要解析及び最終解析）（評価資料）

標題：片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第II相試験

## 10.1 試験デザイン及び計画の要約

### 10.1.1 治験責任医師及び治験実施施設

[redacted] 他。日本の45施設

### 10.1.2 公表文献

Cheng S, Hirata K, Sakai F, et al. Long-term efficacy and safety during open-label erenumab treatment in Japanese patients with episodic migraine. Presentation O23-4. Presented at the 47th Congress of the Japan Headache Society, 16 November 2019, Japan.

Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, et al. A randomized phase 2 study of erenumab for the prevention of episodic migraine in Japanese adults. Headache. 2019 Oct 14. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31612482.

### 10.1.3 治験期間

2016年1月6日（最初の被験者の組入れ日）～2019年6月5日（最後の被験者の完了日）

CHUサブスタディ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

### 10.1.4 開発相

第 II 相

### 10.1.5 目的

#### 10.1.5.1 主目的

EM患者を対象に、平均月間片頭痛日数（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。

#### 10.1.5.2 副次目的

有効性：

- 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平均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。

安全性：

- エレヌマブの安全性及び忍容性を評価する。

### 10.1.5.3 在宅での臨床使用サブスタディの目的

主目的：

70 mg/mL AI/Penを2回又は140 mg/mL AI/Penを1回のいずれかを用いて、被験者がエレヌマブの全用量（140 mg）を在宅にて自己投与が可能かを検討する。

副次目的：

70 mg/mL AI/Penを2回又は140 mg/mL AI/Penを1回のいずれかを用いた場合のエレヌマブ投与の安全性及び忍容性を評価する。

## 10.1.6 方法

本試験は、成人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相試験である。適格とされた被験者を無作為化し、プラセボ群、エレヌマブ28 mg群、70 mg群、又は140 mg群に2：1：2：2の比で割り付けた（片頭痛予防薬の使用状況［使用中、過去に使用、使用歴なし］で層別割付）。本試験の構成は、スクリーニング期（初回スクリーニング期及びベースライン期）、二重盲検投与期、非盲検投与期、及び安全性追跡調査期とし、いずれの投与群でも24週間の二重盲検投与期に各治験薬をQ4WでSC投与した（Day 1、Week 4、8、12、16及び20）。76週間の非盲検投与期では、エレヌマブ70 mg又は140 mgをQ4WでSC投与した。

試験デザイン及び評価スケジュールをそれぞれ図 13及び表 85に示す。

本試験では当初、非盲検投与期のエレヌマブの投与量を70 mgに設定していたが、試験実施中に実施計画書を改訂し、各被験者の進捗に応じて非盲検投与期の投与量を以下のように設定した。

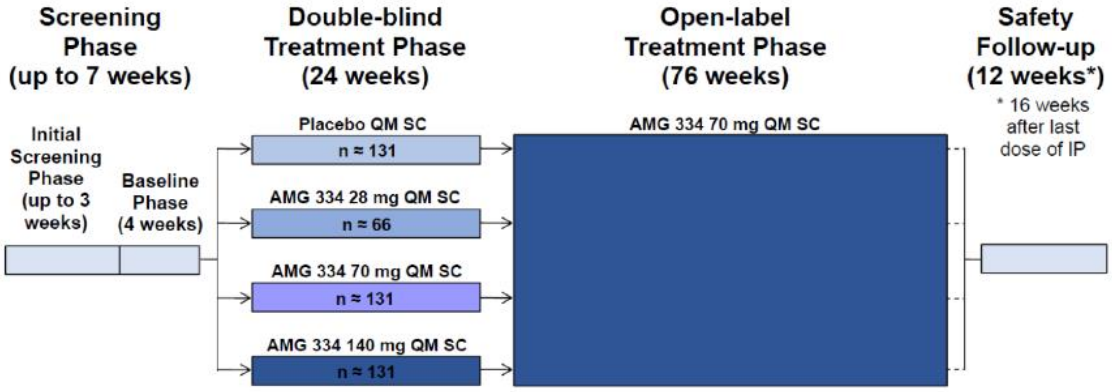
- Week 48を完了：エレヌマブ70 mgの投与を継続（OL70の被験者）
- 二重盲検投与期を継続中：エレヌマブ140 mgを投与（OL140の被験者）
- 非盲検投与期に移行したが、Week 48は完了していない：次回投与時からエレヌマブ140 mgに増量（OL70-140の被験者）

CHUサブスタディ：

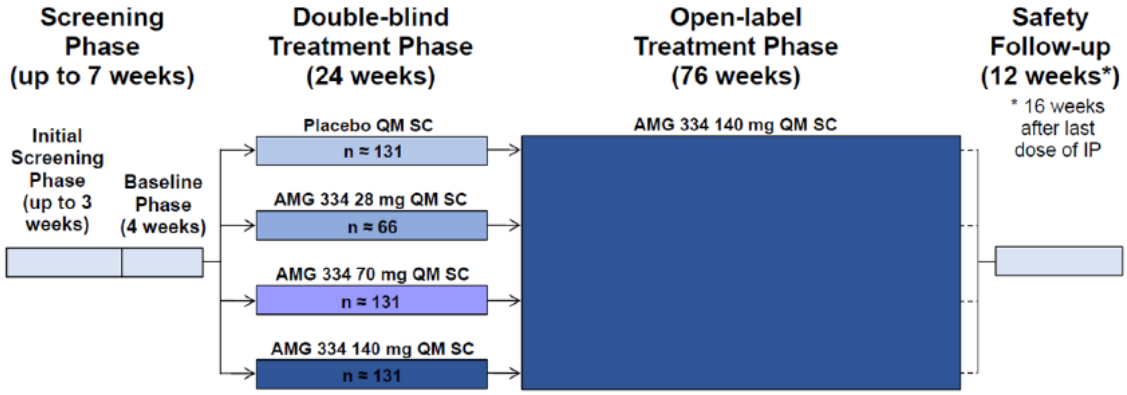
本サブスタディは任意での参加とし、非盲検投与期に適格とされた被験者を無作為化し、70 mg/mL AI/Penを2回又は140 mg/mL AI/Penを1回のいずれかの投与に1：1の比で割り付けた。被験者はDay 1に治験実施医療機関で医師又はスタッフの監視の下、エレヌマブ140 mgを自己投与し、Day 29及び57に在宅で自己投与した。本サブスタディの評価スケジュールを表 86に示す。

## 図 13　試験デザイン及び投与の概要（20120309試験）

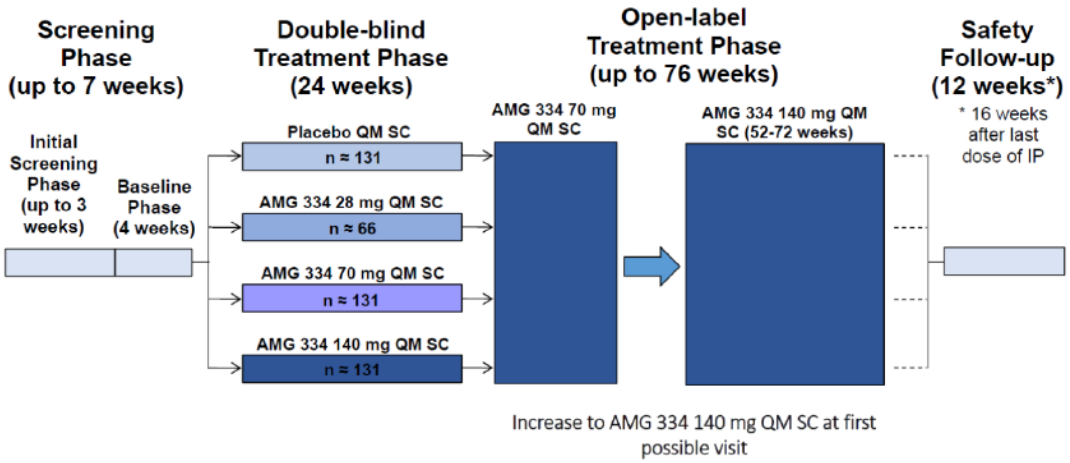
治験実施計画書改訂時点でWeek 48を完了していた被験者に対する試験デザイン（OL70の被験者）




治験実施計画書改訂時点で二重盲検投与期を継続中の被験者に対する試験デザイン（OL140の被験者）




治験実施計画書改訂時点で非盲検投与期に移行したが、Week 48は完了していない被験者に対する試験デザイン（OL70-140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（モジュール5.3.5.1-1.1）

表 85　評価スケジュール（20120309試験）

| Procedures | Screening Phase (up to 7 wks) | | | Double-blind Treatment Phase (24 wks) [1] | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks) [2] | Baseline Phase (4 wks) [1] Wk -4 | Baseline Phase (4 wks) [1] D 1 (pre-rand.) | D 1 (post-rand.) | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 | Wk 16 | Wk 20 | Wk 24 / ET [3] |
| Study Visit | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Phone Call to Subject | Approximately 7 and 14 days after first dose of IP and approximately 7 days after each subsequent dose of IP | | | | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | |
| Calls to IVR/IWR System [2] | X | | X | | X | X | X | X | X | X |
| Entry into the Baseline Phase [4] | | X | | | | | | | | |
| Randomization into the Double-blind Treatment Phase [5] | | | X | | | | | | | |
| Demography | X | | | | | | | | | |
| Medical and Medication History | X | | | | | | | X | | |
| Physical Exam | X | | | | | | | | | X |
| Physical Measurements [7] | X | | X | | | | X | | | X |
| Vital Signs [8] | X | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| Hepatitis Sample Collection | X | | | | | | | | | |
| UDS | X | Testing as needed throughout study based on investigator's clinical suspicion | | | | | | | | |
| Pregnancy Testing- Serum [9] | X | | | | | | | | | |
| Pregnancy Testing- Urine [9] | | X | X | | X | X | X | X | X | X |



Footnotes defined on last page of the table

表 85　評価スケジュール（20120309試験）（続き）

| Procedures | Screening Phase (up to 7 wks) | | | Double-blind Treatment Phase (24 wks) [1] | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks) [2] | Baseline Phase (4 wks) [1] Wk -4 | Baseline Phase (4 wks) [1] D 1 (pre-rand.) | D 1 (post-rand.) | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 | Wk 16 | Wk 20 | Wk 24 / ET [3] |
| Chemistry, Hematology | X | | | X | X | | X | | | X |
| Urinalysis | X | | | | | | | | | X |
| ECG | X | | | X | X | X | X | | | X |
| PK Sampling [10] | | | | X [11] | X [11] | X[11] | X [11] | | | X [11] |
| PK Substudy Sampling [10,12] (~91 subjects) | | | | | | Day 8 and Day 64 | | | | |
| Biomarker Development; Blood | | | | X | | | | | | X |
| Pharmacogenetic Studies [13] (Optional) | | | | X | | | | | | |
| Anti-AMG 334 Antibodies; Serum | | | | X | X | | X | | | X |



Footnotes defined on last page of the table

表 85　評価スケジュール（20120309試験）（続き）

| Procedures | Screening Phase (up to 7 wks) | | | Double-blind Treatment Phase (24 wks) [1] | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks) [2] | Baseline Phase (4 wks) [1] Wk -4 | Baseline Phase (4 wks) [1] D 1 (pre-rand.) | D 1 (post-rand.) | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 | Wk 16 | Wk 20 | Wk 24 / ET [3] |
| COAs [14] | | | | | | X (Daily) | | | | |
| Site Assigns eDiary to Subject | | X | | | | | | | | |
| Subject Brings eDiary to Site for Use during Study Visit | | | X | | X | X | X | X | X | X |
| Migraine Symptom Interference Items [14] | | | | | | X (Daily) | | | | |
| Migraine Physical Function Impact Stand-alone Item [14] | | | | | | X (Daily) | | | | |
| HIT-6 [14] | | X | | X | X | X | X | X | X | X |
| C-SSRS | X | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| BDI-II | X | | X | | | | | | | |
| **Employment Status [17]** | | | **X** | | | | **X** | | | **X** |
| Prior / Concomitant Medications Recording | X | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| IP Administration [15] | | | | X | X | X | X | X | X | |
| Adverse Event/**Serious Adverse Event Collection**/Recording/**Reporting** [16] | X (SAEs only) | | | X | X | X | X | X | X | X |
| Product Complaints Recording | | | | X | X | X | X | X | X | |



Footnotes defined on last page of the table

表 85　評価スケジュール（20120309試験）（続き）

| Procedures | Open-label Treatment Phase (OLTP) (76 wks) [1] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Safety F/U [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Wk 24 (cont) | Wk 28 | Wk 32 | Wk 36 | Wk 40 | Wk 44 | Wk 48 | Wk 52 | Wk 56 | Wk 60 | Wk 64 | Wk 68 | Wk 72 | Wk 76 | Wk 80 | Wk 84 | Wk 88 | Wk 92 | Wk 96 | Wk 100 /ET[3] | Dose increase to 140 mg visit[18] | 12 wk post increase [18] | 16 Wks After Last Dose of IP |
| Study Visit | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Calls to IVR/IWR System [2] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Entry into the OLTP [6] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PE | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | X | X | X | X |
| Body Weight Measurement [7] | | X | | | X | | | X | | | X | | | X | | | | | | X | X | | X |
| Vital Signs [8] | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| UDS | Testing as needed throughout study based on investigator's clinical suspicion | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pregnancy Testing-Serum [9] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Pregnancy Testing-Urine [9] | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Chemistry, Hematology | | X | | X | | | | X | | | | | | X | | | | | | X | X | X | X |
| ECG | | X | | X | | | X | | | | X | | | X | | | X | | | X | X | X | |
| PK Sampling [10] | | X | | X | | | | X | | | | | | X | | | | | | X | X | X | X |
| Anti-AMG 334 Antibodies; Serum | | X | | X | | | | X | | | | | | X | | | | | | X | X | X | X |



Footnotes defined on last page of the table

表 85　評価スケジュール（20120309試験）（続き）

| Procedures | Open-label Treatment Phase (OLTP) (**76** wks) [1] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Safety F/U [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Wk 24 (cont) | Wk 28 | Wk 32 | Wk 36 | Wk 40 | Wk 44 | Wk 48 | Wk 52 | Wk 56 | Wk 60 | Wk 64 | Wk 68 | Wk 72 | Wk 76 | **Wk 80** | **Wk 84** | **Wk 88** | **Wk 92** | **Wk 96** | **Wk 100 /ET[3]** | **Dose increase to 140 mg visit[18]** | **12 wk post increase [18]** | 16 Wks After Last Dose of IP |
| COAs [14] | X (Daily) | | | | | | | | | | | | X (Daily) | | | | | | **X (Daily)** | | | |
| Subject Brings eDiary to Site for Use during Study Visit | | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | X | | | | | | **X** | | | |
| Migraine Symptom Interference Items [14] | X (Daily) | | | | | | | | | | | | X (Daily) | | | | | | **X (Daily)** | | | |
| Migraine Physical Function Impact Stand-alone Item [14] | X (Daily) | | | | | | | | | | | | X (Daily) | | | | | | **X (Daily)** | | | |
| HIT-6 [14] | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | |
| C-SSRS | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | X |
| **Employment Status [17]** | | | | | | | | **X** | | | | | | | **X** | | | | | **X** | | | |
| Concomitant Medications Recording | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | X |
| IP Administration [15] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | | **X** | **X** | |
| Adverse Event/**Adverse Device Effect/Serious Adverse Event Collection** /Recording/**Reporting** [16] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | X |
| Product Complaints Recording | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | **X** | | **X** | **X** | |



BDI-II = Beck Depression Inventory-II; COAs = Clinical Outcomes Assessments; cont = continued; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; D = day; ECG = electrocardiogram; eDiary = electronic diary; ET = early termination; F/U = follow-up; HIT-6 = Headache Impact Test; IP = investigational product; IVR = interactive voice response; IWR = interactive web response; M = month (end of month x); OLTP = open-label treatment phase; PE = physical exam; per. = period; PFS = pre-filled syringe; PK = pharmacokinetics; PROs = Patient-reported Outcomes; QM = monthly; rand. = randomized / randomization; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneous; UDS = urine drug screen; Wk = week (end of week x); Wkly = weekly; WOCBP = women of childbearing potential

[1] Each study visit during the double-blind treatment phase and safety follow-up has a window of ± 3 consecutive calendar days. The day 1 visit (randomization day) has a window of 0, +7 consecutive calendar days; the day 1 visit must occur 28 to 35 days after the week -4 visit date. Each study visit during the open-label treatment phase has a window of ± 4 consecutive calendar days. All study visit target dates are to be calculated from the day 1 visit date. All study procedures for a given study visit are to be completed on the same day.

[2] Sites to access the Interactive Voice Response (IVR) / Interactive Web Response (IWR) System for the following: to enter the subject into the initial screening phase, to randomize an eligible subject, to obtain the investigational product assignment, to enter the subject into the open-label treatment phase, to register the end of investigational product, and to register study early termination or completion. Subject data will be collected in the IVR/IWR System including, but not limited to reason for screen fail (if applicable). Sites to access the IVR/IWR System to obtain the investigational product assignment at weeks 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, and 72. The IVR/IWR System will automatically assign investigational product when a subject is randomized at day 1 and when a subject is entered into the open-label treatment phase at week 24. Investigational product is dosed QM, SC.

[3] A subject who discontinues the study during the double-blind treatment phase will complete the week 24/early termination (ET) visit. A subject who discontinues open-label investigational product or the study during the open-label treatment phase will complete the week 100/early termination (ET) visit. Subjects also will complete the safety follow-up visit 16 weeks after the last dose of investigational product.

[4] Entry into the baseline phase must occur only after completion of initial screening phase procedures

[5] Enrollment (ie, randomization) into the double-blind treatment phase using the IVR/IWR System must occur only after completion of all baseline phase procedures and prior to the first dose of double-blind investigational product (randomization and administration of the first dose of investigational product should occur on day 1)

[6] Entry into the open-label treatment phase using the IVR/IWR System must occur only after completion of all double-blind treatment phase procedures and prior to the first dose of open-label AMG 334

[7] Height and weight, measured without shoes. Height to be collected at the initial screening phase visit only.

[8] Systolic/diastolic blood pressure, heart rate and body temperature. Blood pressure to be obtained after the subject has been in a semi-recumbent position (partial semi- Fowler's position) or supine position in a rested and calm state for at least 5 minutes. At least 2 measurements (separated by at least 5 min) should be made and the average recorded. The position selected for a subject should be used for all blood pressure measurements throughout the study.

[9] Pregnancy testing for women of childbearing potential (WOCBP) Note: Additional on treatment pregnancy testing may be performed at the investigator's discretion or per local laws and regulation.

[10] Samples for PK assessment will be serum.

[11] PK samples collected at a study visit during which investigational product will be administered should be collected before dosing with investigational product (trough)

[12] Only subjects participating in the optional PK substudy (must have provided informed consent for the PK substudy) will have blood samples collected on day 8 and day 64. The PK substudy sampling window is ± 3 consecutive calendar days.

[13] For subjects who provided informed consent for the pharmacogenetic studies, DNA will be obtained from the cell pellet collected in the plasma tube used for the biomarker development sample. Therefore, additional sampling is not required.

[14] Clinical Outcomes Assessments (COAs) and Patient-reported Outcomes (PROs) to be collected by subjects using eDiaries. The HIT-6 is to be completed during applicable study visits before invasive procedures (eg, blood draws) and investigational product administration.

[15] Site study staff to administer investigational product to subjects on day 1 (only after randomization and completion of all day 1 procedures) and at weeks 4, 8, 12, 16, 20, 24 (only after entering the open-label treatment phase and completion of all week 24 procedures), 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, and 96. Investigational product administration should occur after any trough PK sampling. Sites are to record the time of investigational product administration. Following the first 3 doses of investigational product in the double-blind treatment phase (ie, day 1, week 4, week 8), subjects are to remain in the clinic for approximately 1 hour for observation.

[16] Serious adverse events are to be collected after signing of the informed consent through end of study (16 weeks after the last dose of investigational product). Non-serious adverse events and adverse device effects (for OLTP only) are to be collected after the first dose of investigational product through end of study (16 weeks after the last dose of investigational product).

[17] Current employment status will be collected at D1 (pre-rand.), week 12, week 24, and during the open label phase; the status should be collected retrospectively if needed.

[18] Visit for Dose Increase to 140 mg and 12Wk Post Increase to 140 mg apply only to subjects in the open-label phase who have not completed W48 after IRB approval of Protocol Amendment 2.

Source: Table 1; Table 2; Table 3 in Section 16.1.1（モジュール5.3.5.1-1.1）

表 86　評価スケジュール（CHUサブスタディ）

| | Screening[19] | Day 1[20] | Day 28 visit | Day 29 Telephone visit | Day 56 visit | Day 57 Telephone visit | Day 85 visit[21]/ ET[22] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Informed Consent | X | | | | | | |
| Randomization to AMG 334 70 mg/ml AI/pen x2 or AMG 334 140 mg/ml AI/pen IP self-administration arm | | X | | | | | |
| AI/pen Instruction[23] | X | X | | | | | |
| Examination of areas for injection | | X | | | | | |
| Self-administration IP on-site | | X | | | | | |
| Self-administration IP at non-clinic setting | | | | X | | X | |
| Study coordinator IP dispense | | | X | | X | | |
| Study coordinator IP reconcile | | X | | | X | | X |
| Inquiry re: administration of IP | | | | X | | X | |
| Review for Adverse Device Effects | X | X | X | X | X | X | X |
| Review for adverse events/serious adverse events | X | X | X | X | X | X | X |
| Product Complaints Recording (if applicable) | | X | X | X | X | X | X |

AI = autoinjector; CHU = clinical home use; ET = early termination; IP = investigational product

[19] Screening must occur 4 weeks prior to the planned start of the CHU substudy (day 1). IVR System will be adjusted to accommodate CHU substudy screening and randomization information as required.

[20] Day 1 of the CHU substudy may occur at any visit as long as subject has received at least 1 open-label dose of AMG 334 140 mg in the 20120309 main study.

[21] At day 85 of the CHU substudy, subject will receive AMG 334 140 mg SC administered by site staff using PFS formulation and will continue scheduled procedures and assessments as per 20120309 main study.

[22] ET: If a subject early terminates the CHU substudy, he/she may receive administration of AMG 334 140 mg SC at the site as per 20120309 main study and will continue 20120309 scheduled procedures and assessments as per 20120309 main study.

[23] Study coordinator will review AI/pen training materials (Instructions for Use) with subject at screening and will review AI/pen training materials at day 1 of the CHU substudy.

Source: Table 4 in Section 16.1.1（モジュール5.3.5.1-1.2）

### 10.1.7 予定症例数

459例を組み入れ、プラセボ群（131例）、エレヌマブ28 mg群（66例）、70 mg群（131例）、及び140 mg群（131例）に無作為割付けする計画とした。

CHUサブスタディには50例を組み入れる計画とした。

### 10.1.8 診断及び主な適格性基準

スクリーニング時：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、スクリーニング前3カ月間の平均MMDが4日以上15日未満、かつ平均月間頭痛日数が15日未満である20～65歳の患者

ベースライン期：ベースライン期の片頭痛日数が4日以上15日未満かつ頭痛日数が15日未満で、電子版日誌の記録遵守が80%以上の患者

CHUサブスタディ：非盲検投与期にエレヌマブ140 mgを1回以上投与された被験者

### 10.1.9 治験薬、用法・用量、製造ロット番号

治験薬（エレヌマブ28 mg、70 mg、140 mg、プラセボ）をQ4WでSC投与した。治験薬は、二重盲検投与期では3 mLのバイアル製剤（70 mg/mL）を用いた。非盲検投与期では1 mLのPFS製剤（70 mg/mL）を用い、1回又は2回の注射でエレヌマブ70 mg又は140 mgをSC投与した。

CHUサブスタディでは、70 mg/mL AI/Penを2回又は140 mg/mL AI/Penを1回のいずれかを用いてエレヌマブ140 mgをSC投与した。

治験薬の製造ロット番号は以下のとおりである。

エレヌマブ70 mg/mL：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

プラセボ：[redacted]、[redacted]

CHUサブスタディ：エレヌマブ70 mg/mL[redacted]、エレヌマブ140 mg/mL[redacted]

### 10.1.10 投与期間

各被験者の試験参加期間は最大119週間とした。試験期間の内訳は、初回スクリーニング期最大3週間、ベースライン期4週間、二重盲検投与期24週間、非盲検投与期76週間、安全性追跡調査期12週間（治験薬の最終投与から16週後に追跡調査を実施）とした。

治験薬は、プラセボ対照二重盲検投与期及び非盲検投与期に投与した。

### 10.1.11 治験の評価項目

#### 10.1.11.1 主要評価項目

平均MMDのベースラインからの変化を主要評価項目とした。平均MMDは、二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）に認められたMMDを基に算出した。

### 10.1.11.2 副次評価項目

有効性：

- 二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）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
- 二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）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

安全性：

- 有害事象
- 臨床検査値及びバイタルサイン
- 抗エレヌマブ抗体

### 10.1.11.3 在宅での臨床使用サブスタディの評価項目

主要評価項目：

- Day 29及び57における被験者報告によるエレヌマブ140 mgの全量投与の結果

副次評価項目：

- 有害事象、重篤な有害事象、及び機器関連の有害事象の発現率

## 10.1.12 統計手法

無作為割付けされた全被験者をFASとした。

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、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、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。

安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を対象とした。本集団を対象とした解析は、二重盲検投与期を通じて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を除き、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。二重盲検投与期の安全性評価項目及び治験薬曝露状況の要約では、本集団を解析対象とした。非盲検投与期解析対象集団は、非盲検投与期にエレヌマブを1回以上投与されたすべての被験者を対象とした。本集団は、非盲検投与期のデータ解析時に使用した。

治験実施計画書に適合した解析対象集団は、主要及び副次評価項目の感度分析に使用した。

各投与群の記述統計量を評価時点ごとに表示した。連続変数については、観測数、平均値、中央値、SD、SE、第1四分位数、第3四分位数、最小値、及び最大値で要約した。カテゴリカル変数については、被験者の数及び割合を算出した。

主要解析の有効性評価項目は、層別因子及びベースライン値を共変量とし、欠測値を補完しない線形混合効果モデルを用いて解析した。調整前のP値を算出し、各エレヌマブ群とプラセボ群を比較した。Family wiseの第1種の過誤を0.05に制御するため、対比較の検定をエレヌマブ140 mg群とプラセボ群、70 mg群とプラセボ群、28 mg群とプラセボ群の順序で行い、低用量群とプラセボ群の検定は

高用量群で統計的に有意な場合にのみ行うこととした。連続変数の有効性評価項目（各投与群のベースラインからの調整後平均変化量、プラセボ群との調整後の群間差）については、対比較の検定により95% CI及びP値を算出した。2値変数の有効性評価項目（プラセボ群との調整後オッズ比）については、95% CI及びP値を算出した。なお、非盲検投与期では有効性評価項目のベースラインとして、本試験のベースライン値を用いた。

全有害事象は投与群ごとに要約した。各有害事象名は、MedDRA version 20.1（二重盲検投与期）及びversion 22.0（非盲検投与期）を用いて読み替え、MedDRA/J version 20.1及びversion 22.0で翻訳した。また、有害事象の重症度はCTCAE 4.03版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。二重盲検投与期及び非盲検投与期では、すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、及び医療機器の使用に関連した（機器関連）有害事象について、それぞれ発現した被験者の割合及び曝露で調整した発現頻度を要約した。非盲検投与期の発現頻度は、当該有害事象の発現直前に投与したエレヌマブの用量（70 mg又は140 mg）ごとに集計された。

CTCAEグレードで評価した絶対好中球数のベースラインに対するシフトテーブルをそれぞれの試験期間で投与群ごとに作成した。また、絶対好中球数、ALT、及びASTのベースラインからの変化をそれぞれの試験期間で評価時点ごとに算出した。肝機能に関連した検査項目（AST、ALT、総ビリルビン、ALP）の異常値は、それぞれの試験期間で投与群ごとに要約した。バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、体重）については、ベースラインからの変化の推移を投与群ごとに記述統計量で提示した。なお、非盲検投与期では安全性評価項目のベースラインとして、非盲検投与期での初回投与直前の値を用いた。また、非盲検投与期にエレヌマブの投与量を70 mgから140 mgに増量した被験者での増量後のデータでは、ベースラインとして増量直前の値を用いた。

自殺念慮又は自殺行動が認められた被験者数及び割合については、それぞれの試験期間で投与群ごとに記述的に要約した。また、C-SSRSに基づく評価で自殺念慮又は自殺行動がベースラインから最も悪化したときのシフトテーブルを作成した。心電図異常が認められた被験者の割合については、それぞれの試験期間で投与群ごとに要約した。

CHUサブスタディでは、Day 29及び57にエレヌマブ140 mg全量を在宅で自己投与した被験者の割合を投与群ごとに集計した。CHUサブスタディに組み入れられた被験者の有害事象、重篤な有害事象、及び機器関連の有害事象の発現率を要約した。

## 10.2 結果の要約

### 10.2.1 被験者の内訳

スクリーニングされた543例中475例を無作為化し、プラセボ群（136例）、エレヌマブ28 mg群（67例）、70 mg群（135例）、又は140 mg群（137例）に割り付けた。二重盲検投与期では、無作為化された475例のうち治験薬を1回以上投与された被験者は474例（99.8%；プラセボ群136例［100%］、エレヌマブ28 mg群66例［98.5%］、70 mg群135例［100%］、140 mg群137例［100%］）、治験薬投与を完了した被験者は463例（97.5%）、治験薬投与を中止した被験者は11例（2.3%）であった。二重盲検投与期を完了（Week 24の評価を完了）した被験者は462例（97.3%）、二重盲検投与期に試験を中止した

被験者は12例（2.5%）であり、中止理由の内訳は被験者の希望8例（1.7%）、治験実施計画書で規定する基準に該当3例（0.6%）、及び治験依頼者による判断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回以上投与された。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。そのうち、非盲検投与期を完了した被験者は426例（92.8%）、非盲検投与期に試験を中止した被験者は33例（7.2%）であり、中止理由の内訳は被験者の希望27例（5.9%）、治験実施計画書で規定する基準に該当5例（1.1%）、及び治験依頼者による判断1例（0.2%）であった。

FASは475例、二重盲検投与期の安全性解析対象集団は474例、有効性解析対象集団は473例、非盲検投与期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団はいずれも459例であった。

CHUサブスタディには49例が登録され、70 mg/mL AI/Pen 2回の自己投与に24例が、140 mg/mL AI/Pen 1回の自己投与に25例が無作為に割り付けられ、すべての被験者が割り付けられた方法で自己投与を行い、試験を完了した。

## 10.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

FASの人口統計学的特性を表 87に示す。主な人口統計学的特性は以下のとおりであった。

性別：男性15.8%（75/475例）、女性84.2%（400/475例）

年齢：平均値44.0歳（範囲20～64歳）

人種：アジア人100%（475/475例）

民族：ヒスパニック系又はラテン系以外100%（475/475例）

表 87　人口統計学的特性（FAS）（20120309試験［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) | 66 (98.5) | 135 (100.0) | 137 (100.0) | 475 (100.0) |
| Black or African American | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 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 |

N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with non-missing values.

Source: Table 14-2.1.401（モジュール5.3.5.1-1.2）

有効性解析対象集団のベースライン時の疾患特性を表 88に示す。主なベースライン時の疾患特性は以下のとおりであった。

MMD、平均値（SD）：7.86（2.33）日

片頭痛急性期治療薬の月間使用日数、平均値（SD）：5.64（2.78）日

片頭痛の罹患期間（前兆の有無は問わない）、平均値（SD）：16.91（12.67）年

前兆を伴う片頭痛（経験あり）：124例（26.1%）

前兆を伴わない片頭痛（経験あり）：442例（93.1%）

片頭痛予防薬の使用状況：使用中44例（9.3%）、過去に使用271例（57.1%）、使用歴なし160例（33.7%）

表 88　ベースライン時の疾患特性（FAS）（20120309試験［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) |
| 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) |
| 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 | 11.9 | 13.74 | 13.3 | 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 |
| Acute headache medications used during baseline phase - n (%) | | | | | |
| Any acute medication | 136 (100.0) | 67 (100.0) | 135 (100.0) | 137 (100.0) | 475 (100.0) |
| Migraine specific | 130 (95.6) | 61 (91.0) | 122 (90.4) | 126 (92.0) | 439 (92.4) |
| Non-migraine specific | 75 (55.1) | 44 (65.7) | 86 (63.7) | 81 (59.1) | 286 (60.2) |
| 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 | 7.0 | 8.0 | 7.47 | 8.0 | 7.88 |
| Q1, Q3 | 6.0, 9.2 | 6.0, 9.0 | 6.0, 9.0 | 6.0, 10.0 | 6.0, 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 | 9.0 | 9.0 | 9.0 | 9.88 | 9.0 |
| Q1, Q3 | 7.0, 11.0 | 7.0, 10.0 | 7.0, 11.0 | 8.0, 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 | 2.5 | 2.84 | 2.86 | 2.94 | 2.78 |
| Median | 5.6 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Q1, Q3 | 4.0, 7.0 | 4.0, 7.0 | 4.0, 7.47 | 4.0, 8.0 | 4.0, 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; MPFID = Migraine Physical Function; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with non-missing values

[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.

BDI-II 21-item questionnaire was used.

MPFID stand-alone item provided an assessment of overall impact of migraine on everyday activities and ranges from 0 to 100. Higher scores represented greater impact of migraine (ie, higher burden).

Source: Table 9-4（モジュール5.3.5.1-1.1）

## 10.2.3 有効性の結果

有効性の主要及び副次評価項目の要約を表 89に示す。なお、いずれの評価項目でも二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）における結果を評価した。

主要評価項目である平均MMDのベースラインからの変化（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群0.06（-0.46, 0.58）日、エレヌマブ28 mg群-1.19（-1.91, -0.47）日、70 mg群 -2.25（-2.78, -1.73）日、140 mg群-1.83（-2.35, -1.31）日であり、プラセボ群と比較していずれのエレヌマブ群でも有意に減少した（エレヌマブ28 mg群P=0.004、70 mg群及び140 mg群P<0.001）。

副次評価項目の結果は以下のとおりである。

- 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は、プラセボ群（7.4%）と比較してエレヌマブ28 mg群（19.7%）、70 mg群（28.9%）、及び140 mg群（27.7%）で有意に上回った（エレヌマブ28 mg群P=0.009、70 mg群及び140 mg群P<0.001）。
- 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（最小二乗平均値［95% CI］）は、プラセボ群（0.88［0.44, 1.33］日）と比較してエレヌマブ28 mg群（-0.19［-0.80, 0.43］日）、70 mg群（-1.19［-1.64, -0.74］日）、及び140 mg群（-1.16［-1.60, -0.71］日）で有意に減少した（エレヌマブ28 mg群P=0.004、70 mg群及び140 mg群P<0.001）。

**表 89　有効性の主要及び副次評価項目の要約（有効性解析対象集団）**
**（20120309試験［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
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.

Source: Table 10-1; Table 10-4; Table 10-5（モジュール5.3.5.1-1.1）

非盲検投与期

459例におけるMMDのベースライン平均値（SD）は7.89（2.3）日であり、Week 28、Week 52及びWeek 100でのMMDのベースラインからの変化の平均値（SD）はそれぞれ-2.43（3.89）、-2.76（4.01）日及び-2.91（4.05）日であった。平均MMDがベースラインから50%以上減少した被験者数（%）はWeek 28、Week 52及びWeek 100でそれぞれ174例（38.2%）、190例（43.1%）及び177例（44.5%）であった。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（SD）は5.66（2.78）日であり、平均月間使用日数のベースラインからの変化（SD）はWeek 28、Week 52及びWeek 100でそれぞれ-1.34（3.43）、-1.66（3.61）及び-1.70（3.73）日であった。

## 10.2.4 安全性の結果

### 10.2.4.1 曝露状況

二重盲検投与期の治験薬曝露状況を表 90に示す。

安全性解析対象集団の大部分の被験者（プラセボ群98.5%、エレヌマブ28 mg群98.5%、70 mg群94.1%、140 mg群97.1%）は治験実施計画書で規定されている6回の治験薬投与を受けた。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、プラセボ群166.2（10.7）日、エレヌマブ28 mg群166.9（4.0）日、70 mg群163.7（19.0）日、140 mg群164.9（17.7）日であった。

**表 90　二重盲検投与期の治験薬曝露状況（安全性解析対象集団）（20120309試験［主要解析］）**

| | | AMG 334 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 136) | 28 mg (N = 66) | 70 mg (N = 135) | 140 mg (N = 137) | All (N = 338) |
| Total number of investigational product doses received - n (%) | | | | | |
| 1 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 3 (0.9) |
| 2 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 3 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 4 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 5 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 3 (2.2) | 1 (0.7) | 5 (1.5) |
| 6 | 134 (98.5) | 65 (98.5) | 127 (94.1) | 133 (97.1) | 325 (96.2) |
| Duration of exposure to investigational product (days)[a] | | | | | |
| n | 136 | 66 | 135 | 137 | 338 |
| Mean | 166.2 | 166.9 | 163.7 | 164.9 | 164.8 |
| SD | 10.7 | 4.0 | 19.0 | 17.7 | 16.6 |
| Median | 168.0 | 168.0 | 168.0 | 168.0 | 168.0 |
| Q1, Q3 | 167.0, 168.0 | 166.0, 168.0 | 166.0, 168.0 | 167.0, 168.0 | 166.0, 168.0 |
| Min, Max | 56, 171 | 137, 171 | 28, 175 | 28, 171 | 28, 175 |

% = n/N x 100; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with non-missing values
Double-blind treatment phase (DBTP) investigational product (IP) was dosed at day 1, week 4, week 8, week 12, week 16, and week 20.

[a] Duration of exposure to DBTP IP was calculated as (minimum [last DB dose date + 27, first open-label treatment phase {OLTP} dose date - 1, end of study {EOS} date] - first DB dose date + 1) for subjects who received OLTP IP dose, and (minimum [last DB dose date + 27, EOS date] - first DB dose date + 1) for subjects who did not receive any OLTP IP dose.

Source: Table 12-1（モジュール5.3.5.1-1.1）

非盲検投与期の治験薬曝露状況を表 91に示す。

非盲検投与期では安全性解析対象集団の459例のうち、420例（91.5%）が治験実施計画書で規定した最多投与回数である19回の治験薬投与を受けた［エレヌマブ70 mg群240例（62.2%）、140 mg群68例

（36.0%）］。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、エレヌマブ70 mgが13.7（7.3）月、140 mgが16.4（3.1）月であった。

**表 91　非盲検投与期の治験薬曝露状況（非盲検投与期安全性解析対象集団）（20120309試験［最終解析］）**

| | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|
| | 70 mg (N = 386) | 140 mg (N = 189) | Total (N = 459) |
| Total number of open-label doses received - n (%) | | | |
| 1 | 26 (6.7) | 2 (1.1) | 4 (0.9) |
| 2 | 16 (4.1) | 1 (0.5) | 1 (0.2) |
| 3 | 26 (6.7) | 0 (0.0) | 3 (0.7) |
| 4 | 15 (3.9) | 0 (0.0) | 2 (0.4) |
| 5 | 18 (4.7) | 1 (0.5) | 2 (0.4) |
| 6 | 25 (6.5) | 0 (0.0) | 2 (0.4) |
| 7 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 8 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 9 | 3 (0.8) | 0 (0.0) | 3 (0.7) |
| 10 | 2 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (0.4) |
| 11 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 12 | 1 (0.3) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 13 | 2 (0.5) | 25 (13.2) | 2 (0.4) |
| 14 | 1 (0.3) | 16 (8.5) | 2 (0.4) |
| 15 | 1 (0.3) | 14 (7.4) | 3 (0.7) |
| 16 | 2 (0.5) | 22 (11.6) | 2 (0.4) |
| 17 | 2 (0.5) | 15 (7.9) | 2 (0.4) |
| 18 | 6 (1.6) | 24 (12.7) | 8 (1.7) |
| 19 | 240 (62.2) | 68 (36.0) | 420 (91.5) |
| Duration of exposure to open-label treatment (study months)[a] | | | |
| n | 386 | 189 | 459 |
| Mean | 13.7 | 16.4 | 18.3 |
| SD | 7.3 | 3.1 | 3.0 |
| Median | 18.9 | 17.1 | 19.0 |
| Q1, Q3 | 5.0, 19.0 | 14.9, 19.0 | 18.9, 19.0 |
| Min, Max | 1, 19 | 1, 19 | 1, 19 |

EOS = end of study; OLTP = open-label treatment phase
% = n / N x 100; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data

Note: OLTP investigational product was dosed monthly from week 24 to end of the OLTP.

[a] Duration of exposure to OLTP investigational product was calculated as (minimum [last OLTP dose date + 27, EOS date] - first OLTP dose date + 1) / 28 for the subjects receiving only 70 or 140 mg. For the subjects receiving both 70 and 140 mg: 70 mg duration = (minimum [first 140-mg dose date - 1, last 70-mg dose date + 27, EOS date] - first 70-mg dose date + 1) / 28; 140 mg duration = (minimum [last 140-mg dose date + 27, EOS date] - first 140-mg dose date + 1) / 28.

Source: Table 8-1（モジュール5.3.5.1-1.2）

## 10.2.4.2 有害事象

## 10.2.4.2.1 有害事象の要約

### 10.2.4.2.1.1 二重盲検投与期

二重盲検投与期における有害事象の要約を表 92に示す。

有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群67.6%（92/136例）、エレヌマブ28 mg群60.6%（40/66例）、70 mg群70.4%（95/135例）、140 mg群69.3%（95/137例）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。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、プラセボ群（1例、0.7%）及びエレヌマブ70 mg群（2例、1.5%）で認められた。重篤な有害事象を発現した

被験者の割合は、プラセボ群2.9%（4/136例）、エレヌマブ28 mg群1.5%（1/66例）、70 mg群0.7%（1/135例）、140 mg群0.7%（1/137例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

**表 92　二重盲検投与期における有害事象の要約（安全性解析対象集団）（20120309試験［主要解析］）**

| | | AMG 334 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Double-blind Treatment Phase | Placebo (N = 136) n (%) | 28 mg (N = 66) n (%) | 70 mg (N = 135) n (%) | 140 mg (N = 137) n (%) | All (N = 338) n (%) |
| All treatment-emergent adverse events | 92 (67.6) | 40 (60.6) | 95 (70.4) | 95 (69.3) | 230 (68.0) |
| Frequent treatment-emergent adverse events (≥ 2% in the All AMG 334 group) | | | | | |
| 上咽頭炎 | 40 (29.4) | 22 (33.3) | 39 (28.9) | 45 (32.8) | 106 (31.4) |
| 便秘 | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 6 (4.4) | 7 (5.1) | 13 (3.8) |
| 咽頭炎 | 3 (2.2) | 3 (4.5) | 5 (3.7) | 3 (2.2) | 11 (3.3) |
| 背部痛 | 2 (1.5) | 3 (4.5) | 7 (5.2) | 1 (0.7) | 11 (3.3) |
| 齲歯 | 3 (2.2) | 2 (3.0) | 6 (4.4) | 2 (1.5) | 10 (3.0) |
| 胃腸炎 | 4 (2.9) | 2 (3.0) | 2 (1.5) | 5 (3.6) | 9 (2.7) |
| 上腹部痛 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 5 (3.7) | 2 (1.5) | 8 (2.4) |
| Grade ≥ 2 | 60 (44.1) | 33 (50.0) | 66 (48.9) | 65 (47.4) | 164 (48.5) |
| Grade ≥ 3 | 4 (2.9) | 1 (1.5) | 3 (2.2) | 0 (0.0) | 4 (1.2) |
| Grade ≥ 4 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| Serious adverse events | 4 (2.9) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

% = n/N x 100; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event in that class.
Grading categories determined using CTCAE version 4.03.　Coded using MedDRA version 20.1.
Source: Table 12-2; Table 12-4（モジュール5.3.5.1-1.1）

### 10.2.4.2.1.2 非盲検投与期

非盲検投与期における有害事象の要約を表 93に示す。なお、有害事象の発現頻度は、100患者・年あたりの被験者数で示す。

非盲検投与期の曝露で調整した有害事象の発現頻度は、被験者全体で100患者・年あたり207.1例であり、エレヌマブ70 mg投与期間では211.7例、エレヌマブ140 mg投与期間では213.8例であった。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。グレード3の有害事象の発現頻度は100患者・年あたり3.9例であった。グレード4の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ100患者・年あたり3.7例及び0.8例であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 93　非盲検投与期における有害事象の要約（非盲検投与期安全性解析対象集団）
（20120309試験［主要解析］）

| | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|
| Open-label Treatment Phase | 70 mg (N = 386) n (%)/e [r] | 140 mg (N = 189) n (%)/e [r] | Total (N = 459) n (%)/e [r] |
| All treatment-emergent adverse events | 292 (75.6) / 137.9 [211.7] | 173 (91.5) / 80.9 [213.8] | 422 (91.9) / 203.8 [207.1] |
| Frequent treatment-emergent adverse events (> 5 subjects per 100 subject years) | | | |
| 上咽頭炎 | 174 (45.1) / 286.1 [60.8] | 109 (57.7) / 174.2 [62.6] | 274 (59.7) / 455.8 [60.1] |
| インフルエンザ | 46 (11.9) / 430.4 [10.7] | 29 (15.3) / 255.8 [11.3] | 75 (16.3) / 685.0 [10.9] |
| 胃腸炎 | 27 (7.0) / 441.6 [6.1] | 15 (7.9) / 267.9 [5.6] | 41 (8.9) / 706.1 [5.8] |
| Grade ≥ 2 | 238 (61.7) / 217.8 [109.3] | 147 (77.8)/ 120.5 [122.0] | 358 (78.0) / 324.4 [110.4] |
| Grade ≥ 3 | 19 (4.9) / 449.1 [4.2] | 9 (4.8) / 271.6 [3.3] | 28 (6.1) / 720.7 [3.9] |
| Grade ≥ 4 | 0 (0.0) / 466.7 [0.0] | 0 (0.0) / 280.1 [0.0] | 0 (0.0) / 746.8 [0.0] |
| Serious adverse events | 18 (4.7) / 450.9 [4.0] | 9 (4.8) / 270.7 [3.3] | 27 (5.9) / 721.6 [3.7] |
| Leading to discontinuation of investigational product | 4 (1.0) / 465.9 [0.9] | 2 (1.1) / 279.4 [0.7] | 6 (1.3) / 745.3 [0.8] |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) / 466.7 [0.0] | 0 (0.0) / 280.1 [0.0] | 0 (0.0) / 746.8 [0.0] |

% = n / N x 100; e = sum across all subjects, the total time at risk in the OLTP in years; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event in that class; r = exposure-adjusted subject rate per 100 subject-years (n / e x 100); OLTP = open-label treatment phase

Time at risk during the OLTP was the time from first dose of OLTP investigational product through to onset of first event in the OLTP or the min (end of study date, last investigational product dose + 112).

Grading categories determined using CTCAE version 4.03.　Coded using MedDRA version 22.0.

Source: Table 8-2; Table 8-4（モジュール5.3.5.1-1.2）

## 10.2.4.2.2 全有害事象

### 10.2.4.2.2.1 二重盲検投与期

二重盲検投与期に発現したすべての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を表 付録2-1及び表 付録2-2に示す。

エレヌマブ群全体（エレヌマブ28 mg群、70 mg群、及び140 mg群の合計）で2%以上の被験者に認められた有害事象は、上咽頭炎（プラセボ群29.4%、エレヌマブ群全体31.4%、以下同順）、便秘（1.5%、3.8%）、咽頭炎（2.2%、3.3%）、背部痛（1.5%、3.3%）、齲歯（2.2%、3.0%）、胃腸炎（2.9%、2.7%）、及び上腹部痛（0.7%、2.4%）であった。これらの有害事象の重症度は大部分がグレード1又は2であったが、グレード3の事象として齲歯（エレヌマブ70 mg群1例［0.7%］）が認められた。また、プラセボ群及びエレヌマブ28 mg群と比較して70 mg群及び140 mg群で発現した被験者の割合が高かった便秘を除き、いずれの事象でもその発現率、重症度、及び種類に投与群間で顕著な差はみられなかった。

### 10.2.4.2.2.2 非盲検投与期

非盲検投与期に被験者全体で100患者・年あたり5例超の頻度で認められた有害事象は、上咽頭炎（60.1例）、インフルエンザ（10.9例）、胃腸炎（5.8例）であり、これらの重症度はいずれもグレード1又は2であった。

### 10.2.4.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

二重盲検投与期に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、片頭痛（プラセボ群1例）、全身性エリテマトーデス（エレヌマブ70 mg群1例）、及びそう痒性皮疹（70 mg群1例）であった。

非盲検投与期に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の曝露で調整した100患者・年あたりの発現頻度は被験者全体で0.8例であり、エレヌマブ70 mg投与期間で0.9例、140 mg投与期間で0.7例であった。2例以上に発現した事象は認められなかった。

### 10.2.4.2.4 重篤な有害事象

二重盲検投与期に認められた重篤な有害事象の投与群別の発現例数は、プラセボ群4例（2.9%）、エレヌマブ28 mg群1例（1.5%）、70 mg群1例（0.7%）、140 mg群1例（0.7%）であった。いずれの重篤な有害事象の発現例数も1例であり、各投与群で認められた事象は、プラセボ群では痔核、片頭痛、プリンツメタル狭心症、及び腎細胞癌、エレヌマブ28 mg群では手骨折、70 mg群では全身性エリテマトーデス、140 mg群では胃腸炎及び腸結核（同一被験者に発現）であった。

非盲検投与期では、曝露で調整した重篤な有害事象の100患者・年あたりの発現頻度は被験者全体で3.7例であり、エレヌマブ70 mg投与期間で4.0例、140 mg投与期間で3.3例であった。2例以上に発現した事象は認められなかった。本期間に治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象が2例に認められ、内訳は乳管内増殖性病変（1例）及び乳癌（1例）であった。

重篤な有害事象の叙述を付録1　1.3項及び1.4項に示す。

### 10.2.4.2.5 死亡

死亡に至った有害事象は、二重盲検投与期及び非盲検投与期のいずれの期間でも認められなかった。

### 10.2.4.2.6 注目すべき有害事象

虚血性中枢神経系血管障害、虚血性心疾患、末梢動脈疾患、高血圧、便秘、及び脱毛症をエレヌマブの注目すべき有害事象とした。

1. 虚血性中枢神経系血管障害
   全期間を通じ、虚血性中枢神経系血管障害に該当する事象は認められなかった。
2. 虚血性心疾患
   二重盲検投与期では、虚血性心疾患に該当する事象はプラセボ群の2例に認められ、内訳はプリンツメタル狭心症及び心電図T波逆転であった。
   非盲検投与期では、虚血性心疾患に該当する事象はエレヌマブ70 mg投与期間で2例（狭心症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加）及び140 mg投与期間で1例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められた。
3. 末梢動脈疾患
   二重盲検投与期では、末梢動脈疾患に該当する事象は認められなかった。

非盲検投与期では、末梢動脈疾患に該当する事象はエレヌマブ70 mg投与期で2例（末梢血管障害及びレイノー現象）に認められた。

4. 高血圧

二重盲検投与期では、高血圧に該当する事象はエレヌマブ70 mg投与群の1例に認められた。
非盲検投与期では、高血圧に該当する事象はエレヌマブ70 mg投与期間で7例及び140 mg投与期間で3例に認められた。

5. 便秘

二重盲検投与期では、便秘に該当する事象はプラセボ群2例（100患者・年あたり3.2例）、エレヌマブ70 mg群7例（11.8例）、140 mg群8例（13.1例）に認められた。便秘に該当する事象の内訳は腹部膨満（エレヌマブ140 mg群1例）及び便秘（プラセボ群2例、エレヌマブ70 mg群7例及び140 mg群7例）であった。
非盲検投与期では、便秘に該当する事象はエレヌマブ70 mg投与期間で18例（4.0例）及び140 mg投与期間で5例（1.8例）に認められた。便秘に該当する事象の内訳は腹部膨満（エレヌマブ70 mg投与期間2例）、便秘（エレヌマブ70 mg投与期間14例、140 mg投与期間5例）、鼓腸（エレヌマブ70 mg投与期間1例）及び術後イレウス（エレヌマブ70 mg投与期間1例）であった。本期間では重篤な事象として1例に術後イレウスが認められたが、治験薬との関連はなしと判断された。便秘に該当する事象のいずれにおいても、初回投与から発現までの時間に明らかな傾向は認められなかった。

6. 脱毛症

二重盲検投与期では、脱毛症に該当する事象は認められなかった。
非盲検投与期では、脱毛症に該当する事象はエレヌマブ70 mg投与期間で2例及び140 mg投与期間で2例に認められた。脱毛症に該当する事象の内訳は脱毛症（エレヌマブ70 mg投与期間1例、140 mg投与期間1例）、円形脱毛症（エレヌマブ70 mg投与期間1例）及びアンドロゲン性脱毛症（エレヌマブ140 mg投与期間1例）であった。

### 10.2.4.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

二重盲検投与期及び非盲検投与期のいずれの期間においても、血液生化学検査（肝機能検査、クレアチニン）、血液学的検査（総好中球数）、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に重要な変動はみられなかった。

### 10.2.4.4 自殺念慮及び自殺行動

C-SSRSに基づく評価では、自殺念慮又は自殺行動のリスクがプラセボ群と比較してエレヌマブ群で高いとの結果は得られなかった。非盲検投与期においても臨床的に重要な所見は認められなかった。

### 10.2.4.5 抗エレヌマブ抗体

二重盲検投与期では、安全性解析対象集団のうち当該投与期の結合抗体検査結果が得られた被験者の2.4%（8/338例）はベースライン時に抗エレヌマブ結合抗体陰性（又は未評価）、かつエレヌマブ

投与後の結果が陽性であった（エレヌマブ28 mg群6.1%［4/66例］、70 mg群3.0%［4/135例］、140 mg群0%［0/137例］）。また、いずれの被験者でも中和抗体は認められなかった。

非盲検投与期では、エレヌマブを投与した被験者の1.5%（7/459例）に抗エレヌマブ結合抗体が新たに検出された。これら7例のうち4例（57.1%）の結合抗体は一過性に出現した。またこれら7例のうち4例は二重盲検投与期にプラセボ投与を受け、非盲検投与期にエレヌマブ投与を開始し、他の3例は二重盲検投与期にエレヌマブ投与を受け、結合抗体陰性であった（二重盲検投与期にエレヌマブ28 mg投与群で非盲検投与期に70 mg/140 mgを投与：1例、二重盲検投与期にエレヌマブ70 mg投与群で非盲検投与期に70 mgを投与：2例）。非盲検投与期に抗エレヌマブ中和抗体が陽性となった被験者はいなかった。

全試験期間では、3.2%（15/471例）の被験者に抗エレヌマブ結合抗体が検出された。これら15例のうち11例（73.3%）の結合抗体は一過性に出現した。中和抗体が認められた被験者はいなかった。なお、エレヌマブを投与した被験者のうち、投与前から抗エレヌマブ結合抗体を有していた被験者はいなかった。また、抗エレヌマブ結合抗体陽性であった15例のうち、器官別大分類の免疫系障害に該当する有害事象を発現した被験者はいなかった。

### 10.2.4.6 在宅での臨床使用

CHUサブスタディにおいて、すべての被験者（49/49例）がDay 29及び57の両時点で、割り付けられた方法での自己投与により、エレヌマブ140 mgを全量投与した。

有害事象全体の発現率は51.0%（25/49例）であり、70 mg/mL AI/Penを2回投与した群では45.8%（11/24例）及び140 mg/mL AI/Penを1回投与した群では56.0%（14/25例）であった。重篤な有害事象は70 mg/mL AI/Penを2回投与した1例（4.2%）に認められた（グレード2のマイコバクテリア感染）。死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

上咽頭炎［11例（22.4%）：70 mg/mL AI/Penを2回投与5例（20.8%）、140 mg/mL AI/Penを1回投与6例（24.0%）］及び注射部位反応［2例（4.1%）：70 mg/mL AI/Penを2回投与1例（4.2%）、140 mg/mL AI/Penを1回投与1例（4.0%）］を除いて、2例以上に認められた有害事象はなかった。機器関連の有害事象は、70 mg/mL AI/Penを2回投与した被験者では2例［注射部位出血及び皮下出血、各1例（4.2%）］、140 mg/mL AI/Penを1回投与した被験者では1例［注射部位反応（4.0%）］に発現した。

## 10.2.5 薬物動態の結果

薬物動態の解析は、薬物濃度解析用に採取された4824検体を対象とした。薬物濃度解析用検体は二重盲検投与期ではDay 1、Week 4、8、12及び24のエレヌマブ投与前、並びにDay 8（Week 1）及びDay 64（Week 9）のエレヌマブ投与後に、非盲検投与期ではWeek 28、36、52及び76のエレヌマブ投与前、並びにWeek 100に採取した。

二重盲検投与期に測定した血清中エレヌマブ濃度の平均値は、エレヌマブ28 mg群と70 mg群の間では投与量比（2.5倍）以上に増加し、70 mg群の定常状態のトラフ濃度は28 mg群の3.2～3.8倍であった。一方、エレヌマブ70 mg群と140 mg群の間ではほぼ投与量に比例して増加し、140 mg群の定常状態のトラフ濃度は70 mg群の2.1～2.4倍であった。非盲検投与期では、Week 52からWeek 100の間に測

定されたトラフ濃度の平均値はエレヌマブ70 mg群が8110～9640 ng/mL、140 mg群が19700～20200 ng/mLであった。

二重盲検投与期に抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった被験者の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、陰性であった被験者と比較してエレヌマブ28 mg群では11%～139%、70 mg群では42%～120%であった。なお、エレヌマブ140 mg群では、抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった被験者はいなかった。非盲検投与期のWeek 100時点では、二重盲検投与期にエレヌマブが投与され、抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった被験者の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、結合抗体陰性であった被験者と比較して最大48%低かった。

## 10.3 結論

- EM被験者にエレヌマブ（28、70又は140 mg）をSC投与した結果、プラセボ群と比較していずれのエレヌマブ群でも主要評価項目（平均MMDのベースラインからの変化）及び副次評価項目（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、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）で有意差が認められた。エレヌマブ70 mg群及び140 mg群の有効性は同程度であった。しかし、エレヌマブ28 mg群の有効性は、各評価時点の主要評価項目及びすべての副次評価項目で70 mg群及び140 mg群と比較してやや低かった。非盲検投与期では、MMDのベースラインからの変化の平均値、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おいて有効性の持続が認められた。
- 二重盲検投与期の血清中エレヌマブ濃度を評価した結果、定常状態のトラフ濃度の平均値は、エレヌマブ28 mg群と70 mg群の間ではやや投与量比以上に増加し、70 mg群と140 mg群の間ではほぼ投与量に比例して増加した。また、抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった被験者の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、陰性であった被験者と比較して11%～139%であった。非盲検投与期のWeek 100時点では、抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった被験者の血清中エレヌマブ濃度の平均値は陰性であった被験者と比較して最大48%低かった。
- 二重盲検投与期では、有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、いずれもプラセボ群、エレヌマブ28 mg群、70 mg群、及び140 mg群の間で同程度であった。個別の有害事象については、プラセボ群及びエレヌマブ28 mg群と比較して70 mg群及び140 mg群で発現した被験者の割合が高かった便秘を除き、その発現率、重症度、及び種類に投与群間で顕著な差はみられなかった。死亡に至った有害事象は発現せず、臨床検査値（肝機能検査、クレアチニン及び総好中球数）、バイタルサイン、心電図、及びC-SSRSに基づく評価では臨床的に重要な所見は認められなかった。非盲検投与期に認められた有害事象の種類及び頻度は二重盲検投与期とおおむね同様であり、長期間の投与に伴う有害事象の発現頻度の変化及び新たな問題となる有害事象の発現は認められなかった。
- 全試験期間では、抗体検査結果が得られた被験者のうち15例（3.2%）の被験者に抗エレヌマブ結合抗体が検出された。いずれの被験者でも中和抗体は認められなかった。抗エレヌマブ結合抗体陽性であった15例のうち、器官別大分類の免疫系障害に該当する有害事象を発現した被験者はおらず、抗エレヌマブ結合抗体陽性の被験者で安全性に関する特段の所見は認められなかった。

- CHUサブスタディでは、Week 4及びWeek 8の両時点ですべての被験者が70 mg/mL AI/Penを2回投与又は140 mg/mL AI/Pen 1回投与のいずれかを行い、エレヌマブ140 mg全量の在宅での自己投与が可能であった。

# 11. 20170609試験（主要解析）（評価資料）

標題: 日本人を対象とした片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照第III相試験

## 11.1 試験デザイン及び計画の要約

### 11.1.1 治験責任医師及び治験実施施設

[redacted]他。日本の41施設

### 11.1.2 公表文献

なし

### 11.1.3 治験期間

試験開始：2019年2月14日～継続中

本試験の主要解析はすべての被験者のWeek 24までのデータに対して実施した。

### 11.1.4 開発相

第 III 相

### 11.1.5 目的

#### 11.1.5.1 主目的

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。

#### 11.1.5.2 副次目的

有効性：

- 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。

安全性：

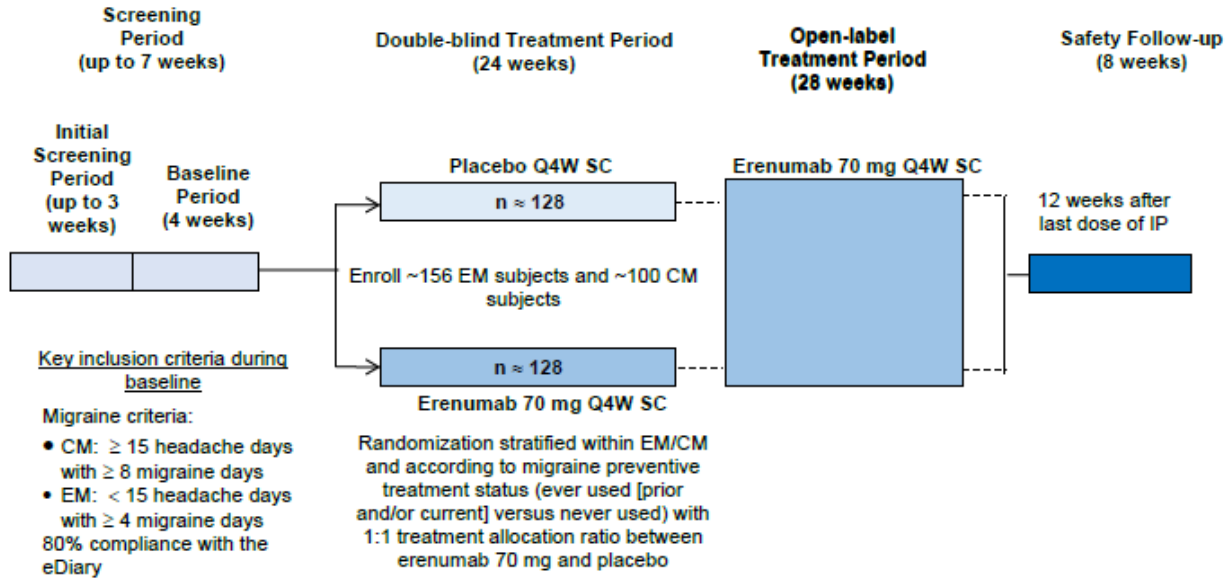
- エレヌマブの安全性及び忍容性を評価する。

### 11.1.6 方法

本試験は、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相試験である。本試験の構成は、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とした。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。

試験デザイン及び二重盲検投与期の評価スケジュールをそれぞれ図 14及び表 94に示す。

図 14 試験デザイン及び投与の概要（20170609試験）




CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; IP = investigational product; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneously
Source: Study Schema Under Protocol Amendment 2 in Section 16.1.1

表 94　二重盲検投与期の評価スケジュール（20170609試験）

| Procedure | Screening Period (up to 7 wks) | | Double-blind Treatment Period (24 wks)[a] | | | | | | | Follow-up |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks) | Baseline Period (4 wks)[a] Wk -4 | Day 1 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 | Wk 16 | Wk 20 | Wk 24/ ET[b] | Safety (12 wks after last dose in DBTP if subject did not enter OLTP)/End of Study |
| **GENERAL AND SAFETY ASSESSMENTS** | | | | | | | | | | |
| Informed consent | X | | | | | | | | | |
| Calls to IRT system | X | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Entry into the baseline period | | X | | | | | | | | |
| Inclusion and exclusion criteria | X | | X | | | | | | | |
| Randomization into the double-blind treatment period[c] | | | X | | | | | | | |
| Demographics | X | | | | | | | | | |
| Physical examination | X | | | | | | | | | X |
| Physical measurements | X | | X | | | | | | X | |
| Medical and medication history | X | | | | | | | | | |
| Hepatitis B and C sample collection | X | | | | | | | | | |
| ECG | X | | X | X | X | X | | | X | |



Footnotes defined on last page of table.

表 94　二重盲検投与期の評価スケジュール（20170609試験）（続き）

| Procedure | Screening Period (up to 7 wks) | | Double-blind Treatment Period (24 wks)[a] | | | | | | | Follow-up |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks) | Baseline Period (4 wks)[a] Wk -4 | Day 1 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 | Wk 16 | Wk 20 | Wk 24/ ET[b] | Safety (12 wks after last dose in DBTP if subject did not enter OLTP)/End of Study |
| **GENERAL AND SAFETY ASSESSMENTS CONT.** | | | | | | | | | | |
| Vital signs | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Adverse event collection/recording/reporting | | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Serious adverse event collection/recording/reporting[d] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Adverse device effects | | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Product complaints recording | | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Prior/concomitant medications recording | | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| LABORATORY ASSESSMENTS | | | | | | | | | | |
| Urine drug screen | X | Testing as needed throughout study based on investigator's clinical suspicion | | | | | | | | |
| Serum pregnancy test (females of childbearing potential only) – Central lab | X | | | | | | | | | X |
| Urine pregnancy test (females of childbearing potential only) – Local lab | | | X | X | X | X | X | X | X | |
| Chemistry, hematology | X | | X | X | | X | | | X | X |



Footnotes defined on last page of table.

表 94　二重盲検投与期の評価スケジュール（20170609試験）（続き）

| Procedure | Screening Period (up to 7 wks) | | Double-blind Treatment Period (24 wks)[a] | | | | | | | Follow-up |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks) | Baseline Period (4 wks)[a] Wk -4 | Day 1 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 | Wk 16 | Wk 20 | Wk 24/ ET[b] | Safety (12 wks after last dose in DBTP if subject did not enter OLTP)/End of Study |
| **LABORATORY ASSESSMENTS CONT.** | | | | | | | | | | |
| Urinalysis | X | | | | | | | | X | |
| Anti-erenumab antibody; serum | | | X | X | | X | | | X | X |
| **STUDY-SPECIFIC ASSESSMENTS** | | | | | | | | | | |
| Site assigns eDiary to subject | | X | | | | | | | | |
| Subject brings eDiary to site for use during study visit | | | X | X | X | X | X | X | X | |
| **BIOMARKER ASSESSMENTS** | | | | | | | | | | |
| Biomarker development, blood | | | X | | | | | | X | |
| **PHARMACOKINETIC ASSESSMENTS** | | | | | | | | | | |
| PK sampling (collected predose) | | | X | X | X | X | | | X | |
| **PHARMACOGENETIC ASSESSMENTS** | | | | | | | | | | |
| Pharmacogenetic studies (optional)[g] | | | X | | | | | | | |
| **CLINICAL OUTCOME ASSESSMENTS** | | | | | | | | | | |
| **Daily diary** | | X (daily) | | | | | | | | |
| HIT-6[e] | | | X | X | X | X | X | X | X | |
| C-SSRS | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |



Footnotes defined on last page of table.

表 94　二重盲検投与期の評価スケジュール（20170609試験）（続き）

| Procedure | Screening Period (up to 7 wks) | | Double-blind Treatment Period (24 wks)[a] | | | | | | | Follow-up |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks) | Baseline Period (4 wks)[a] Wk -4 | Day 1 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 | Wk 16 | Wk 20 | Wk 24/ ET[b] | Safety (12 wks after last dose in DBTP if subject did not enter OLTP)/End of Study |
| **CLINICAL OUTCOME ASSESSMENTS CONT.** | | | | | | | | | | |
| MFIQ[e] | | | X | X | X | X | X | X | X | |
| MPFID stand-alone item | | X (daily) | | | | | | | | |
| Migraine symptom interference items | | X (daily) | | | | | | | | |
| BDI-II | X | | X | | | | | | X | |
| **STUDY TREATMENT** | | | | | | | | | | |
| Amgen investigational product administration[f] | | | X | X | X | X | X | X | | |

Page 4 of 4

BDI-II = Beck Depression Inventory; C-SSRS = Columbia-suicide Severity Rating Scale; DBTP = double-blind treatment period; ECG = electrocardiogram; eDiary = electronic diary; ET = early termination; HIT-6 = Headache Impact Test-6; IRT = interactive response technology; MFIQ = Migraine Functional Impact Questionnaire; MPFID = Migraine Physical Function Impact Diary; OLTP = open-label treatment period; PK = pharmacokinetic wks = weeks.

[a] Each study visit during the DBTP and safety follow-up visit had a window of ± 3 consecutive calendar days. The day 1 visit (randomization day) had a window of 0, +7 consecutive calendar days; the day 1 visit must have occurred 28 to 35 days after the week -4 visit date. All study visit target dates were calculated from the day 1 visit date. All study procedures for a given study visit were to be completed on the same day.

[b] A subject who discontinued the study during the DBTP was to complete the week 24/ET visit.

[c] Randomization and administration of the first dose of investigational product was to occur on day 1.

[d] Serious adverse events were collected after signing of the informed consent through end of study (12 weeks after the last dose of investigational product). Non-serious adverse events were collected after the first dose of investigational product through end of study (12 weeks after the last dose of investigational product).

[e] The HIT-6 and MFIQ were to be completed during applicable study visits before invasive procedures (eg, blood draws) and investigational product administration.

[f] Administration of investigational product was to be administered last during each visit that it is required.

[g] For subjects who provided informed consent for the pharmacogenetic studies, DNA was obtained from the cell pellet collected in the plasma tube used for the biomarker development sample. Therefore, additional sampling was not required.

Source: Table 8-2

### 11.1.7 予定症例数

256例（EM 156例、CM 100例）を組み入れ、エレヌマブ70 mg群及びプラセボ群に各128例（各群でEM 78例、CM 50例）を無作為割付けする計画とした。

### 11.1.8 診断及び主な適格性基準

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、スクリーニング前3カ月間にわたりCM又はEMの基準を満たした20～65歳の患者。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。

### 11.1.9 治験薬、用法・用量、製造ロット番号

治験薬（エレヌマブ又はプラセボ）を1 mLのPFS製剤（70 mg/mL）を用い、Q4WでSC投与した。

治験薬の製造ロット番号は以下のとおりである。
エレヌマブ70 mg/mL：[redacted]、[redacted]
プラセボ：[redacted]、[redacted]

### 11.1.10 投与期間

治験薬の投与期間は、二重盲検投与期24週間及び非盲検投与期28週間であった。

### 11.1.11 治験の評価項目

#### 11.1.11.1 主要評価項目

平均MMDのベースラインからの変化を主要評価項目とした。平均MMDは、二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）に認められたMMDを基に算出した。

#### 11.1.11.2 副次評価項目

有効性：

- 二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）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
- 二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）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

安全性：

- 有害事象
- 臨床検査値及びバイタルサイン
- 抗エレヌマブ抗体

### 11.1.12 統計手法

無作為割付けされた全被験者をFASとした。

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、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、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。

安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を対象とした。本集団を対象とした解析は、二重盲検投与期を通じて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を除き、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。

二重盲検投与期の有効性評価の連続係数は、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と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）を用いて解析した。欠測メカニズムとしてmissing-at-random（MAR）を仮定し、治験実施計画書に従って電子版日誌データの比例配分を超える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。

二重盲検投与期の有効性評価項目の二値変数は、欠測値を非奏効として補完した後、層別Cochran Mantel Haenszel検定を用いて解析した。エレヌマブ70 mg群のプラセボ群に対するオッズ比及び95%CI、並びにP値を報告した。

二重盲検投与期の安全性解析では、有害事象の発現率を投与群ごとに一覧表に示し、器官別大分類及び基本語別に要約した。各有害事象名は、MedDRA version 22.0以降を用いて読み替え、MedDRA/Jの対応するバージョンを用いて翻訳した。また、有害事象の重症度はCTCAE 4.03版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。すべての有害事象、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について、それぞれ発現した被験者の割合を要約した。有害事象、臨床検査値及びバイタルサインの結果は投与群ごとに経時的な要約を示し、臨床検査値のシフトテーブルを作成した。

C-SSRSに基づく評価で自殺念慮又は自殺行動が認められた被験者数及び割合を投与群ごとに記述的に要約した。心電図異常が認められた被験者の割合を投与群ごとに要約した。また、BDI-IIに基づくうつ病の症状について、Week 24時点のベースラインからの変化を投与群ごとに要約した。

## 11.2 結果の要約

### 11.2.1 被験者の内訳

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。

## 11.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

FASの人口統計学的特性を表 95に示す。主な人口統計学的特性は以下のとおりであった。

性別：男性13.0%（34/261例）、女性87.0%（227/261例）

年齢：平均値44.4歳（範囲20～64歳）

人種：アジア人100%（261/261例）

民族：ヒスパニック系又はラテン系以外100%（261/261例）

表 95 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
Modified from Table 14-2.1.1, Table 14-2.2.1

有効性解析対象集団のベースライン時の疾患特性を表 96に示す。主なベースライン時の疾患特性は以下のとおりであった。

片頭痛の種類：EM 159例（60.9%）、CM 102例（39.1%）

MMD、平均値（SD）：12.12（5.84）日

片頭痛急性期治療薬の月間使用日数、平均値（SD）：9.40（5.55）日

片頭痛の罹患期間（前兆の有無は問わない）、平均値（SD）：18.29（11.73）年

前兆を伴う片頭痛（経験あり）：59例（22.6%）

前兆を伴わない片頭痛（経験あり）：239例（91.6%）

片頭痛予防薬の使用状況：過去のみ使用110例（42.1%）、過去及び現在使用72例（27.6%）、現在のみ使用20例（7.7%）、使用歴なし59例（22.6 %）

## 表 96　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
Source: Table 14-2.3.1

### 11.2.3 有効性の結果

有効性の主要及び副次評価項目の要約を表 97に示す。なお、いずれの評価項目でも二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）における結果を評価した。

主要評価項目である平均MMDのベースラインからの変化（最小二乗平均値［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）。

EM及びCM被験者における平均MMDのベースラインからの変化（最小二乗平均値［95%CI］）は、EM及びCMでそれぞれ-1.67（-2.56, -0.78）日及び-1.57（-3.39, -0.24）日であった。本試験のデザインには、部分集団ごとの有効性を示す検出力はなかった。

副次評価項目の結果は以下のとおりである。

- 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は、プラセボ群（16.8%）と比較してエレヌマブ70 mg群（31.5%）で有意に上回った（共通オッズ比［95% CI］: 2.33［1.29, 4.23］、P=0.005）。
- 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は、プラセボ群と比較してエレヌマブ70 mg群で有意に減少した（最小二乗平均値の差［95% CI］：-1.47［-12.24, -0.71］日、P<0.001）。

表 97　有効性の主要及び副次評価項目の要約（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).
Source: Table 14-4.1.1, Table 14-4.2.1, Table 14-4.3.1

## 11.2.4　安全性の結果

### 11.2.4.1 曝露状況

二重盲検投与期の治験薬曝露状況を表 98に示す。

安全性解析対象集団の大部分の被験者（エレヌマブ70 mg群97.7%、プラセボ群96.2%）は治験実施計画書で規定されている6回の治験薬投与を受けた。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、エレヌマブ70 mg群165.2（16.3）日、プラセボ群164.8（16.4）日であった。

表 98　二重盲検投与期の治験薬曝露状況（20170609試験、安全性解析対象集団、主要解析）

| | Placebo (N = 131) | AMG 334 70 mg QM (N = 130) |
|---|---|---|
| Total number of investigational product doses received - n (%) | | |
| 1 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 2 | 2 (1.5) | 1 (0.8) |
| 3 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 4 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| 5 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 6 | 126 (96.2) | 127 (97.7) |
| Duration of exposure to investigational product (days)[a] | | |
| n | 131 | 130 |
| Mean | 164.8 | 165.2 |
| SD | 16.4 | 16.3 |
| Median | 168.0 | 168.0 |
| Q1, Q3 | 167.0, 168.0 | 167.0, 168.0 |
| Min, Max | 53, 171 | 28, 171 |

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects with observed data
% = n / N * 100
DBTP = Double-blind treatment period; OLTP = Open-label treatment period
[a] Duration of exposure to double-blind investigational product (IP) is calculated as (minimum [last DBTP dose date + 27, first OLTP dose date - 1, end of study (EOS) date] - first DBTP dose date + 1) for subjects who receive open-label IP dose, and (minimum [last DBTP dose date + 27, EOS date] - first DBTP dose date + 1) for subjects who did not receive any open-label IP dose.

Source: Table 12-1

## 11.2.4.2 有害事象

### 11.2.4.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 99に示す。

有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群59.5%（78/131例）、エレヌマブ70 mg群66.2%（86/130例）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。各投与群それぞれ2例（1.5%）に重篤な有害事象が発現した。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認められなかった。

表 99　二重盲検投与期における有害事象の要約（20170609試験、安全性解析対象集団、主要解析）

| Double-blind Treatment Phase | Placebo (N = 131) n (%) | AMG 334 70 mg QM (N = 130) n (%) |
|---|---|---|
| All treatment-emergent adverse events | 78 (59.5) | 86 (66.2) |
| 上咽頭炎 | 37 (28.2) | 35 (26.9) |
| 背部痛 | 6 (4.6) | 7 (5.4) |
| 便秘 | 2 (1.5) | 6 (4.6) |
| 胃腸炎 | 4 (3.1) | 5 (3.8) |
| 咽頭炎 | 4 (3.1) | 5 (3.8) |
| 口内炎 | 2 (1.5) | 5 (3.8) |
| 下痢 | 1 (0.8) | 5 (3.8) |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.8) | 5 (3.8) |
| 齲歯 | 2 (1.5) | 4 (3.1) |
| Grade ≥ 2 | 67 (51.1) | 72 (55.4) |
| Grade ≥ 3 | 2 (1.5) | 4 (3.1) |
| Grade ≥ 4 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| Serious adverse events | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects reporting at least one occurrence of a treatment-emergent adverse event; % = n/N * 100;
Grading categories determined using CTCAE version 4.03. Coded using MedDRA version 22.1
Source: Table 12-2; Table 12-3

### 11.2.4.2.2 全有害事象

二重盲検投与期に発現したすべての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を表 付録2-3及び表 付録2-4に示す。

エレヌマブ群で最もよく認められた有害事象は、上咽頭炎（プラセボ群28.2%、エレヌマブ70 mg群26.9%、以下同順）、背部痛（4.6%、5.4%）、及び便秘（1.5%、4.6%）であった。有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してエレヌマブ70 mg群で発現した被験者の割合が高かった便秘を除き、投与群間で顕著な差はみられなかった。口内炎、下痢及び筋骨格硬直を発現した被験者の割合はプラセボ群と比較してエレヌマブ70 mg群で高かったが、発現した被験者数が少なく、これらの事象は他の臨床試験及び市販後の安全性データにおいて安全性のシグナルとして特定されていないことから、エレヌマブとこれらの事象の関係について結論付けることはできなかった。

二重盲検投与期では、グレード3以上の有害事象がエレヌマブ70 mg群4例（3.1%）及びプラセボ群2例（1.5%）に認められた。内訳は、エレヌマブ70 mg群に認められたグレード3のくも膜下出血、椎間板突出、薬疹及び特発性蕁麻疹、並びにプラセボ群に認められたグレード3の卵巣腺腫及びグレード4の虫垂炎であった。

### 11.2.4.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

#### 11.2.4.2.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は各投与群それぞれ2例に認められた。エレヌマブ70 mg群の1例で自転車事故に関連した5件の有害事象（脳挫傷、鎖骨骨折、頭蓋骨骨折、くも膜下出血、及び創傷）が報告された。エレヌマブ70 mg群の別の1例はグレード3の椎間板突出を発現した。いずれの事象も、治験薬との関連はなしと判断された。プラセボ群では、1例にグレード4の虫垂炎、別の1例にグレード3の卵巣腺腫が発現した。

重篤な有害事象の叙述を付録1　1.5項に示す。

#### 11.2.4.2.5 死亡

本試験の二重盲検投与期において、死亡に至った有害事象は認められなかった。

### 11.2.4.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

二重盲検投与期を通じて、ALT、AST、アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、及びALPに特筆すべき変動はみられなかった。

全身血圧、収縮期血圧、拡張期血圧、カテゴリー別の血圧、及び心拍数に特段の傾向は認められなかった。

心電図に臨床的に注目すべき変動はみられなかった。ベースライン後に臨床的に異常な心電図を示した被験者はいなかった。

### 11.2.4.4 自殺念慮及び自殺行動

C-SSRSに基づく評価では、エレヌマブを投与中に自殺念慮又は自殺行動が報告された被験者はいなかった。また、BDI-IIに基づく評価ではうつ病の症状に対する影響は示唆されず、大部分の被験者（エレヌマブ70 mg群113例［86.9%］、プラセボ群119例［90.8%］）でベースラインからの変化を認めなかった。

### 11.2.4.5 抗エレヌマブ抗体

二重盲検投与期では、エレヌマブを投与した被験者の5.4%（7/129例）に抗エレヌマブ結合抗体が検出された。これらのうち、中和抗体が認められた被験者はいなかった。また、これら7例のうち2例（28.6%）の結合抗体は一過性の出現であり、二重盲検投与期の最終評価時点の結果は抗体陰性であった。さらに、1例（0.8%）の被験者は投与前から抗エレヌマブ抗体を有していた。抗エレヌマブ結合抗体を発現した被験者において認められた有害事象は、試験全体で高頻度に認められた有害事象と同様であり、異なる安全性リスクを示唆するものではなかった。

## 11.2.5 薬物動態の結果

薬物動態の解析は、二重盲検投与期にエレヌマブを1回以上投与された130例の被験者から採取した643検体を対象とした。薬物濃度解析用検体はDay 1、Week 4、8、12及び24のエレヌマブ投与前に採

取した。エレヌマブ70 mg群において、Week 12及び24に測定されたエレヌマブの平均トラフ濃度は6940 ng/ mL及び8440 ng/mLであった。

抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった被験者（7例）のWeek 12及び24時点の平均トラフ濃度（5230 ng/mL及び7750 ng/mL）は、結合抗体陰性であった被験者（119～121例）のWeek 12及び24時点の平均トラフ濃度（7060 ng/mL及び8490 ng/mL）と比較して26%及び9%低かった。

## 11.3 結論

- 片頭痛を有する被験者にエレヌマブ70 mgを投与した結果、プラセボと比較して二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）における平均MMDが有意に減少し、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が増加し、片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数がベースラインから減少した。
- 二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）における平均MMDのベースラインからの変化のLSM（95%CI）について、エレヌマブ群とプラセボ群との差は-1.62（-2.52, -0.73）日であった（P<0.001）。EM被験者及びCM被験者の部分集団におけるプラセボ群とのLSMの差（95%CI）は、それぞれ-1.67（-2.56, -0.78）日及び-1.57（-3.39, 0.24）日であった。
- エレヌマブ70 mgを投与された被験者のWeek 12及び24時点の平均トラフ濃度は6940 ng/mL及び8440 ng/mLであった。
- 二重盲検投与期では、エレヌマブを投与された被験者の5.4%（7/129例）に抗エレヌマブ結合抗体が検出された。これらのうち、中和抗体が認められた被験者はいなかった。また、これら7例のうち2例（28.6%）の結合抗体は一過性の出現であり、二重盲検投与期の最終評価時点の結果は抗体陰性であった。Week 12及び24時点の平均トラフ濃度は、抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった被験者で陰性であった被験者と比較してそれぞれ26%及び9%低かった。抗エレヌマブ結合抗体を発現した被験者において、異なる安全性リスクを示唆する有害事象は認められなかった。
- 全体として、有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であった。有害事象による治験薬の投与中止はなく、死亡は報告されなかった。最もよく認められた有害事象について、プラセボ群と比較してエレヌマブ70 mg群で発現した被験者の割合が高かった便秘を除き、投与群間で顕著な差はみられなかった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図、BDI-II及びC-SSRSに基づく評価では注目すべき所見は認められなかった。
- 二重盲検投与期のエレヌマブの安全性は、全体としてエレヌマブに関するこれまでの臨床試験と一貫しており、安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

## 12. 20120178試験（主要解析）（参考資料）

標題：片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第II相試験

## 12.1 試験デザイン及び計画の要約

### 12.1.1 治験責任医師及び治験実施施設

[redacted]他。北米及び欧州の59施設

### 12.1.2 公表文献

Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. Neurology. 2017;89:1237-1243.

Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:382-390.

### 12.1.3 治験期間

2013年8月6日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（主要解析のデータカットオフ日：最後の被験者が二重盲検投与期を完了又は中止した日）*

* 本データカットオフ日以降の中間及び最終解析の結果は、12.4項　補遺に記載した。

### 12.1.4 開発相

第II相

### 12.1.5 目的

#### 12.1.5.1 主目的

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。

#### 12.1.5.2 副次目的

有効性：

- EM患者を対象に、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。
- EM患者を対象に、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。

安全性：

- エレヌマブの安全性及び忍容性を評価する。

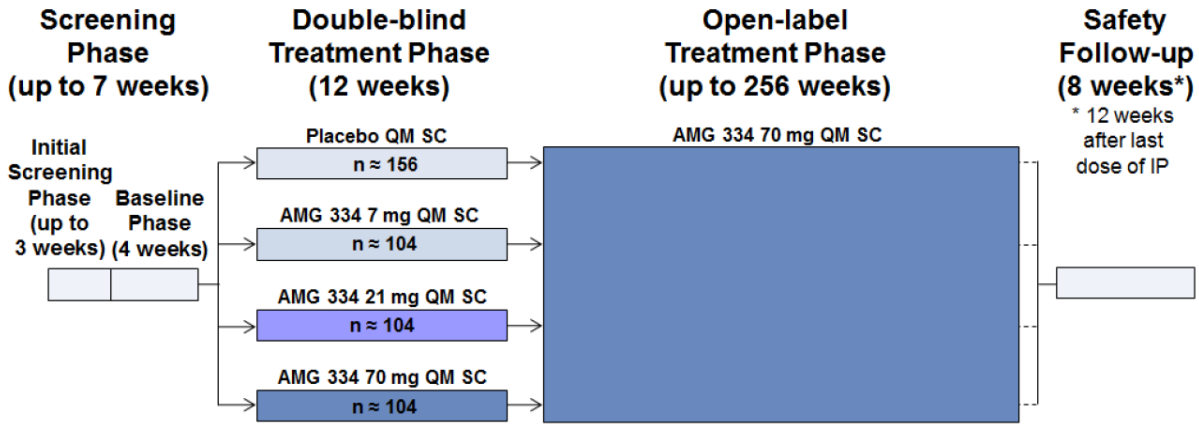
## 12.1.6 方法

本試験は、EM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、スクリーニング期（最大3週間）、ベースライン期（4週間）、二重盲検投与期（12週間）、非盲検投与期（最大256週間）、及び安全性追跡調査期（8週間又は12週間）で構成された。

組み入れた被験者を無作為化し、プラセボ群、エレヌマブ7 mg群、21 mg群、又は70 mg群に3：2：2：2の比で割り付けた。いずれの投与群でも二重盲検投与期に各治験薬をQ4WでSC投与し（Day 1、Week 4及び8）、非盲検投与期では全被験者にエレヌマブ70 mgをQ4WでSC投与し、治験実施計画書第3版による改訂後は全被験者にエレヌマブ140 mgをQ4WでSC投与した（第3版の改訂の概要は12.4.1項参照）。安全性追跡調査期は8週間、又は治験実施計画書第3版以降は12週間とし、治験薬最終投与の12週後、又は治験実施計画書第3版以降は16週後に追跡調査を実施することとした。

試験デザインを図 15及び図 16に示す。また、非盲検投与期Week 52まで、及びWeek 52以降の評価スケジュールをそれぞれ表 100及び表 101に示す。

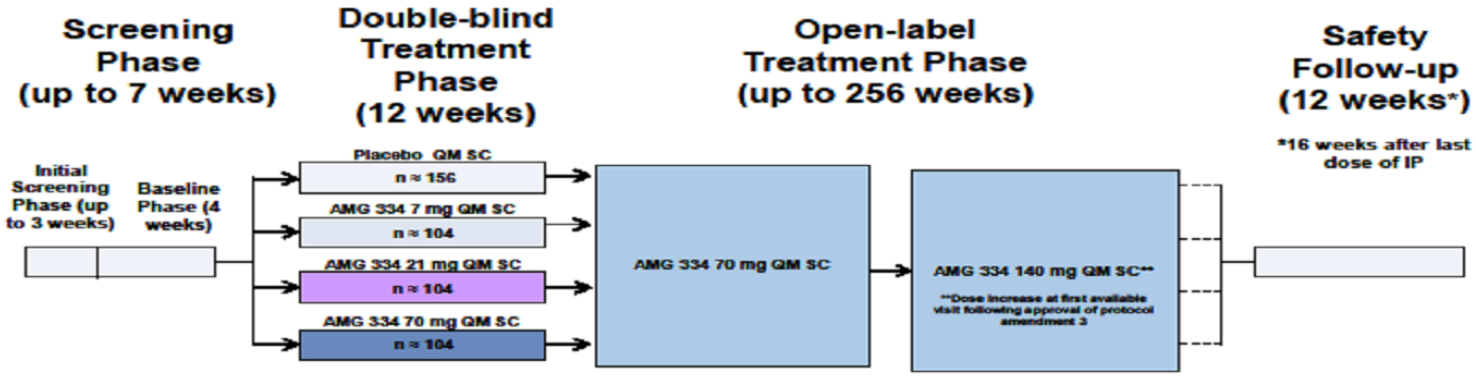
図 15 試験デザイン及び投与の概要（20120178試験）




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

Source: Study Design and Treatment Schema in Section 16.1.1（主要解析CSR）

図 16　試験デザイン及び投与の概要（20120178試験［治験実施計画書第3版以降］）




IP = investigational product; QM = monthly; SC = subcutaneous
Source: Figure 5-1（最終解析CSR）

表 100　非盲検投与期Week 52までの評価スケジュール（20120178試験）

| Procedures | Screening Phase (up to 7 wks) | | | Double-blind Treatment Phase (DBTP) (12 wks) [1] | | | | | Open-label Treatment Phase (OLTP) [1] | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks) [2] | Baseline Phase (4 wks) [1] | | D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 / ET [3] | Wk 12 (cont) | Wk 16 / M4 | Wk 20 / M5 | Wk 24 / M6 | Wk 28 / M7 | Wk 32 / M8 | Wk 36 / M9 | Wk 40 / M10 | Wk 44 / M11 | Wk 48 / M12 | Wk 52 / M13 |
| | | Wk -4 | D 1 (pre-rand.) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Study Visit | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Calls to IVR/IWR System [2] | X | | X | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Entry into the Baseline Phase [4] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Randomiza-tion into the DBTP [5] | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Entry into the OLTP [6] | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | |
| Demography | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical and Medication History | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PE | X | | | | | | | X | | | | | | | | | | | X |
| Physical Measure-ments [7] | X | | X | | | | | X | | | | | | | | | | | X |
| Vital Signs [8] | X | X | X | | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Hepatitis Testing | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |



Footnotes defined on last page of the table

表 100　非盲検投与期Week 52までの評価スケジュール（20120178試験）（続き）

| Procedures | Screening Phase (up to 7 wks) | | | Double-blind Treatment Phase (DBTP) (12 wks) [1] | | | | | Open-label Treatment Phase (OLTP) [1] | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks) [2] | Baseline Phase (4 wks) [1] | | D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 / ET [3] | Wk 12 (cont) | Wk 16 / M4 | Wk 20 / M5 | Wk 24 / M6 | Wk 28 / M7 | Wk 32 / M8 | Wk 36 / M9 | Wk 40 / M10 | Wk 44 / M11 | Wk 48 / M12 | Wk 52 / M13 |
| | | Wk -4 | D 1 (pre-rand.) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| UDS | X | Testing as needed throughout study based on investigator's clinical suspicion | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pregnancy Testing-Serum [9] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pregnancy Testing-Urine [9] | | X | X | | | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Chemistry, Hematology | X | | | X | X | X | X | X | | X | | X | | | | | | | X |
| Urinalysis | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ECG | X | | | X | | X | X | X | | X | | X | | | X | | | | X |
| PK Sampling [10] | | | | X [11] | X [11] | X [11] | X [11] | X [11] | | | | | | | X [11] | | | | X |
| PK Substudy Sampling [10,12] (~90 subjects) | | | | Day 8 and Day 64 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Biomarker Develop-ment; Blood | | | | X | | | | X | | | | | | | X | | | | |



Footnotes defined on last page of the table

表 100　非盲検投与期Week 52までの評価スケジュール（20120178試験）（続き）

| Procedures | Screening Phase (up to 7 wks) | | | Double-blind Treatment Phase (DBTP) (12 wks) [1] | | | | | Open-label Treatment Phase (OLTP) [1] | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks) [2] | Baseline Phase (4 wks) [1] | | D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 / ET [3] | Wk 12 (cont) | Wk 16 / M4 | Wk 20 / M5 | Wk 24 / M6 | Wk 28 / M7 | Wk 32 / M8 | Wk 36 / M9 | Wk 40 / M10 | Wk 44 / M11 | Wk 48 / M12 | Wk 52 / M13 |
| | | Wk -4 | D 1 (pre-rand.) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pharmaco-genetic Studies [13] (Optional) | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anti-AMG 334 Antibodies; Serum | | | | X | X | X | X | X | | | | | | | X | | | | X |
| COAs [14] | | X (Daily) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Site Assigns eDiary to Subject | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Subject Brings eDiary to Site for Use during Study Visit | | | X | | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Migraine Symptom Interference Items [14] | | X (Daily) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PROMIS [14] | | X (Wkly) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MSQ [14] | | X | | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| HIT-6 [14] | | X | | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| MIDAS [14] | | | | X | | | | X | | | | X | | | X | | | | X |
| C-SSRS | X | X | X | | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |



Footnotes defined on last page of the table

表 100　非盲検投与期Week 52までの評価スケジュール（20120178試験）（続き）

| Procedures | Screening Phase (up to 7 wks) | | | Double-blind Treatment Phase (DBTP) (12 wks) [1] | | | | | Open-label Treatment Phase (OLTP) [1] | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks) [2] | Baseline Phase (4 wks) [1] | | D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 / ET [3] | Wk 12 (cont) | Wk 16 / M4 | Wk 20 / M5 | Wk 24 / M6 | Wk 28 / M7 | Wk 32 / M8 | Wk 36 / M9 | Wk 40 / M10 | Wk 44 / M11 | Wk 48 / M12 | Wk 52 / M13 |
| | | Wk -4 | D 1 (pre-rand.) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BDI-II | X | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prior / Concomitant Medications Recording | X | X | X | | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| IP Adminis-tration [15] | | | | X | | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Adverse Event Recording [16] | X (SAEs only) | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |



AE = adverse event; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; CGRP = Calcitonin gene-related peptide; COAs = Clinical Outcomes Assessments; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; D = day; DBTP = Double-blind Treatment Phase; ECG = electrocardiogram; eDiary = electronic diary; EOS = end of study; EOT = end of treatment; ET = early termination; F/U = follow-up; HIT-6 = Headache Impact Test; IP = investigational product; IVR = interactive voice response; IWR = interactive web response; M = month (end of month x); MIDAS = Migraine Disability Assessment; MSQ = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, Version 2.1; OLTP = open-label treatment phase; PE = physical exam; per. = period; PK = pharmacokinetics; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System Pain Interference Scale short form; QM = monthly; rand. = randomized / randomization; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneous; UDS = urine drug screen; Wk = week (end of week x); Wkly = weekly

[1] Each study visit during the 12-week double-blind treatment phase and safety follow-up has a window of ± 3 consecutive calendar days. The day 1 visit (randomization day) has a window of +7 days; the day 1 visit must occur 28 to 35 days after the week -4 visit date (target of 28 days after the week -4 visit). Each study visit during the open-label treatment phase has a window of ± 4 consecutive calendar days. All study procedures for a given study visit are to be completed on the same day.

[2] Sites to access the Interactive Voice Response (IVR) / Interactive Web Response (IWR) System for the following: to enter the subject into the initial screening phase, to randomize an eligible subject, to obtain the investigational product assignment, to enter the subject into the open-label treatment phase, to register the end of investigational product, and to register study early termination or completion. Subject data will be collected in the IVR/IWR System including, but not limited to, sex, PK substudy participation, and reason for screen fail (if applicable). Sites to access the IVR/IWR System to obtain the investigational product assignment every month, beginning at week 4. The IVR/IWR System will automatically assign investigational product when a subject is randomized at day 1 and when a subject is entered into the open-label treatment phase at week 12. Investigational product is dosed QM, SC.

[3] A subject who discontinues the study during the double-blind treatment phase will complete the week 12/early termination (ET) visit. A subject who discontinues open-label investigational product or the study during the open-label treatment phase will complete the week 268/month 67/early termination (ET) visit. Subjects also will complete the safety follow-up visit 12 weeks after the last dose of investigational product.

[4] Entry into the baseline phase must occur only after completion of initial screening phase procedures

[5] Enrollment (ie, randomization) into the double-blind treatment phase using the IVR/IWR System must occur only after completion of all baseline phase procedures and prior to the first dose of double-blind investigational product

[6] Entry into the open-label treatment phase using the IVR/IWR System must occur only after completion of all double-blind treatment phase procedures and prior to the first dose of open-label AMG 334 70 mg QM SC

[7] Height and weight, measured without shoes. Height to be collected at the initial screening phase visit only.

[8] Systolic/diastolic blood pressure, pulse rate and body temperature. Blood pressure to be obtained after the subject has been in a semi-recumbent position (partial semi-Fowler's position) or supine position in a rested and calm state for at least 5 minutes. At least two measurements (separated by at least 5 min) should be made and the average recorded. The position selected for a subject should be used for all blood pressure measurements throughout the study.

[9] Pregnancy testing for women of childbearing potential (WOCBP)

[10] Samples for PK assessment will be serum

[11] PK samples at day 1 and weeks 4, 8, 12, and 36 should be collected before dosing with investigational product (trough)

[12] Only subjects participating in the optional PK substudy (must have provided informed consent for the PK substudy) will have additional blood samples collected on days 8 and 64. The PK substudy sampling window is ± 3 days.

[13] For subjects who provided informed consent for the pharmacogenetic studies, DNA will be obtained from the cell pellet collected in the plasma tube used for the biomarker development sample. Therefore, additional sampling is not required.

[14] Clinical Outcomes Assessments (COAs) and Patient-reported Outcomes (PROs) to be collected by subjects using eDiaries.

[15] Site study staff to administer investigational product to subjects on day 1 (only after randomization and completion of all day 1 procedures) and at weeks 4, 8, 12 (only after entering the open-label treatment phase and completion of all week 12 procedures), and every 4 weeks up to week 264. Investigational product administration should occur after any trough PK sampling. Sites are to record the time of investigational product administration.

[16] SAEs are to be collected after signing of the informed consent through end of study (12 weeks after the last dose of investigational product). Non-serious AEs are to be collected after the first dose of investigational product through end of study (12 weeks after the last dose of investigational product).

Source: Table 1 in Section 16.1.1（主要解析CSR）

表 101　非盲検投与期Week 52以降の評価スケジュール（20120178試験）

| Procedures | Open-label Treatment Phase (OLTP) [1] | | | | | | | Safety F/U [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Wk 56 / M14 | Wk 60 / M15 | Wk 64 / M16 | Every 4 Weeks for Wk 68 / M17 through Wk 264 / M66 | Additional Assessments to be Performed Every 12 Weeks for Wk 76 / M19 through Wk 256 / M64 (ie, M19, M22, M25, M28, M31, M34, M37, M40, M43, M46, M49, M52, M55, M58, M61, M64) | Additional Assessments to be Performed Every 24 Weeks for Wk 88 / M22 through Wk 256 / M64 (ie, M22, M28, M34, M40, M46, M52, M58, M64) | Wk 268 / M67 / ET | 12 Wks After Last Dose of IP |
| Study Visit | X | X | X | X | | | X | X |
| Calls to IVR/IWR System [2] | X | X | X | X | | | X | X |
| PE | | | | | | | X | |
| Body Weight Measurement [3] | | | X | | | X | X | X |
| Vital Signs [4] | X | X | X | | X | | X | X |
| Pregnancy Testing- Urine [5] | X | X | X | X | | | | |
| Chemistry, Hematology | | | X | | | X | X | X |
| Urinalysis | | | X | | | X | X | X |
| ECG | | | X | | | X | X | X |
| PK Sampling [6] | | | X [7] | | | X [7] | X | X |
| Biomarker Development; Blood | | | X | | | | X | |
| Anti-AMG 334 Antibodies; Serum | | | X | | | X | X | X |
| COAs [8] | | X (Daily) | | | | | | |
| Subject Brings eDiary to Site for Use during Study Visit | X | X | X | | | | | |
| Migraine Symptom Interference Items [8] | | X (Daily) | | | | | | |
| PROMIS [8] | | X (Wkly) | | | | | X [8] | |
| MSQ [8] | X | X | X | | | | X [8] | |
| HIT-6 [8] | X | X | X | | X | | X [8] | |
| MIDAS [8] | | | X | | | | X [8] | |
| C-SSRS | X | X | X | X | | | X | X |
| Concomitant Medications Recording | X | X | X | X | | | X | X |
| IP Administration [9] | X | X | X | X | | | | |
| Adverse Event Recording [10] | X | X | X | X | | | X | X |



Footnotes are defined on the next page

AE = adverse event; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; CGRP = Calcitonin gene-related peptide; COAs = Clinical Outcomes Assessments; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; D = day; ECG = electrocardiogram; eDiary = electronic diary; EOS = end of study; EOT = end of treatment; ET = early termination; F/U = follow-up; HIT-6 = Headache Impact Test; IP = investigational product; IVR = interactive voice response; IWR = interactive web response; M = month (end of month x); MIDAS = Migraine Disability Assessment; MSQ = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, Version 2.1; OLTP = open-label treatment phase; PE = physical exam; per. = period; PK = pharmacokinetics; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System Pain Interference Scale short form; QM = monthly; rand. = randomized / randomization; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneous; UDS = urine drug screen; Wk = week (end of week x); Wkly = weekly

[1] Each study visit during the open-label treatment phase has a window of ± 4 consecutive calendar days. All study procedures for a given study visit are to be completed on the same day.

[2] Sites to access the Interactive Voice Response (IVR) / Interactive Web Response (IWR) System for the following: to obtain the investigational product assignment, to register the end of investigational product, and to register study early termination or completion. Sites to access the IVR/IWR System to obtain the investigational product assignment every month. Investigational product is dosed QM, SC.

[3] A subject who discontinues open-label investigational product or the study during the open-label treatment phase will complete the week 268/month 67/early termination (ET) visit. Subjects also will complete the safety follow-up visit 12 weeks after the last dose of investigational product.

[4] Weight to be measured without shoes

[5] Systolic/diastolic blood pressure, pulse rate and body temperature. Blood pressure to be obtained after the subject has been in a semi-recumbent position (partial semi-Fowler's position) or supine position in a rested and calm state for at least 5 minutes. At least two measurements (separated by at least 5 min) should be made and the average recorded. The position selected for a subject should be used for all blood pressure measurements throughout the study.

[6] Samples for PK assessment will be serum

[7] PK samples should be collected before dosing with investigational product (trough)

[8] Clinical Outcomes Assessments (COAs) and Patient-reported Outcomes (PROs) to be collected by subjects using eDiaries up to the week 64 study visit and at the ET visit, if the ET visit occurs on or before week 64. After the week 64 study visit, the HIT-6 will be completed by subjects using a paper form.

[9] Site study staff to administer investigational product to subjects every month. Investigational product administration should occur after any trough PK sampling. Sites are to record the time of investigational product administration.

[10] SAEs and non-serious AEs are to be collected through end of study (12 weeks after the last dose of investigational product)

Source: Table 2 in Section 16.1.1（主要解析CSR）

### 12.1.7 予定症例数

468例を無作為割付けする計画とした。

### 12.1.8 診断及び主な適格性基準

スクリーニング前12カ月以上にわたり、医療記録又は患者の自己申告に基づき、IHSのICHD-2に準拠して判定された片頭痛（前兆の有無は問わない）の既往を有し、スクリーニング前3カ月の各MMDが4日以上14日以下、かつスクリーニング前3カ月の各月間頭痛（片頭痛及び非片頭痛様頭痛）日数が15日未満（頭痛日数のうち片頭痛日数が50%以上）の18～60歳の男女を組み入れた。その後、電子日誌に基づく記録からベースライン期の片頭痛日数及び頭痛日数が基準に合致し、かつ電子日誌の入力状況が80%以上であった被験者を二重盲検投与期のために無作為割付けした。

### 12.1.9 治験薬、用法・用量、製造ロット番号

治験薬（エレヌマブ7 mg、21 mg、70 mg、140 mg、プラセボ）をQ4WでSC投与した。

エレヌマブ及びプラセボは、5 mLの透明なガラスバイアルに充てんされたエレヌマブ70 mg/mL又は140 mg/mL製剤（1 mL）及びプラセボ製剤を用いた。非盲検投与期でのエレヌマブ140 mgの投与では、70 mg/mL製剤を2回又は140 mg/mL製剤を1回SC投与した。

治験薬の製造ロット番号は以下のとおりである。

エレヌマブ7 mg：[redacted]

エレヌマブ21 mg：[redacted]

エレヌマブ70 mg：[redacted]

エレヌマブ140 mg：[redacted]

プラセボ：[redacted]

### 12.1.10 投与期間

治験薬は、12週間の二重盲検投与期、及び最大256週間の非盲検投与期に投与した。

### 12.1.11 治験の評価項目

#### 12.1.11.1 主要評価項目

二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間におけるMMDのベースラインからの変化

#### 12.1.11.2 副次評価項目

有効性：

- 二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間におけるMMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合

- 二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間における月間片頭痛発作回数のベースラインからの変化

安全性：

- 有害事象
- 臨床検査値及びバイタルサイン
- 自殺念慮及び自殺行動（C-SSRSに基づく評価）
- 抗エレヌマブ抗体

## 12.1.12 統計手法

FASは、無作為割付けされた全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、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。

有効性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与され、かつベースライン期の片頭痛日数が4日以上の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、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。

安全性解析対象集団は、無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての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は、実際に投与された治験薬に基づいて行うこととした。

人口統計学的特性、安全性、薬物動態、及び有効性のデータは記述統計量で表示した。連続変数については、観測数、平均値、中央値、SE、第1四分位数、第3四分位数、最小値及び最大値で要約した。カテゴリカル変数及び順序カテゴリ変数については、頻度及び割合を算出した。

二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間におけるMMDのベースラインからの変化（主要評価項目）、及び月間片頭痛発作回数のベースラインからの変化（副次評価項目）については、層別因子及びベースライン時の観測データで調整した一般化線形混合効果モデルを用いて各評価時点の最小二乗平均値を算出した。投与群間の差及び線形性は、一般化混合効果モデルを用いて検定を行った。二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間におけるMMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合（副次評価項目）については、層別因子及びベースライン時の片頭痛日数で調整した一般化線形混合効果モデルにより調整オッズ比を算出した。投与群間の差及び線形性は、一般化混合効果モデルを用いて検定を行った。

薬物動態の解析データは、実際の投与量及び名目上の検体採取時間を用いて図表に示した。定量下限（1.0 ng/mL）を下回った濃度データは0 ng/mLとして解析した。すべての記述統計量はPhoenix WinNonlin version 6.3（Pharsight, St Louis, MO）又は6.4（Certara, Princeton, NJ）を用いて算出した。

抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった被験者数及び割合については、二重盲検投与期及び全試験期間を対象として投与群ごとに表示した。また、中和抗体の発現状況も解析した。

有害事象の重症度はCTCAE 4.03版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 17.1を用いて読み替え、MedDRA/J version 17.1で翻訳した。

## 12.2 結果の要約

### 12.2.1 被験者の内訳

483例を無作為化し、プラセボ群（160例）、エレヌマブ7 mg群（108例）、21 mg群（108例）、又は70 mg群（107例）に割り付けた。このうち472例（97.7% ; プラセボ群153例［95.6%］、エレヌマブ7 mg群108例［100%］、21 mg群105例［97.2%］、70 mg群106例［99.1%］、以下同順）に治験薬を1回以上投与した。無作為割付けされた483例のうち、二重盲検投与期を完了した被験者は448例（92.8% ; 143例［89.4%］、105例［97.2%］、99例［91.7%］、101例［94.4%］）であった。データカットオフ日までに非盲検投与期に移行した被験者は383例（79.3% ; 120例［75.0%］、88例［81.5%］、87例［80.6%］、88例［82.2%］）であった。

### 12.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

FASの人口統計学的特性を表 102に示す。主な人口統計学的特性は以下のとおりであった。

性別：女性80.5%（389/483例）、男性19.5%（94/483例）

年齢：中央値42.0歳（範囲18～62歳）

人種: 白人91.5%（442/483例）、黒人又はアフリカ系米国人6.6%（32/483例）、アジア人0.8%（4/483例）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系住民0.2%（1/483例）、混血0.2%（1/483例）、その他0.6%（3/483例）

民族：ヒスパニック系又はラテン系6.2%（30/483例）、ヒスパニック系又はラテン系以外93.8%（453/483例）

表 102　人口統計学的特性（FAS）（20120178試験［主要解析］）

| | Placebo (N = 160) | AMG 334 7 mg (N = 108) | AMG 334 21 mg (N = 108) | AMG 334 70 mg (N = 107) | All Subjects (N = 483) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | | |
| Male | 28 (17.5) | 20 (18.5) | 21 (19.4) | 25 (23.4) | 94 (19.5) |
| Female | 132 (82.5) | 88 (81.5) | 87 (80.6) | 82 (76.6) | 389 (80.5) |
| Region - n (%)[a] | | | | | |
| North America | 85 (53.1) | 58 (53.7) | 58 (53.7) | 58 (54.2) | 259 (53.6) |
| Other | 75 (46.9) | 50 (46.3) | 50 (46.3) | 49 (45.8) | 224 (46.4) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | |
| Hispanic or Latino | 11 (6.9) | 9 (8.3) | 9 (8.3) | 1 (0.9) | 30 (6.2) |
| Not Hispanic or Latino | 149 (93.1) | 99 (91.7) | 99 (91.7) | 106 (99.1) | 453 (93.8) |
| Race - n (%) | | | | | |
| American Indian or Alaska Native | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Asian | 2 (1.3) | 0 (0.0) | 1 (0.9) | 1 (0.9) | 4 (0.8) |
| Black or African American | 13 (8.1) | 10 (9.3) | 7 (6.5) | 2 (1.9) | 32 (6.6) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| White | 142 (88.8) | 97 (89.8) | 100 (92.6) | 103 (96.3) | 442 (91.5) |
| Multiple | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) | 1 (0.2) |
| Other | 2 (1.3) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (0.6) |
| Age (years) | | | | | |
| n | 160 | 108 | 108 | 107 | 483 |
| Mean (SD) | 41.4 (10.0) | 40.3 (10.9) | 39.9 (12.3) | 42.6 (9.9) | 41.1 (10.8) |
| Median | 42.0 | 40.0 | 42.0 | 43.0 | 42.0 |
| Q1, Q3 | 35.0, 49.0 | 31.5, 49.0 | 29.0, 50.0 | 34.0, 51.0 | 33.0, 50.0 |
| Min, Max | 18, 62 | 18, 60 | 18, 59 | 22, 59 | 18, 62 |

FAS = full analysis set; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.

[a] Region is based on actual data collected at study baseline instead of randomization stratification.

Source: Table 9-2

FASのベースライン時の疾患特性を表 103に示す。主なベースライン時の疾患特性は以下のとおりであった。

MMD、平均値（SD）：8.73（2.72）日

片頭痛予防薬の使用歴：なし278例（57.6%）、1剤117例（24.2%）、2剤47例（9.7%）、3剤以上41例（8.5%）

試験開始前の片頭痛予防治療の中止理由：効果不十分又は有害事象171例（83.4%）、治療終了24例（11.7%）、その他52例（25.4%）

表 103　ベースライン時の疾患特性（FAS）（20120178試験［主要解析］）

| | Placebo (N = 160) | AMG 334 7 mg (N = 108) | AMG 334 21 mg (N = 108) | AMG 334 70 mg (N = 107) | All Subjects (N = 483) |
|---|---|---|---|---|---|
| Monthly migraine days at baseline | | | | | |
| n | 160 | 108 | 108 | 106 | 482 |
| Mean (SD) | 8.77 (2.72) | 8.62 (2.79) | 8.93 (2.88) | 8.58 (2.49) | 8.73 (2.72) |
| Median | 8.40 | 8.00 | 8.57 | 8.00 | 8.30 |
| Q1, Q3 | 7.00, 10.44 | 6.86, 10.50 | 7.00, 11.30 | 6.72, 10.08 | 7.00, 10.50 |
| Min, Max | 4.1, 17.2 | 0.0, 16.6 | 3.0, 16.6 | 3.9, 16.2 | 0.0, 17.2 |
| Monthly headache days at baseline | | | | | |
| n | 160 | 108 | 108 | 106 | 482 |
| Mean (SD) | 9.77 (2.79) | 9.75 (2.82) | 10.07 (2.97) | 9.89 (2.56) | 9.86 (2.78) |
| Median | 9.69 | 9.48 | 9.85 | 9.84 | 9.69 |
| Q1, Q3 | 7.92, 11.67 | 7.86, 12.00 | 8.17, 12.15 | 7.88, 12.00 | 8.00, 12.00 |
| Min, Max | 4.1, 18.3 | 0.0, 16.6 | 4.0, 19.4 | 3.9, 16.2 | 0.0, 19.4 |
| Neurological disease diagnosis - n (%) | | | | | |
| Migraine with aura | 56 (35.0) | 41 (38.0) | 37 (34.3) | 37 (34.6) | 171 (35.4) |
| Migraine without aura | 137 (85.6) | 89 (82.4) | 86 (79.6) | 92 (86.0) | 404 (83.6) |
| Menstrual migraine[a] | 32 (20.0) | 23 (21.3) | 29 (26.9) | 23 (21.5) | 107 (22.2) |
| Depression | 19 (11.9) | 12 (11.1) | 15 (13.9) | 14 (13.1) | 60 (12.4) |
| Anxiety | 15 (9.4) | 8 (7.4) | 17 (15.7) | 13 (12.1) | 53 (11.0) |
| Number of prior prophylactic medication categories - n (%) | | | | | |
| None | 94 (58.8) | 61 (56.5) | 63 (58.3) | 60 (56.1) | 278 (57.6) |
| 1 | 36 (22.5) | 29 (26.9) | 21 (19.4) | 31 (29.0) | 117 (24.2) |
| 2 | 20 (12.5) | 10 (9.3) | 11 (10.2) | 6 (5.6) | 47 (9.7) |
| ≥ 3 | 10 (6.3) | 8 (7.4) | 13 (12.0) | 10 (9.3) | 41 (8.5) |
| Number of subjects reporting any prior prophylactic medication - N1 | 66 | 47 | 45 | 47 | 205 |
| Discontinuation reason of prior prophylactic medication - n (%)[b, c] | | | | | |
| Treatment failure | 60 (90.9) | 38 (80.9) | 39 (86.7) | 34 (72.3) | 171 (83.4) |
| Lack of efficacy | 43 (65.2) | 23 (48.9) | 29 (64.4) | 19 (40.4) | 114 (55.6) |
| With therapeutic dose | 34 (51.5) | 19 (40.4) | 22 (48.9) | 14 (29.8) | 89 (43.4) |
| Without therapeutic dose | 8 (12.1) | 6 (12.8) | 8 (17.8) | 5 (10.6) | 27 (13.2) |
| Adverse reaction | 32 (48.5) | 22 (46.8) | 23 (51.1) | 25 (53.2) | 102 (49.8) |
| No longer clinically necessary | 9 (13.6) | 5 (10.6) | 4 (8.9) | 6 (12.8) | 24 (11.7) |
| Other | 12 (18.2) | 12 (25.5) | 10 (22.2) | 18 (38.3) | 52 (25.4) |
| Hypertension history - n (%) | | | | | |
| Yes | 8 (5.0) | 5 (4.6) | 4 (3.7) | 2 (1.9) | 19 (3.9) |
| No | 152 (95.0) | 103 (95.4) | 104 (96.3) | 105 (98.1) | 464 (96.1) |

FAS = full analysis set; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.

[a] Menstrual migraine includes both pure menstrual migraine and menstrually-related migraine.

[b] % = n/N1 x 100

[c] Categories are not mutually exclusive and subjects may contribute to more than 1 category.

Source: Table 9-3

## 12.2.3　有効性の結果

主要評価項目

二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間におけるMMDのベースラインからの変化を表 104に示す。また、MMDのベースラインからの変化（最小二乗平均値）を図 17に示す。

MMDのベースラインからの変化（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群-2.28（-2.89, -1.68）日、エレヌマブ70 mg群-3.40（-4.13, -2.67）日であり、プラセボ群と比較してエレヌマブ70 mg群での

み有意に減少した（プラセボ群と比較した最小二乗平均値の差［95%CI］：-1.12［-2.06, -0.17］日、P=0.021）。

表 104　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（有効性解析対象集団）（20120178試験［主要解析］）

| | Placebo (N = 153) | AMG 334 7 mg (N = 107) | AMG 334 21 mg (N = 102) | AMG 334 70 mg (N = 104) |
|---|---|---|---|---|
| Change from baseline at week 12 | | | | |
| Summary statistics | | | | |
| n | 144 | 104 | 93 | 99 |
| Mean (SE) | -2.38 (0.35) | -2.17 (0.38) | -2.49 (0.49) | -3.46 (0.41) |
| Median | -2.36 | -1.99 | -3.00 | -3.61 |
| Q1, Q3 | -4.58, -0.16 | -4.76, 0.69 | -5.46, 0.16 | -6.13, -0.52 |
| Min, Max | -14.0, 10.6 | -13.0, 6.8 | -12.3, 12.0 | -14.5, 10.0 |
| Adjusted analysis[a] | | | | |
| LS mean estimate (SE) | -2.28 (0.31) | -2.18 (0.36) | -2.39 (0.38) | -3.40 (0.37) |
| (95% CI of LS mean) | (-2.89, -1.68) | (-2.89, -1.46) | (-3.14, -1.64) | (-4.13, -2.67) |
| Difference in LS mean | | 0.11 | -0.10 | -1.12 |
| (95% CI of difference) | | (-0.83, 1.05) | (-1.07, 0.86) | (-2.06, -0.17) |
| p-value | | 0.82 | 0.83 | 0.021 |
| p-value for linear trend | | | | 0.021 |

CI = confidence interval; LS = least square; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SE = standard error.

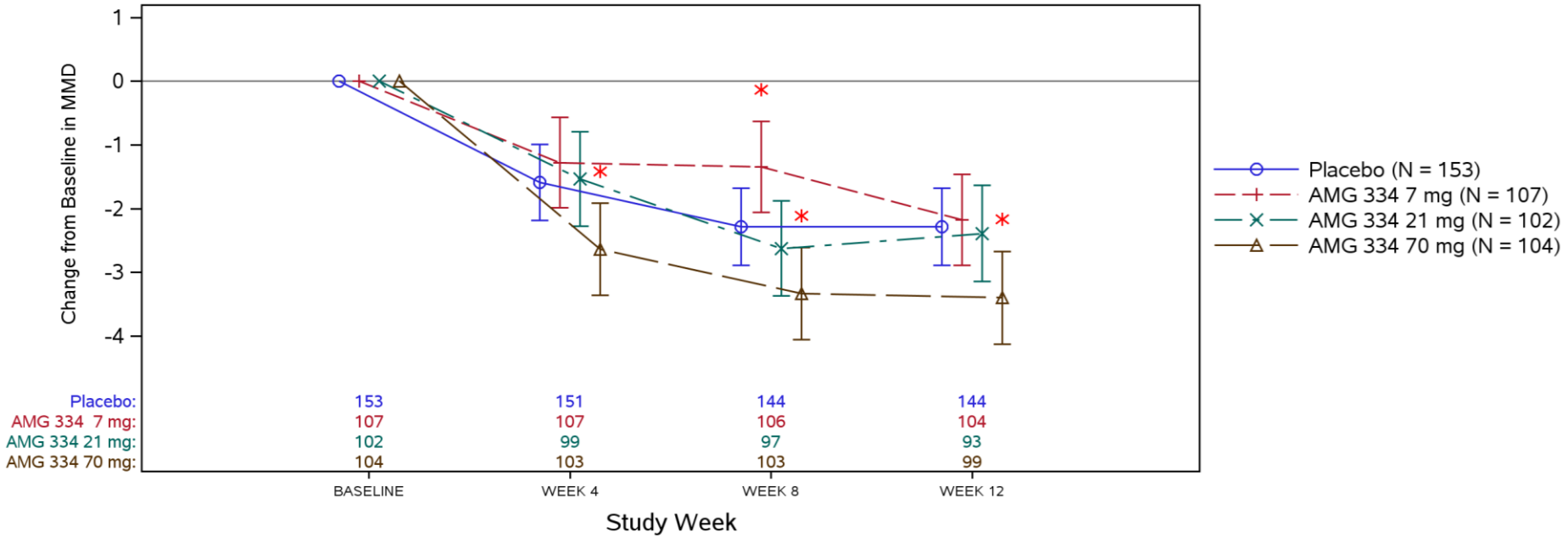
Pairwise comparison was made by each AMG 334 group vs placebo (reference group).

[a] Adjusted analysis utilized generalized linear mixed model which included treatment, visit, treatment by visit, stratification factor region, and baseline value as covariates and assuming first order autoregressive covariance structure. P-values for pairwise comparison are nominal p-value without multiplicity adjustment. P-value for linear trend was obtained from the same model using contrast (-3, -1, 1, 3).

[redacted]

Source: Table 10-1

図 17　MMDのベースラインからの変化（最小二乗平均値）（有効性解析対象集団）（20120178試験［主要解析］）




N = Number of subjects in the analysis set.
Capped vertical lines represent the 95% confidence interval around the least squares means.* indicate P-value < 0.05 for comparison between AMG 334 dose group vs. placebo.
Adjusted analysis utilizes generalized linear mixed model which includes treatment, visit, treatment by visit, stratification factor region and baseline value as covariates and assuming a first-order autoregressive covariance structure.

[redacted]

MMD = monthly migraine days.
Source:　Figure 10-1

MMDのベースラインからの変化は、ベースライン時の共変量により定義した部分集団（年齢、性別、地域、ベースライン時のMMD、片頭痛の罹患期間、スクリーニング前に受けた片頭痛予防薬の投与、トピラマートの投与歴）の間でも一貫した結果であった。予防効果の頑健性を評価する感度分析でも上述の主解析と一貫した結果が得られた。

副次評価項目

二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間における月間片頭痛発作回数のベースラインからの変化（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群-1.44（-1.77, -1.11）回、エレヌマブ70 mg群-1.84（-2.24, -1.44）回（プラセボ群と比較した最小二乗平均値の差［95%CI］：-0.40［-0.92, 0.12］回、P=0.13、以下同様）、7 mg群-1.07（-1.46, -0.69）回（0.37［-0.14, 0.87］回、P=0.16）、21 mg群-1.42（-1.83, -1.01）回（0.02［-0.51, 0.54］回、P=0.95）であった。

二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間におけるMMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群29.9%、エレヌマブ70 mg群46.5%（プラセボ群とのオッズ比［95%CI］：2.00［1.17, 3.42］、P=0.011、以下同様）、21 mg群34.4%（1.25［0.71, 2.18］、P=0.44）、7 mg群28.8%（0.93［0.53, 1.63］、P=0.80）であった。

## 12.2.4 安全性の結果

### 12.2.4.1 曝露状況

二重盲検投与期の治験薬曝露状況を表 105に示す。二重盲検投与期では、当該期間に治験薬を1回以上投与された472例（プラセボ群153例、エレヌマブ7 mg群108例、21 mg群105例、70 mg群106例）を安全性解析対象集団とした。

二重盲検投与期の治験薬の平均曝露期間（SD）は、プラセボ群では81.3（11.5）日、エレヌマブ7 mg群、21 mg群及び70 mg群の合計（エレヌマブ群全体）では82.2（7.8）日であった。

**表 105 二重盲検投与期の治験薬曝露状況（安全性解析対象集団）（20120178試験［主要解析］）**

| | | AMG 334 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 153) | 7 mg (N = 108) | 21 mg (N = 105) | 70 mg (N = 106) | All (N = 319) |
| Total number of investigational product doses received - n (%) | | | | | |
| 1 | 5 (3.3) | 1 (0.9) | 2 (1.9) | 0 (0.0) | 3 (0.9) |
| 2 | 6 (3.9) | 3 (2.8) | 3 (2.9) | 5 (4.7) | 11 (3.4) |
| 3 | 142 (92.8) | 104 (96.3) | 100 (95.2) | 101 (95.3) | 305 (95.6) |
| Duration of exposure to investigational product (days)[a] | | | | | |
| n | 153 | 108 | 105 | 106 | 319 |
| Mean (SD) | 81.3 (11.5) | 82.4 (7.2) | 81.8 (10.0) | 82.3 (5.5) | 82.2 (7.8) |
| Median | 84.0 | 84.0 | 84.0 | 84.0 | 84.0 |
| Q1, Q3 | 83.0, 84.0 | 83.0, 84.0 | 83.0, 84.0 | 82.0, 84.0 | 83.0, 84.0 |
| Min, Max | 21, 105 | 28, 98 | 20, 88 | 55, 90 | 20, 98 |

SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

Double-blind investigational product was dosed at day 1, week 4, and week 8.

[a] Duration of exposure to double-blind investigational product was calculated as (first open-label investigational product dose date - first double-blind investigational product dose date) for subjects who received open-label investigational product and (minimum (last double-blind investigational product dose date + 28, end-of-study date) .- first double-blind investigational product dose date) for subjects who did not receive any open-label dose.

[redacted]

Source: Table 12-1

非盲検投与期の治験薬曝露状況を表 106に示す。

非盲検投与期では、当該期間に治験薬を1回以上投与された383例を安全性解析対象集団とした。被験者全体の治験薬の平均曝露期間（SD）は184.3（80.2）日であった。

**表 106　非盲検投与期の治験薬曝露状況（安全性解析対象集団）（20120178試験［主要解析］）**

| | Placebo (N = 120) | AMG 334 7 mg (N = 88) | AMG 334 21 mg (N = 87) | AMG 334 70 mg (N = 88) | All (N = 383) |
|---|---|---|---|---|---|
| Total number of investigational product doses received - n (%) | | | | | |
| 1 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 1 (0.3) |
| 2 | 5 (4.2) | 5 (5.7) | 4 (4.6) | 2 (2.3) | 16 (4.2) |
| 3 | 11 (9.2) | 7 (8.0) | 10 (11.5) | 9 (10.2) | 37 (9.7) |
| 4 | 23 (19.2) | 15 (17.0) | 16 (18.4) | 16 (18.2) | 70 (18.3) |
| 5 | 15 (12.5) | 12 (13.6) | 10 (11.5) | 11 (12.5) | 48 (12.5) |
| 6 | 15 (12.5) | 7 (8.0) | 8 (9.2) | 8 (9.1) | 38 (9.9) |
| 7 | 6 (5.0) | 7 (8.0) | 4 (4.6) | 3 (3.4) | 20 (5.2) |
| 8 | 12 (10.0) | 7 (8.0) | 10 (11.5) | 7 (8.0) | 36 (9.4) |
| 9 | 10 (8.3) | 9 (10.2) | 10 (11.5) | 9 (10.2) | 38 (9.9) |
| 10 | 14 (11.7) | 12 (13.6) | 7 (8.0) | 15 (17.0) | 48 (12.5) |
| 11 | 7 (5.8) | 3 (3.4) | 2 (2.3) | 4 (4.5) | 16 (4.2) |
| 12 | 1 (0.8) | 2 (2.3) | 4 (4.6) | 3 (3.4) | 10 (2.6) |
| 13 | 1 (0.8) | 2 (2.3) | 2 (2.3) | 0 (0.0) | 5 (1.3) |
| Duration of exposure to investigational product (days)[a] | | | | | |
| n | 120 | 88 | 87 | 88 | 383 |
| Mean (SD) | 181.1 (76.6) | 186.2 (81.4) | 182.3 (83.5) | 188.7 (81.6) | 184.3 (80.2) |
| Median | 168.0 | 168.0 | 169.0 | 168.5 | 168.0 |
| Q1, Q3 | 113.5, 252.5 | 113.0, 252.0 | 112.0, 252.0 | 112.5, 276.5 | 112.0, 252.0 |
| Min, Max | 54, 367 | 48, 367 | 53, 367 | 28, 338 | 28, 367 |

SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

Open-label investigational product was dosed monthly from week 12 to the end of the open-label treatment phase.

[a] Duration of exposure to open-label investigational product was calculated as (minimum (last open label investigational product dose date + 28, end-of-study date) - first open-label investigational product dose date).

[redacted]

Source: Table 12-2

## 12.2.4.2 有害事象

### 12.2.4.2.1 有害事象の要約

#### 12.2.4.2.1.1 二重盲検投与期

二重盲検投与期における有害事象の要約を表 107に示す。

有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群53.6%（82/153例）、エレヌマブ7 mg群50.0%（54/108例）、21 mg群51.4%（54/105例）、70 mg群53.8%（57/106例）であった。大部分の有害事象の重症度はCTCAEグレード1又は2であり、重症度別の有害事象発現率は各エレヌマブ群とプラセボ群の間で同程度であった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群0%（0/153例）、エレヌマブ7 mg群0.9%（1/108例）、21 mg群0%（0/105例）、70 mg群0.9%（1/106例）、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群1.3%（2/153例）、エレヌマブ7 mg

群1.9%（2/108例）、21 mg群1.9%（2/105例）、70 mg群2.8%（3/106例）であった。死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

**表 107　二重盲検投与期における有害事象の要約（安全性解析対象集団）（20120178試験［主要解析］）**

| | | AMG 334 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 153) | 7 mg (N = 108) | 21 mg (N = 105) | 70 mg (N = 106) | All (N = 319) |
| All treatment-emergent adverse events - n (%) | 82 (53.6) | 54 (50.0) | 54 (51.4) | 57 (53.8) | 165 (51.7) |
| Serious adverse events | 0 (0.0) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.9) | 2 (0.6) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 2 (1.3) | 2 (1.9) | 2 (1.9) | 3 (2.8) | 7 (2.2) |
| Grade ≥ 2 | 37 (24.2) | 31 (28.7) | 24 (22.9) | 23 (21.7) | 78 (24.5) |
| Grade ≥ 3 | 2 (1.3) | 3 (2.8) | 3 (2.9) | 3 (2.8) | 9 (2.8) |
| Grade ≥ 4 | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) |
| Adverse events of interest for AMG 334 | | | | | |
| 好中球減少症（狭域検索） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 虚血性脳血管疾患（狭域及び広域検索） | 0 (0.0) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 虚血性心疾患（狭域及び広域検索） | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 末梢動脈疾患（狭域及び広域検索） | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 2 (1.9) | 3 (0.9) |

Source: Table 12-3

### 12.2.4.2.1.2 非盲検投与期

非盲検投与期における有害事象の要約を表 108に示す。非盲検投与期では全被験者にエレヌマブ70 mgを投与したが、二重盲検投与期に投与した治験薬の投与群別に解析した。なお、有害事象の発現頻度は100患者・年あたりの被験者数で示す。

被験者全体の有害事象発現頻度は171.1例であり、二重盲検投与期に投与した治験薬の投与群別の内訳はプラセボ群175.1例、エレヌマブ7 mg群200.4例、21 mg群182.9例、70 mg群132.5例であった。被験者全体の重篤な有害事象の発現頻度は4.2例、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は4.8例であった。死亡に至った有害事象は、データカットオフ日までの期間では認められなかった。

表 108　非盲検投与期における有害事象の要約（安全性解析対象集団）
（20120178試験［主要解析］）

| | Placebo (N = 120) n e (r) | AMG 334 7 mg (N = 88) n e (r) | AMG 334 21 mg (N = 87) n e (r) | AMG 334 70 mg (N = 88) n e (r) | All (N = 383) n e (r) |
|---|---|---|---|---|---|
| All treatment-emergent adverse events | 60 | 46 | 46 | 38 | 190 |
| | 34.3 (175.1) | 23.0 (200.4) | 25.2 (182.9) | 28.7 (132.5) | 111.0 (171.1) |
| Serious adverse events | 3 | 1 | 1 | 3 | 8 |
| | 58.0 (5.2) | 44.2 (2.3) | 41.6 (2.4) | 44.5 (6.7) | 188.4 (4.2) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 4 | 1 | 2 | 2 | 9 |
| | 57.8 (6.9) | 44.1 (2.3) | 41.7 (4.8) | 45.1 (4.4) | 188.8 (4.8) |
| Grade ≥ 2 | 41 | 25 | 29 | 27 | 122 |
| | 44.1 (92.9) | 34.5 (72.5) | 31.0 (93.6) | 34.3 (78.6) | 143.9 (84.8) |
| Grade ≥ 3 | 8 | 5 | 3 | 5 | 21 |
| | 55.8 (14.3) | 43.2 (11.6) | 40.0 (7.5) | 43.4 (11.5) | 182.4 (11.5) |
| Grade ≥ 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 58.6 (0.0) | 44.6 (0.0) | 42.2 (0.0) | 45.5 (0.0) | 190.7 (0.0) |
| Fatal adverse events | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 58.6 (0.0) | 44.6 (0.0) | 42.2 (0.0) | 45.5 (0.0) | 190.7 (0.0) |
| Adverse events of interest for AMG 334 | | | | | |
| 好中球減少症（狭域検索） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 58.6 (0.0) | 44.6 (0.0) | 42.2 (0.0) | 45.5 (0.0) | 190.7 (0.0) |
| 虚血性脳血管疾患（狭域及び広域検索） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 58.6 (0.0) | 44.6 (0.0) | 42.2 (0.0) | 45.5 (0.0) | 190.7 (0.0) |
| 虚血性心疾患（狭域及び広域検索） | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | 58.4 (1.7) | 44.6 (0.0) | 42.2 (0.0) | 45.3 (2.2) | 190.5 (1.1) |
| 末梢動脈疾患（狭域及び広域検索） | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 |
| | 58.6 (0.0) | 44.6 (0.0) | 41.4 (4.8) | 44.6 (4.5) | 189.1 (2.1) |

SY = subject-years.
N = number of subjects in the analysis set who received at least 1 open-label investigational product dose
n =number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event in that category
e = sum across all subjects, the total time to first event or total follow-up time if no event (years)
r = follow-up-adjusted subject rate per 100 SY (n/e x 100)
Source: Table 12-4

## 12.2.4.2.2 全有害事象

### 12.2.4.2.2.1 二重盲検投与期

二重盲検投与期にエレヌマブ群全体で2%以上の被験者に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群7.8%、エレヌマブ群全体6.6%、以下同順）、疲労（2.0%、3.4%）、頭痛（0.7%、2.5%）、片頭痛（1.3%、2.2%）、悪心（1.3%、2.2%）、及び背部痛（2.6%、2.2%）であった。

### 12.2.4.2.2.2 非盲検投与期

非盲検投与期に被験者全体で100患者・年あたり5例以上の頻度で認められた有害事象は、鼻咽頭炎（15.6例）、上気道感染（9.8例）、及び背部痛（5.3例）であった。

### 12.2.4.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

二重盲検投与期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群及びエレヌマブ70 mg群で各1例に認められた片頭痛を除き、いずれの事象も発現例数は1例であった。各投与群で認められた事象は、プラセボ群では心電図T波逆転及び片頭痛、エレヌマブ7 mg群では帯状疱疹及び一過性脳虚血発作、21 mg群では上腹部痛及び結膜炎、70 mg群では温度変化不耐症、頭痛、片頭痛、妊娠、及び高血圧であった。

非盲検投与期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、2例に認められたうつ病を除きいずれの事象も発現例数は1例であった。二重盲検投与期の投与群別の内訳は、プラセボ群では心筋虚血、インフルエンザ様疾患、末梢性浮腫、頭痛、及び労作性呼吸困難、エレヌマブ7 mg群では発疹、21 mg群では外陰部炎及びうつ病、70 mg群では乳癌及びうつ病であった。

### 12.2.4.2.4 重篤な有害事象

二重盲検投与期では、重篤な有害事象が2例に3件発現した。その内訳はエレヌマブ7 mg群1例（卵巣嚢胞破裂）及び70 mg群1例（片頭痛及び回転性めまい）であり、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

非盲検投与期では、重篤な有害事象が8例に12件発現した。二重盲検投与期の投与群別の内訳は、プラセボ群3例（乳癌、心筋虚血、及び卵巣嚢胞）、エレヌマブ7 mg群1例（胃腸炎）、21 mg群1例（深部静脈血栓症、呼吸困難、筋骨格系胸痛、肺塞栓症、及び血栓症）、70 mg群3例（乳癌、変形性関節症、及び非心臓性胸痛）であった。このうちプラセボ群の心筋虚血（CTCAEグレード2）は治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与を中止した。本事象は、発現から41日後に回復した。

### 12.2.4.2.5 死亡

死亡に至った有害事象は、二重盲検投与期及び非盲検投与期のいずれの期間でもデータカットオフ日までには認められなかった。

### 12.2.4.2.6 注目すべき有害事象

本試験（主要解析）では、注目すべき有害事象として好中球減少症、虚血性脳血管疾患、虚血性心疾患、及び末梢動脈疾患を規定した。好中球減少症はSMQの狭域検索により特定し、虚血性脳血管疾患、虚血性心疾患、及び末梢動脈疾患はSMQの狭域及び広域検索により特定した。

二重盲検投与期に発現した注目すべき有害事象のうち、虚血性脳血管疾患はエレヌマブ7 mg群の1例（PT：一過性脳虚血発作）、虚血性心疾患はプラセボ群の1例（PT：心電図T波逆転）に認められた。末梢動脈疾患は被験者全体で4例に発現し、投与群別の内訳は、プラセボ群1例（PT：感覚鈍麻）、エレヌマブ21 mg群1例（PT：錯感覚）、70 mg群2例（PT：錯感覚及び感覚鈍麻）であった。好中球減少症は認められなかった。

非盲検投与期に発現した注目すべき有害事象を二重盲検投与期の投与群別に集計した結果、虚血性心疾患はプラセボ群の1例（PT：心筋虚血）及びエレヌマブ70 mg群の1例（PT：血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められた。末梢動脈疾患はエレヌマブ21 mg群2例（PT：錯感覚及び感覚鈍麻）

及び70 mg群2例（PT：いずれも感覚鈍麻）に発現した。好中球減少症及び虚血性脳血管疾患を発現した被験者は認められなかった。

### 12.2.4.3 臨床検査値及びバイタルサイン

二重盲検投与期及び非盲検投与期のいずれの期間でも、データカットオフ日までに血液生化学検査、血液学的検査、及びバイタルサインに臨床的に重要な所見はみられなかった。

### 12.2.4.4 自殺念慮及び自殺行動

C-SSRSに基づく評価では、二重盲検投与期及び非盲検投与期のいずれの期間でも、自殺行動、自殺企図のない自傷行為、及び自殺既遂を行った被験者はいなかった。

### 12.2.4.5 抗エレヌマブ抗体

二重盲検投与期では、治験薬を1回以上投与された472例のうち、ベースライン時の抗体検査結果が得られた被験者は468例（プラセボ群152例、エレヌマブ群全体316例、以下同順）、ベースライン時以降の検査結果が得られた被験者は466例（149例、317例）であった。ベースライン時以降の検査結果が得られたエレヌマブ群全体317例のうち33例（10.4%）は抗エレヌマブ抗体が陽性であり、いずれの被験者でも最終評価時点まで陽性が持続した。プラセボ群では、抗エレヌマブ抗体がベースライン時以降に陽性であった被験者はいなかった。エレヌマブに対する中和抗体は、エレヌマブ群全体の9例（2.8%）で陽性であり、いずれの被験者でも最終評価時点まで陽性が持続した。

データカットオフ日までの全試験期間（二重盲検投与期及び非盲検投与期）では、プラセボ群を含む被験者全体でエレヌマブ初回投与前の抗体検査結果が得られた被験者は436例、初回投与以降の検査結果が得られた被験者は368例であった。エレヌマブ初回投与前の検査結果は、いずれの被験者でも陰性であった。エレヌマブの初回投与以降に検査結果が得られた368例のうち47例（12.8%）は抗エレヌマブ抗体が陽性であった。この47例のうち、45例（12.2%）は最終評価時点まで陽性が持続したが、2例（0.5%）は最終評価時点の結果が陰性であった。エレヌマブに対する中和抗体は、エレヌマブの初回投与以降に検査結果が得られた368例のうち11例（3.0%）で陽性であった。この11例のうち、8例（2.2%）は最終評価時点まで陽性が持続したが、3例（0.8%）は最終評価時点の結果が陰性であった。

抗エレヌマブ抗体と有害事象の発現に関連は認められなかった。

## 12.2.5 薬物動態の結果

薬物動態解析対象集団は、薬物濃度解析用に計1721検体を採取した320例とした。

治験薬の初回投与及び3回目の投与からそれぞれ1週間後（Day 8及び64）に測定した血清中エレヌマブ濃度の平均値は、7～21 mgの範囲では投与量比以上に増加した。一方、21～70 mgの範囲ではほぼ投与量に比例して増加した。

抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者の血清中エレヌマブ濃度の中央値は数値的に低かったが、抗体陰性であった被験者で得られた濃度の範囲内であった。中和抗体が陽性であった被験者の血清中エレヌマブ濃度の中央値は、陰性であった被験者の濃度範囲より低かった。

## 12.3 結論

- 主要評価項目である二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間におけるMMDのベースラインからの変化（最小二乗平均値）は、プラセボ群と比較してエレヌマブ70 mg群でのみ有意に減少した（P=0.021）。
- 副次評価項目である月間片頭痛発作回数のベースラインからの変化（最小二乗平均値）では、いずれのエレヌマブ群でもプラセボ群と比較して有意な差は認められなかった。
- 副次評価項目である二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間におけるMMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群と比較してエレヌマブ70 mg群で有意に上回った（P=0.011）。より低用量のエレヌマブ7 mg群及び21 mg群ではプラセボ群と比較して有意な差は認められなかった。
- 二重盲検期間に有害事象を発現した被験者の割合は、各エレヌマブ群とプラセボ群の間で同程度であった。大部分の有害事象の重症度はCTCAEグレード1又は2であった。重篤な有害事象は2例（エレヌマブ7 mg群1例［卵巣嚢胞破裂］、70 mg群1例［片頭痛及び回転性めまい］）で認められたが、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。死亡に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、及びC-SSRSに基づく評価では、重要な所見はみられなかった。
- データカットオフ日までの評価では、二重盲検投与期と比較して非盲検投与期で新たな安全性シグナルは認められなかった。
- エレヌマブ7、21及び70 mgを投与したときの二重盲検投与期及び非盲検投与期の安全性の結果は、全体として過去のエレヌマブの試験と一貫しており、新たなリスクは認められなかった。
- 治験薬の初回投与及び3回目の投与からそれぞれ1週間後（Day 8及び64）に測定した血清中エレヌマブ濃度の平均値は、7～21 mgの範囲では投与量比以上に増加したが、21～70 mgの範囲ではほぼ投与量に比例して増加した。
- 二重盲検投与期では、ベースライン時以降の検査結果が得られたエレヌマブ群全体の10.4%（33/317例）が抗エレヌマブ抗体陽性であり、いずれの被験者でも最終評価時点まで陽性が持続した。エレヌマブに対する中和抗体は、エレヌマブ群全体の2.8%（9/317例）で陽性であった。データカットオフ日までの全試験期間（二重盲検投与期及び非盲検投与期）では、エレヌマブの初回投与以降に検査結果が得られた被験者の12.8%（47/368例）で抗エレヌマブ抗体が陽性であった。また、3.0%（11/368例）の被験者では、エレヌマブに対する中和抗体が陽性であった。抗エレヌマブ抗体の生成と有害事象の発現に関連は認められなかった。また、抗エレヌマブ抗体及び中和抗体は血清中エレヌマブ濃度に影響を与えるようであったが、各抗体が陽性であった被験者数が少数であったため、データの解釈には注意が必要である。

## 12.4 補遺（20120178試験［中間及び最終解析］）

本項では、2013年10月30日（最初の被験者の非盲検投与期開始日）～2019年11月12日（最後の被験者の試験完了日）の期間を対象とした最終解析までの結果を示すこととし、二重盲検投与期終了後の長期の有効性及び安全性を評価した。

### 12.4.1 被験者の内訳

非盲検投与期には383例が移行し、エレヌマブ70 mgの投与を1回以上受けた。このうち215例（56.1%）が非盲検投与期の治験薬の投与を完了した。非盲検投与期に治験薬の投与を中止した被験者は167例（43.6%）であり、中止理由のうち多かったものは被験者の希望84例（21.9%）、有害事象19例（5.0%）及び追跡不能14例（3.7%）であった。

非盲検投与期中、被験者のエレヌマブ曝露期間の中央値が2.0年に到達した時点で治験実施計画書が改訂（第3版）され、被験者はエレヌマブの投与量を140 mgに増量して継続するか、又は投与を中止することとされた。250例（65.3%）がエレヌマブの投与量を140 mgに増量して投与を継続した。

### 12.4.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

非盲検投与期に移行した383例の主な人口統計学的特性は以下のとおりであった。

性別：女性79.1%（303例）、男性20.9%（80例）

年齢：中央値43歳（範囲：18～60歳）

人種：白人92.4%、黒人又はアフリカ系米国人6.0%、その他0.8%、アジア人0.5%、混血0.3%

民族：ヒスパニック・ラテン系以外93.0%、ヒスパニック・ラテン系7.0%

また、383例の主なベースライン時の疾患特性は、MMD［平均値（SD）］が8.70（2.68）日、月間頭痛日数が9.76（2.73）日、月間片頭痛発作回数は5.37（1.49）回であり、片頭痛予防薬の使用歴がない被験者の割合は55.9%であった。

### 12.4.3 有効性の結果

非盲検投与期では、有効性評価項目のベースラインは二重盲検投与期開始時とした。

#### 12.4.3.1 Week 64までの有効性（中間解析）

本解析の有効性解析対象は、非盲検投与期にエレヌマブを1回以上投与され、かつ二重盲検投与期のベースライン期の片頭痛日数が4日以上の被験者378例を対象とした。非盲検投与期ではWeek 64まではすべての被験者がエレヌマブ70 mgの投与を受けた。非盲検投与期におけるWeek 64までの有効性評価項目の要約を表 109に示す。また、MMDのベースラインからの変化を図 18に示す。

Week 64では、MMDのベースラインからの変化（平均値［SE］）は-4.98（0.25）日、MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は64.8%（184/284例）であった。

表 109　ベースライン、二重盲検投与期のWeek 12、及びWeek 64までの非盲検投与期の主な評価時点の有効性評価項目の要約（有効性解析対象集団）（20120178試験［中間解析］）

| | | Change From Baseline | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Double-Blind Treatment Phase | | Open-Label Treatment Phase | | | | | |
| | Total AMG 334 | Placebo | AMG 334 70 mg | Total AMG 334 (N = 378) | | | | | |
| | Baseline (N = 378) | Week 12 (n = 120) | Week 12 (n = 87) | Week 16 (n = 372) | Week 24 (n = 361) | Week 36 (n = 340) | Week 48 (n = 333) | Week 60 (n = 294) | Week 64 (n = 284) |
| Monthly migraine days – mean (SE) | 8.78 (0.13) | -2.10 (0.40) | -3.40 (0.43) | -4.01 (0.20) | -4.48 (0.22) | -4.55 (0.23) | -4.89 (0.23) | -5.33 (0.23) | -4.98 (0.25) |
| 50% responder rate[a] – n (%) | – | 34 (28.3) | 40 (46.0) | 190 (51.1) | 207 (57.3) | 201 (59.1) | 211 (63.4) | 205 (69.7) | 184 (64.8) |
| 75% responder rate[b] – n (%) | – | 16 (13.3) | 18 (20.7) | 95 (25.5) | 120 (33.2) | 117 (34.4) | 130 (39.0) | 134 (45.6) | 119 (41.9) |
| 100% responder rate[b] – n (%) | – | 4 (3.3) | 9 (10.3) | 44 (11.8) | 51 (14.1) | 62 (18.2) | 69 (20.7) | 68 (23.1) | 73 (25.7) |
| Monthly acute medication use in days– mean (SE) | 7.01 (0.15) | -1.37 (0.36) | -2.51 (0.33) | -2.82 (0.17) | -3.28 (0.18) | -3.44 (0.20) | -3.58 (0.20) | -4.02 (0.21) | -3.80 (0.22) |
| Monthly migraine-specific medication use in days[c] – mean (SE) | 4.30 (0.19) | -0.68 (0.28) | -1.64 (0.29) | -1.97 (0.14) | -2.02 (0.15) | -2.09 (0.17) | -2.19 (0.17) | -2.56 (0.18) | -2.35 (0.20) |
| Monthly migraine attacks – mean (SE) | 5.41 (0.07) | -1.30 (0.21) | -1.88 (0.26) | -2.14 (0.12) | -2.49 (0.12) | -2.53 (0.14) | -2.70 (0.13) | -2.97 (0.14) | -2.90 (0.15) |
| Monthly headache days – mean (SE) | 9.82 (0.14) | -2.17 (0.43) | -3.53 (0.44) | -4.09 (0.21) | -4.77 (0.23) | -4.92 (0.24) | -5.26 (0.24) | -5.77 (0.24) | -5.39 (0.26) |

Data snapshot date: 28 January 2016.　Selected visits included in this table are as follows: week 16 and week 64 are the first and last weeks of the interim-analysis dataset; weeks 24, 36, 48, and 60 are visits at quarterly intervals.

The Efficacy Analysis Set included 378 subjects who received at least one dose of investigational product in the open-label treatment phase and had ≥ 4 migraine days at baseline of the double-blind treatment period.

Continuous endpoints are summarized with pooled mean change from baseline.　eDiary efficacy data were collected up to Week 64.

N = number of subjects in the analysis set who entered into open-label treatment phase; n = number of subjects with observed data; SE = standard error.

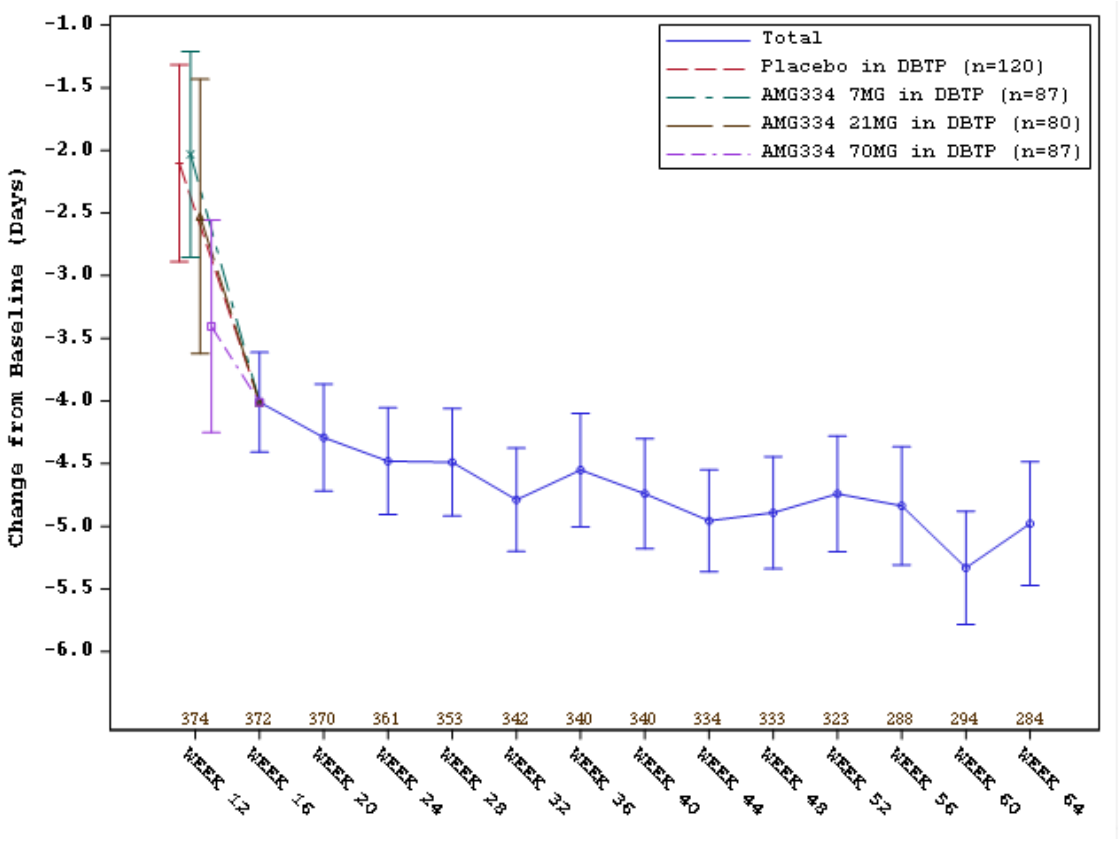
[a] Responder rate: ≥ 50% reduction in monthly migraine days from baseline.

[b] Responder rates of ≥ 75% and ≥ 100% reduction in monthly migraine days from baseline were ad hoc endpoints that were not specified in the protocol.

[c] Migraine-specific medications included 2 categories of medications: triptan-based migraine medications and ergotamine-based migraine medications. Acute medications were medications that the subject could have taken on an as-needed basis throughout the study, as agreed upon by the subject and investigator during the initial screening phase.

Source: Table 1

図 18　非盲検投与期におけるWeek 64までのMMDのベースラインからの変化（有効性解析対象集団）（20120178試験［中間解析］）




Numbers above x-axis indicate the total number of subjects with observed monthly migraine days at each visit.

Capped vertical lines represent the 95% confidence interval around the mean.

Changes from baseline in monthly migraine days at week 12 are depicted by randomized treatment group in the double-blind treatment phase.

The Efficacy Analysis Set included 378 subjects who received at least one dose of investigational product in the open-label treatment phase and had ≥ 4 migraine days at baseline of the double-blind treatment period.

DBTP = double-blind treatment phase; n = number of subjects with observed data at week 12.

Source: Figure 1

ベースライン、二重盲検投与期のWeek 12、及び非盲検投与期の主な評価時点（Week 16、24、36、48、60及び64）のPROの要約を表 110に示す。

Week 64までの非盲検投与期では、PRO関連評価項目のベースラインからの改善がみられた。

表 110　ベースライン、二重盲検投与期のWeek 12、及びWeek 64までの非盲検投与期の主な評価時点のPROの要約（有効性解析対象集団）
（20120178試験［中間解析］）

| | | Change From Baseline | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Double-Blind Treatment Phase | | Open-Label Treatment Phase | | | | | |
| | Total AMG 334 | Placebo | AMG 334 70 mg | Total AMG 334 (N = 378) | | | | | |
| | Baseline (N = 378) | Week 12 (n = 120) | Week 12 (n = 87) | Week 16 (n = 372) | Week 24 (n = 361) | Week 36 (n = 340) | Week 48 (n = 333) | Week 60 (n = 294) | Week 64 (n = 284) |
| HIT-6 Total Score – mean (SE) | 60.2 (0.3) | -3.8 (0.6) | -5.0 (0.8) | -7.0 (0.4) | -8.0 (0.4) | -8.2 (0.5) | -8.3 (0.5) | -9.3 (0.6) | -8.4 (0.6) |
| MSQ-RFR Score – mean (SE) | 57.97 (0.94) | 11.85 (1.96) | 13.42 (2.22) | 20.59 (1.05) | 21.00 (1.13) | 21.65 (1.16) | 22.28 (1.22) | 23.66 (1.40) | 22.18 (1.32) |
| MSQ-RFP Score – mean (SE) | 73.36 (1.04) | 8.36 (1.79) | 7.79 (1.76) | 13.11 (0.96) | 13.96 (1.06) | 14.54 (1.08) | 14.27 (1.16) | 16.25 (1.33) | 14.36 (1.26) |
| MSQ-EF Score – mean (SE) | 70.09 (1.19) | 6.78 (1.83) | 11.01 (2.25) | 14.81 (1.14) | 15.88 (1.24) | 16.39 (1.26) | 16.40 (1.27) | 17.17 (1.49) | 15.62 (1.45) |
| MIDAS Total Score – mean (SE) | 27.4 (1.2) | -2.5 (1.9) | -8.3 (1.9) | – | -13.9 (1.3) | -14.5 (1.2) | – | – | -14.7 (1.5) |
| MIDAS Total Score Presenteeism – mean (SE) | 13.1 (0.6) | -0.6 (1.2) | -4.0 (1.2) | – | -6.4 (0.7) | -6.8 (0.7) | – | – | -6.7 (0.8) |
| MIDAS Total Score Absenteeism – mean (SE) | 14.2 (0.7) | -1.9 (0.8) | -4.3 (1.1) | – | -7.4 (0.7) | -7.7 (0.7) | – | – | -8.0 (0.9) |
| Monthly Average PROMIS T-Score – mean (SE) | 59.01 (0.25) | -5.43 (0.63) | -6.77 (0.83) | -7.34 (0.35) | -8.60 (0.38) | -8.79 (0.40) | -9.34 (0.41) | -9.64 (0.46) | -9.76 (0.51) |

Data snapshot date: 28 January 2016.　Selected visits included in this table are as follows: week 16 and week 64 are the first and last weeks of the interim-analysis dataset; weeks 24, 36, 48, and 60 are visits at quarterly intervals.　The Efficacy Analysis Set included 378 subjects who received at least one dose of investigational product in the open-label treatment phase and had ≥ 4 migraine days at baseline of the double-blind treatment period.

HIT-6 = Headache Impact Test; MIDAS = Migraine Disability Assessment; N = number of subjects in the analysis set who entered into open-label treatment phase; n = number of subjects with observed data; PRO = patient-reported outcome; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SE = standard error.

Migraine-specific Quality of Life Questionnaire–Role-Function Restrictive (MSQ-RFR), MSQ-Role-Function Preventive (MSQ-RFP), and MSQ-Emotional Function (MSQ-EF) scores range from 0 to 100; higher scores indicate better quality of life.

The raw PROMIS scores were converted to standardized t-score based on the conversion table provided for PROMIS Pain Interference Short Form 6b.

Total HIT-6 score ranged from 36 to 78; lower scores indicate better quality of life.

MIDAS scores were not collected at each visit during the open-label treatment phase.

Presenteeism = Sum of scores from MIDAS questions 1, 3, and 5.　Absenteeism = Sum of scores from MIDAS question 2 and 4.

Source: Table 2

### 12.4.3.2 Week 64以降の有効性（最終解析）

非盲検投与期の有効性評価期間は、治験実施計画書初版ではWeek 64までであったが、エレヌマブの投与量を140mgに増量したことから治験実施計画書を改訂（第5版）し、非盲検投与期終了のWeek 268までに変更した。電子日誌による有効性データの収集は、Week 188から192までは4週間ごと、その後非盲検投与期の終了までは24週ごととした。最終解析における非盲検投与期の長期有効性結果は、140 mgに増量された被験者のベースラインからの変化の記述的な要約として示す。

非盲検投与期においてエレヌマブの投与量を140 mgに増量した被験者でのWeek 64以降の有効性評価項目の要約を表 111に示す。MMD、月間頭痛日数、急性期治療薬の月間使用日数、片頭痛治療薬の月間使用日数、及びベースライン期に片頭痛治療薬を使用した被験者における片頭痛治療薬の月間使用日数は、いずれもベースラインからの減少を示し、この改善は非盲検投与期を通して維持された。

表 111　エレヌマブの投与量を70 mgから140 mgに増量した被験者におけるWeek 64以降の非盲検投与期の有効性評価項目の要約（有効性解析対象集団）（20120178試験［最終解析］）

| | | Monthly migraine days (MMD) | Monthly migraine-specific medication days (MSMD) | MSMD among study baseline users | Monthly headache days | Monthly acute medication days |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study baseline, n<br>Mean (SE) | | 250<br>8.69 (0.17) | 250<br>4.53 (0.23) | 183<br>6.19 (0.21) | 250<br>9.71 (0.17) | 250<br>7.15 (0.19) |
| Change from study baseline | | | | | | |
| Week 64<br>(Month 16) | n<br>Mean (SE) | 230<br>-5.00 (0.27) | 230<br>-2.56 (0.21) | 173<br>-3.46 (0.25) | 230<br>-5.43 (0.28) | 230<br>-3.88 (0.24) |
| Week 240[a]<br>(Month 60) | n<br>Mean (SE) | 152<br>-5.92 (0.30) | 152<br>-3.38 (0.28) | 111<br>-4.68 (0.31) | 152<br>-6.13 (0.31) | 152<br>-4.48 (0.26) |
| Week 264[a]<br>(Month 66) | n<br>Mean (SE) | 136<br>-5.49 (0.34) | 136<br>-3.31 (0.32) | 101<br>-4.55 (0.35) | 136<br>-5.81 (0.35) | 136<br>-4.32 (0.32) |
| Week 268[a]<br>(Month 67) | n<br>Mean (SE) | 138<br>-5.30 (0.33) | 138<br>-3.16 (0.30) | 99<br>-4.43 (0.33) | 138<br>-5.57 (0.33) | 138<br>-4.16 (0.31) |

All subjects received AMG 334 70 mg at week 64 and AMG 334 140 mg at week 240 and thereafter.

SE = standard error; responder rate % = n/N1

[a] In the original protocol, clinical outcome assessments collected using an eDiary were collected during the first 52 weeks of the open-label treatment phase (up to the week 64 study visit). As part of Protocol Amendment 5, daily eDiary collection was resumed for a 4-week period during weeks 189 to 192 and every 24 weeks thereafter until the end of the open-label treatment phase. Some subjects completed the study or were past the time points for efficacy data collection by the time of the amendment.

Source: Table 14-4.1.1, Table 14-4.2.1, Table 14-4.2.4, Table 14-4.3.1, and Table 14-4.8.1

表 111　エレヌマブの投与量を70 mgから140 mgに増量した被験者におけるWeek 64以降の非盲検投与期の有効性評価項目の要約（有効性解析対象集団）（20120178試験［最終解析］）（続き）

| | | Achievement of monthly migraine day reduction response | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ≥ 50% | ≥ 75% | 100% |
| Week 64 (Month 16) | N1<br>n (%) | 230<br>151 (65.7) | 230<br>97 (42.2) | 230<br>58 (25.2) |
| Week 240[a] (Month 60) | N1<br>n (%) | 152<br>116 (76.3) | 152<br>84 (55.3) | 152<br>49 (32.2) |
| Week 264[a] (Month 66) | N1<br>n (%) | 136<br>91 (66.9) | 136<br>65 (47.8) | 136<br>44 (32.4) |
| Week 268[a] (Month 67) | N1<br>n (%) | 138<br>98 (71.0) | 138<br>65 (47.1) | 138<br>49 (35.5) |

All subjects received AMG 334 70 mg at week 64 and AMG 334 140 mg at week 240 and thereafter.

SE = standard error; responder rate % = n/N1 * 100

[a] In the original protocol, clinical outcome assessments collected using an eDiary were collected during the first 52 weeks of the open-label treatment phase (up to the week 64 study visit). As part of Protocol Amendment 5, daily eDiary collection was resumed for a 4-week period during weeks 189 to 192 and every 24 weeks thereafter until the end of the open-label treatment phase. Some subjects completed the study or were past the time points for efficacy data collection by the time of the amendment.

Source: Table 14-4.9.1, Table 14-4.9.4, Table 14-4.9.5

非盲検投与期においてエレヌマブの投与量を140 mgに増量した被験者でのWeek 64以降のPROの要約を表 112に示す。HIT-6スコア、PROMIS T-スコア、MIDAS合計スコア、及びMSQ質問票の「日常役割機能の制限」「日常役割機能の妨害」、及び「感情的機能」の項目においてベースラインからの改善が認められ、この改善は非盲検投与期を通して維持された。

表 112　エレヌマブの投与量を70 mgから140 mgに増量した被験者における非盲検投与期のPROの要約
（有効性解析対象集団）（20120178試験［最終解析］）

| | | HIT-6 Total Score | PROMIS T-score | MIDAS Total | MSQ Role Function Restrictive | MSQ Role Function Preventative | MSQ Emotional Function |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study baseline, n | | 250 | 242 | 249 | 250 | 250 | 250 |
| Mean (SE) | | 59.96 (0.41) | 58.91 (0.30) | 29.20 (1.55) | 58.16 (1.13) | 73.36 (1.28) | 70.80 (1.45) |
| Change from study baseline | | | | | | | |
| Week 64 | n | 244 | 211 | 231 | 244 | 244 | 244 |
| (Month 16) | Mean (SE) | -8.62 (0.57) | -10.25 (0.54) | -15.24 (1.60) | 22.74 (1.34) | 14.57 (1.33) | 16.04 (1.51) |
| Week 240[a] | n | 221 | – | 118 | 121 | 121 | 121 |
| (Month 60) | Mean (SE) | -10.46 (0.60)b | – | -18.98 (1.89) | 27.15 (1.78) | 18.84 (1.93) | 19.83 (2.05) |
| Week 264[a] | n | 217 | – | 144 | 151 | 151 | 151 |
| (Month 66) | Mean (SE) | -10.00 (0.59)b | – | -19.36 (1.76) | 25.75 (1.73) | 17.15 (1.74) | 19.82 (1.84) |
| Week 268[a] | n | 209 | 120 | 136 | 138 | 138 | 138 |
| (Month 67) | Mean (SE) | -10.55 (0.64) | -7.69 (0.85) | -18.43 (1.99) | 23.69 (1.81) | 15.87 (1.69) | 17.10 (1.97) |

HIT-6 = Headache Impact Test; MIDAS = Migraine Disability Assessment; MSQ = Migraine-specific Quality of Life Questionnaire; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SE = standard error

[a] In the original protocol, clinical outcome assessments collected using an eDiary were collected during the first 52 weeks of the open-label treatment phase (up to the week 64 study visit). As part of Protocol Amendment 5, daily eDiary collection was resumed for a 4-week period during weeks 189 to 192 and every 24 weeks thereafter until the end of the open-label treatment phase. Some subjects completed the study or were past the time points for efficacy data collection by the time of the amendment.

[b] HIT-6 was measured at week 244 (month 61), week 256 (month 64)

All subjects received AMG 334 70 mg at week 64 and AMG 334 140 mg at week 240 and thereafter.

Source: Table 14-4.4.3, Table 14-4.5.1, Table 14-4.6.1, Table 14-4.6.2, Table 14-4.6.3, and Table 14-4.7.1

## 12.4.4 安全性の結果

### 12.4.4.1 曝露状況

非盲検投与期では、383例が治験薬を1回以上投与され、非盲検投与期の安全性解析対象集団に含まれた。非盲検投与期の治験薬の総曝露期間は1305.7患者・年で、エレヌマブ70 mgでは669.4患者・年、140 mgでは636.2患者・年であった。治験薬曝露期間の中央値は、被験者全体で255.0週、エレヌマブ70 mg及び140 mgでそれぞれ104.0週及び140.7週であった。

### 12.4.4.2 有害事象

非盲検投与期では、有害事象は二重盲検投与期の投与群に関わらず、当該有害事象の発現直前に投与されたエレヌマブの用量ごとに、曝露で調整した発現頻度を用いて要約した。有害事象名はMedDRA version 22.1を用いて読み替え、MedDRA/J version 22.1で翻訳した。

#### 12.4.4.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 113に示す。

全体として、有害事象の発現頻度はエレヌマブ70 mg投与期間と140 mg投与期間で同様であった。すべての有害事象の発現頻度は、エレヌマブ70 mg投与期間、140 mg投与期間、及び非盲検投与期全体（70 mgと140 mgの合計）でそれぞれ100患者・年あたり142.0例、109.9例、及び123.0例であった。非盲検投与期全体の重篤な有害事象の発現頻度（100患者・年あたり）は3.8例、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は1.3例であった。死亡に至った有害事象は2例に認められた。

表 113　非盲検投与期における有害事象の要約（安全性解析対象集団）（20120178試験［最終解析］）

| | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|
| | 70 mg QM (N = 383) n (%) / e [r] | 140 mg QM (N = 250) n (%) / e [r] | 70/140 mg QM (N = 383) n (%) / e [r] |
| All treatment-emergent adverse events | 323 (84.3) / 227.4 [142.0] | 216 (86.4) / 196.6 [109.9] | 340 (88.8) / 276.4 [123.0] |
| Common treatment-emergent adverse events[a] | | | |
| 上咽頭炎 | 82 (21.4) / 578.9 [14.2] | 59 (23.6) / 582.9 [10.1] | 111 (29.0) / 1046.1 [10.6] |
| 上気道感染 | 52 (13.6) / 625.9 [8.3] | 53 (21.2) / 605.0 [8.8] | 78 (20.4) / 1163.9 [6.7] |
| インフルエンザ | 36 (9.4) / 649.4 [5.5] | 31 (12.4) / 644.3 [4.8] | 56 (14.6) / 1224.5 [4.6] |
| Grade ≥ 2 | 249 (65.0) / 362.6 [68.7] | 180 (72.0) / 311.9 [57.7] | 286 (74.7) / 482.7 [59.3] |
| Grade ≥ 3 | 55 (14.4) / 626.7 [8.8] | 40 (16.0) / 628.3 [6.4] | 83 (21.7) / 1168.9 [7.1] |
| Grade ≥ 4 | 1 (0.3) / 686.8 [0.1] | 3 (1.2) / 687.4 [0.4] | 4 (1.0) / 1374.2 [0.3] |
| Serious adverse events | 30 (7.8) / 661.1 [4.5] | 25 (10.0) / 653.4 [3.8] | 49 (12.8) / 1273.2 [3.8] |
| Leading to discontinuation of investigational product | 16 (4.2) / 683.3 [2.3] | 2 (0.8) / 690.7 [0.3] | 18 (4.7) / 1373.7 [1.3] |
| Fatal adverse events | 1 (0.3) / 686.8 [0.1] | 1 (0.4) / 691.1 [0.1] | 2 (0.5) / 1377.9 [0.1] |

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in that category during corresponding dose period
% = n/N*100
e = Sum across all subjects, the total time to first event or total follow-up time if no event (years)
r = Exposure adjusted subject rate per 100 subject years (n/e*100).
Multiple occurrences of the same event for a subject are counted as single events.
Grading categories determined using CTCAE version 4.03.
[a] ≥ 5 subjects per 100 subject years (SY) during the open-label treatment phase.

Source:Table 9-2, Table 9-3

### 12.4.4.2.2 全有害事象

非盲検投与期にいずれかの投与期間で100患者・年あたり5例以上の頻度で認められた有害事象は、上咽頭炎（70 mg投与期間14.2例、140 mg投与期間10.1例、以下同順）、上気道感染（8.3例、8.8例）、及びインフルエンザ（5.5例、4.8例）であった。

### 12.4.4.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

非盲検投与期では、治験薬投与中止に至った有害事象は18例（4.7%）で発現し、16例（4.2%）はエレヌマブ70 mg投与中であった。2例以上に認められた事象は発疹及びうつ病（各2例）であり、これらの事象はいずれもエレヌマブ70 mgの投与中の被験者に発現した。その他の治験薬の投与中止に至った事象はいずれも各1例のみに発現した。

### 12.4.4.2.4 重篤な有害事象

非盲検投与期では、死亡を含む重篤な有害事象が49例（12.8%）で発現した。最も多く認められた重篤な有害事象は、3例に報告された靭帯断裂であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。次いで2例に認められた事象は変形性関節症、子宮平滑筋腫、適応障害、失神、虫垂炎、深部静脈血栓症、及び乳癌であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。その他の重篤な事象はいずれも各1例のみに発現した。

### 12.4.4.2.5 死亡

非盲検投与期では2例の死亡が報告された。

1例目は、心血管障害のリスク上昇を示す既往歴及び家族歴を有する5[redacted]歳の白人男性であり、重篤な有害事象と判断されたCTCAEグレード5の動脈硬化症及びグレード4の高血圧性心疾患を非盲検投与期に発現した。当該被験者は、二重盲検投与期にエレヌマブ7 mgを投与され、非盲検投与期の死亡時点ではエレヌマブ70 mgを約18カ月投与されていた。病理解剖の所見では重度の冠動脈アテローム硬化症が認められ、薬物検査ではエタノール、フェニルプロパノールアミン、及びnorpseudoephedrineが陽性であった。2例目は、全身性エリテマトーデスの既往歴を有する4[redacted]歳の男性であり、立会者のいない死亡であった。当該被験者は二重盲検投与期にエレヌマブ7 mg、非盲検投与期にエレヌマブ140 mgを投与され、死亡時点ではエレヌマブを5年1カ月投与されていた。剖検は行われず、死因は不明であった。いずれの死亡も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

### 12.4.4.2.6 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、虚血性中枢神経系血管障害、高血圧、便秘、末梢動脈疾患、虚血性心疾患、及び脱毛症を評価した。非盲検投与期におけるこれらの結果は表 付録2-5～表 付録2-10に示す。

### 12.4.4.3 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に基づく評価では、安全性のリスクを示唆する臨床的に重要な変化はみられなかった。

### 12.4.4.4 自殺念慮及び自殺行動

C-SSRSに基づく評価では、安全性解析対象集団383例のうち6例（1.6%）で自殺念慮又は自殺行動が認められた。そのうち2例（0.8%）が自殺行動を行い、これには予備行動、中断された自殺企図及び自殺企図各1例（重複あり）が含まれた。各1例に認められた自殺念慮及び自殺企図は有害事象として報告された。

### 12.4.4.5 抗エレヌマブ抗体

全試験期間では、エレヌマブが投与され、ベースライン時以降に抗体検査結果が得られた被験者の14.6%（64/437例）で抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった。これら64例のうち42例（65.6%）の陽性反応は一過性で、最終評価時点の結果は陰性であった。中和抗体は2.5%（11/437例）に発現し、これら11例のうち10例（90.9%）の中和抗体は一過性の発現で、最終評価時点の結果は陰性であった。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を有していた被験者はいなかった（0/434例）。

全試験期間で、エレヌマブの初回投与として70 mg又は140 mgが投与され、ベースライン時以降に抗体検査結果が得られた被験者では11.1%（25/225例）で抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった。これら25例のうち18例（72.0%）の陽性反応は一過性で、最終評価時点の結果は陰性であった。中和抗体は2例（0.9%）に発現し、そのうち1例は一過性の発現で、最終評価時点の結果は陰性であったが、もう1例は早期に試験を中止し、試験終了時（Week 28、非盲検投与期のWeek 16）に実施した最終評価では中和抗体の結果は陽性であった。

## 12.4.5 薬物動態の結果

薬物動態解析対象集団は、薬物濃度解析用に計5486検体を採取した438例とした。

非盲検投与期にエレヌマブ70 mgを投与された被験者の平均トラフ濃度の範囲は6730～8130 ng/mLであった。Week 148までにエレヌマブの用量を140 mgに増量した被験者での平均トラフ濃度の範囲は、Week 160からWeek 268の間で11600～15200 ng/mLであった。

非盲検投与期にエレヌマブ70 mgを投与され、抗エレヌマブ結合抗体が陽性の被験者の血清中エレヌマブ濃度の平均値（4840 ng/mL、範囲：2130～8540 ng/mL）は、陰性の被験者の平均値（8060 ng/mL、範囲：1850～22000 ng/mL）より低かった。

## 12.4.6 結論

- 非盲検投与期のWeek 268では、エレヌマブ140mg投与を受けた被験者においてMMDがベースラインと比較して5.30日減少し、MMDがベースラインから50%以上、75%以上及び100%減少した

被験者の割合はそれぞれ71.0%、47.1%及び35.5%であり、Week 268までの非盲検投与期を通じてエレヌマブの長期有効性の持続が認められた。

- Week 268までの非盲検投与期では、PRO関連評価項目のベースラインからの持続的な改善が認められた。
- 非盲検投与期にエレヌマブ70 mgを投与された被験者の平均トラフ濃度は6730～8130 ng/mLの範囲であった。Week 148までにエレヌマブを140 mgに増量した被験者での平均トラフ濃度は、Week 160からWeek 268の間で11600～15200 ng/mLの範囲であった。
- 全試験期間では、エレヌマブが投与され、ベースライン時以降の抗体検査結果が得られた被験者の14.6%に抗エレヌマブ結合抗体が、2.5%に中和抗体が検出された。ほとんどの抗体陽性被験者で陽性反応は一過性であった［結合抗体では64例のうち42例（65.6%）が一過性、中和抗体では11例のうち10例（90.9%）が一過性］。血清中エレヌマブ濃度は、抗エレヌマブ抗体の存在下で低下する傾向が認められた。
- 非盲検投与期のエレヌマブの安全性は、全体としてエレヌマブに関するこれまでの臨床試験と一貫しており、安全性に関する新たな懸念事項は認められなかった。

## 13. 20120295試験（参考資料）

標題：慢性片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第II相試験

### 13.1 試験デザイン及び計画の要約

#### 13.1.1 治験責任医師及び治験実施施設

[redacted]他。カナダ、チェコ共和国、デンマーク、ドイツ、フィンランド、ノルウェー、ポーランド、スウェーデン、英国及び米国の69施設

#### 13.1.2 公表文献

Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:425-434.

#### 13.1.3 治験期間

2014年3月5日（最初の被験者の組入れ日）～2016年4月28日（最後の被験者の試験完了日）

#### 13.1.4 開発相

第II相

#### 13.1.5 目的

#### 13.1.5.1 主目的

CM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。

#### 13.1.5.2 副次目的

有効性：

- 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。

安全性：

- エレヌマブの安全性及び忍容性を評価する。

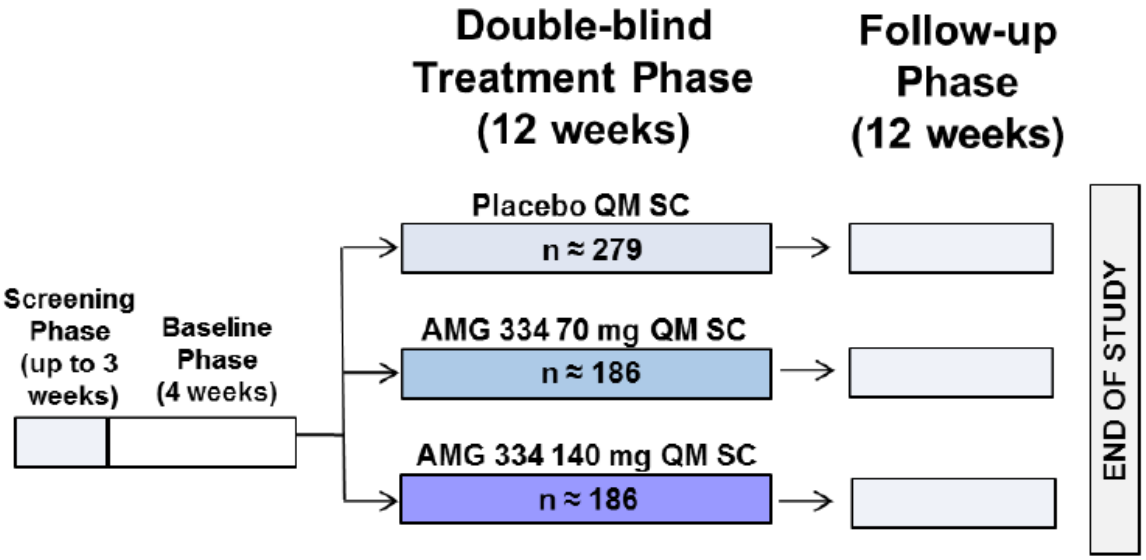
### 13.1.6 方法

本試験は、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相試験である。スクリーニング期に適格とされたすべての被験者を本試験に組み入れ、4週間のベースライン期を開始した。ベースライン期終了後、適格とされた被験者を無作為化し、プラセボ群、エレヌマブ70 mg群、又は140 mg群に3：2：2の比で割り付けた（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］で層別割付）。いずれの投与群でも、12週間のプラセボ対照二重盲検投与期に各治験薬をQ4WでSC投与した（Day 1、Week 4及び8）。安全性追跡調査期は12週間（治験薬最終投与の16週後に追跡調査を実施）とした。本試験で12週間のプラセボ対照二重盲検投与期を完了した被験者は、非盲検継続試験（20130255試験）への組入れを可とした。

また、薬物動態サブスタディ及びPRO評価サブスタディへの参加は被験者の任意とした。

試験デザイン及び評価スケジュールをそれぞれ図 19及び表 114に示す。

図 19　試験デザイン及び投与の概要（20120295試験）




QM = Q4W; SC = subcutaneous

Source: Study Design and Treatment Schema in Section 16.1.1

表 114　評価スケジュール（20120295試験）

**General Assessments**

| Procedures | Screening (up to 3 wks) | Baseline Phase (4 wks) [1] Wk -4 | Baseline Phase (4 wks) [1] D 1 (pre-rand.) | Double-blind Treatment Phase (DBTP) (12 wks) [1] D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 / ET [2] | Safety F/U [1] Wk 24 (16 Wks After Last Dose of IP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Informed Consent | X | | | | | | | | |
| Demography | X | | | | | | | | |
| Medical and Medication History | X | | | | | | | | |
| PE | X | | | | | | | X | |
| Height/Weight | X | | | | | | | | |
| Weight | | | X | | | | | X | X |
| Vital Signs | X | X | X | | X | X | X | X | X |
| ECG | X | | | X | | X | X | X | |
| Prior / Concomitant Medications Recording | X | X | X | | X | X | X | X | X |
| IP Administration [5] | | | | X | | X | X | | |
| Adverse Event Recording | X (SAEs only) | X | X | X | X | X | X | X | X |

Page 1 of 4

Footnotes defined on last page of the table

表 114　評価スケジュール（20120295試験）（続き）

**Laboratory Assessments**

| Procedures | Screening (up to 3 wks) | Baseline Phase [1] (4 wks) Wk -4 | Baseline Phase [1] (4 wks) D 1 (pre-rand.) | Double-blind Treatment Phase (DBTP) (12 wks) [1] D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 / ET [2] | Safety F/U [1] Wk 24 (16 Wks After Last Dose of IP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hepatitis Testing | X | | | | | | | | |
| UDS | X | Testing as needed throughout study based on investigator's clinical suspicion | | | | | | | |
| Pregnancy Test-Serum | X | | | | | | | | X |
| Pregnancy Test-Urine | | X | X | | | X | X | X | |
| Chemistry, Hematology | X | | | X | | X | X | X | X |
| Urinalysis | X | | | X | | X | X | X | X |
| Biomarker Development | | | | X | | | | X | |
| PK Sampling | | | | X | X | X | X | X | X |
| PK Substudy (optional) | | | | | Day 8 and Day 64 | | | | |
| PG Sampling (optional) | | | | X | | | | | |
| Anti-AMG 334 Antibodies | | | | X | X | X | X | X | X |



Footnotes defined on last page of the table

表 114　評価スケジュール（20120295試験）（続き）

**Clinical Outcome Assessments**

| Procedures | Screening (up to 3 wks) | Baseline Phase (4 wks) [1] Wk -4 | Baseline Phase (4 wks) [1] D 1 (pre-rand.) | Double-blind Treatment Phase (DBTP) (12 wks) [1] D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 / ET [2] | Safety F/U [1] Wk 24 (16 Wks After Last Dose of IP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| COAs | | | | X (Daily) | | | | | |
| Migraine Symptom Interference Items | | | | X (Daily) | | | | | |
| PROMIS | | | | X (Wkly) | | | | | |
| MSQ | | X | | X | | X | X | X | |
| HIT-6 | | X | | X | | X | X | X | |
| MIDAS | | | | X | | | | X | |
| C-SSRS | X | X | X | | X | X | X | X | X |
| BDI-II | X | | X | | | | | | |
| CGI-S | | | | X | | | | | |
| CGI-I | | | | | | X | | X | |
| PGIC | | | | | | | | X | |
| ASC-12 | | | | X | | X | | X | |
| Dynamic allodynia test | | | | X | | | | X | |
| Static allodynia test | | | | X | | | | X | |
| **Novel PRO Substudy: The Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID)** | | | | **X (Daily)** | | | | | |



Footnotes defined on last page of the table

表 114　評価スケジュール（20120295試験）（続き）

**Administrative Procedures**

| Procedures | Screening (up to 3 wks) | Baseline Phase (4 wks) [1] Wk -4 | Baseline Phase (4 wks) [1] D 1 (pre-rand.) | Double-blind Treatment Phase (DBTP) (12 wks) [1] D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 / ET [2] | Safety F/U [1] Wk 24 (16 Wks After Last Dose of IP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Calls to IVR/IWR System | X | X | X | | | X | X | X | X |
| Enrollment into the Baseline Phase [3] | | X | | | | | | | |
| Randomization into the DBTP [4] | | | X | | | | | | |
| Site Assigns eDiary to Subject | | X | | | | | | | |
| Subject Brings eDiary to Site for Use during Study Visit | | | X | | X | X | X | X | |

Page 4 of 4

[1] All study procedures for a given study visit are to be completed on the same day.

[2] A subject who discontinues the study during the double-blind treatment phase will complete the week 12/early termination (ET) visit. Subjects will complete the safety follow-up visit 16 weeks after the last dose of IP.

[3] Enrollment into the baseline phase must occur only after completion of screening procedures.

[4] Randomization into the double-blind treatment phase must occur only after completion of all baseline phase procedures and prior to the first dose of double-blind IP.

[5] IP administration should be the last study procedure performed at each applicable visit.

Source: Table 1 in Section 16.1.1

## 13.1.7　予定症例数

651例を無作為割付けする計画とした。

## 13.1.8　診断及び主な適格性基準

月間頭痛日数が15日以上、かつMMDが8日以上の片頭痛（前兆の有無は問わない）の既往歴を有する18～65歳の患者。

## 13.1.9　治験薬、用法・用量、製造ロット番号

治験薬（エレヌマブ70 mg、140 mg、プラセボ）をQ4WでSC投与した。エレヌマブ及びプラセボは、5 mLの透明なガラスバイアルに充てんされたエレヌマブ製剤及びプラセボ製剤を用いた。

治験薬の製造ロット番号は以下のとおりである。

エレヌマブ70 mg/mL：[redacted]、[redacted]、[redacted]

プラセボ：[redacted]、[redacted]　[redacted]　[redacted]

### 13.1.10 投与期間

各被験者の試験参加期間は最大31週間とした。試験期間の内訳は、スクリーニング期最大3週間、ベースライン期4週間、プラセボ対照二重盲検投与期12週間、安全性追跡調査期12週間（治験薬最終投与の16週後に追跡調査を実施）とした。

治験薬は、プラセボ対照二重盲検投与期に投与した。

### 13.1.11 治験の評価項目

#### 13.1.11.1 主要評価項目

プラセボ対照二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間におけるMMDのベースラインからの変化

#### 13.1.11.2 副次評価項目

有効性：

- プラセボ対照二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間におけるMMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合
- プラセボ対照二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間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
- プラセボ対照二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間における月間頭痛時間のベースラインからの変化

安全性：

- 有害事象
- 臨床検査値及びバイタルサイン
- 抗エレヌマブ抗体

### 13.1.12 統計手法

有効性評価項目の主解析の評価対象である有効性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与され、かつ電子日誌に基づくベースライン後の月間評価が1回以上行わ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、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。

安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与された被験者を対象とした。本集団を対象とした解析は、プラセボ対照二重盲検投与期を通じて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を除き、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。

各投与群の記述統計量を評価時点ごとに表示した。連続変数については、観測数、平均値、中央値、SD、第1四分位数、第3四分位数、最小値及び最大値で要約した。カテゴリカル変数及び順序カテゴリ変数については、頻度及び割合を算出した。

主要及び副次評価項目のうち連続変数の評価項目は、投与群、ベースライン値、層別因子、来院、及び投与群と来院の交互作用を含む、欠測値を補完しない線形混合効果モデルを用いて解析した。

主要評価項目の解析では、各投与群のベースラインからの変化、群間差、95%CI、及びP値を算出した。MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合を求めるときに欠測値があった場合は、50%未満の減少であった被験者として補完した上で層別化CMH検定により解析した。Study wiseの第1種の過誤を0.05（両側）に制御するため、エレヌマブ2用量間、並びに主要及び副次評価項目の間で逐次検定手順（階層ゲートキーピング手順及びHochberg法）を使用した。

有害事象の重症度はCTCAE 4.0版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 19.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 19.0で翻訳した。

## 13.2 結果の要約

### 13.2.1 被験者の内訳

スクリーニングされた953例中667例を無作為化し、プラセボ群（286例）、エレヌマブ70 mg群（191例）、又は140 mg群（190例）に割り付けた。本試験に登録された被験者のうち、286例は無作為割付けされなかった。無作為割付けされた667例中660例（99.0%）に治験薬（エレヌマブ又はプラセボ）を1回以上投与し、637例（95.5%）が治験薬投与（Week 8までの投与）を完了した。治験薬投与を中止した被験者は23例（3.4%）であり、中止理由は被験者の希望、不適格、追跡不能、有害事象、及び不遵守であった。試験（Week 12の評価）を完了した被験者は631例（94.6%）であった。試験を中止した被験者は36例（5.4%）であり、中止理由は同意撤回、治験依頼者による判断、及び追跡不能であった（Table 9-1　モジュール5.3.5.1-4）。

安全性解析対象集団は660例、有効性解析対象集団は656例であった（Table 9-2　モジュール5.3.5.1-4）。

### 13.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

人口統計学的特性を表 115に示す。主な人口統計学的特性は以下のとおりであった。

性別：男性17.2%（115/667例）、女性82.8%（552/667例）

年齢：平均値42.1歳（範囲18～66歳）

人種：白人94.2%（628/667例）、黒人又はアフリカ系米国人4.0%（27/667例）、アジア人1.2%（8/667例）、その他0.6%（4/667例）

民族：ヒスパニック系又はラテン系3.9%（26/667例）、ヒスパニック系又はラテン系以外96.1%（641/667例）

表 115　人口統計学的特性（無作為割付けされた被験者）（20120295試験）

| | Placebo (N = 286) | AMG 334 70 mg (N = 191) | AMG 334 140 mg (N = 190) | Total (N = 667) |
|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | |
| Male | 60 (21.0) | 25 (13.1) | 30 (15.8) | 115 (17.2) |
| Female | 226 (79.0) | 166 (86.9) | 160 (84.2) | 552 (82.8) |
| Ethnicity - n (%) | | | | |
| Hispanic/Latino | 9 (3.1) | 7 (3.7) | 10 (5.3) | 26 (3.9) |
| Not Hispanic/Latino | 277 (96.9) | 184 (96.3) | 180 (94.7) | 641 (96.1) |
| Race - n (%) | | | | |
| Asian | 4 (1.4) | 4 (2.1) | 0 (0.0) | 8 (1.2) |
| Black or African American | 11 (3.8) | 10 (5.2) | 6 (3.2) | 27 (4.0) |
| White | 268 (93.7) | 176 (92.1) | 184 (96.8) | 628 (94.2) |
| Other | 3 (1.0) | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 4 (0.6) |
| Age (years) | | | | |
| Mean (SD) | 42.1 (11.3) | 41.4 (11.3) | 42.9 (11.1) | 42.1 (11.3) |
| Median | 43.0 | 42.0 | 45.0 | 43.0 |
| Q1, Q3 | 33.0, 50.0 | 33.0, 50.0 | 37.0, 50.0 | 34.0, 50.0 |
| Minimum, Maximum | 18, 66 | 18, 64 | 18, 64 | 18, 66 |
| Body mass index (BMI, kg/m²) | | | | |
| Mean (SD) | 26.32 (5.07) | 26.03 (5.34) | 26.02 (5.40) | 26.15 (5.24) |
| Median | 25.73 | 24.98 | 25.21 | 25.38 |
| Q1, Q3 | 22.59, 29.07 | 21.81, 28.44 | 21.96, 30.43 | 22.10, 29.07 |
| Minimum, Maximum | 15.8, 39.9 | 15.6, 40.0 | 17.1, 40.0 | 15.6, 40.0 |
| Ever used prophylactic medication topiramate - n (%) | | | | |
| Yes | 150 (52.4) | 89 (46.6) | 97 (51.1) | 336 (50.4) |
| No | 136 (47.6) | 102 (53.4) | 93 (48.9) | 331 (49.6) |
| Ever used onabotulinum toxin - n (%) | | | | |
| Yes | 65 (22.7) | 50 (26.2) | 43 (22.6) | 158 (23.7) |
| No | 221 (77.3) | 141 (73.8) | 147 (77.4) | 509 (76.3) |

N = Number of subjects in the analysis set; % = n/N * 100; n = Number of subjects with non-missing values; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.

Source: Table 9-3

ベースライン時の疾患特性を表 116に示す。主なベースライン時の疾患特性は以下のとおりであった。

MMD、平均値（SD）：17.99（4.63）日

片頭痛の罹患期間（前兆の有無は問わない）、平均値（SD）：21.70（12.46）年

前兆を伴う片頭痛（経験あり）：276例（41.4%）

前兆を伴わない片頭痛（経験あり）：584例（87.6%）

試験開始前の片頭痛予防治療：治療不成功歴あり453例（67.9%）、治療不成功歴なし214例（32.1%）

ベースライン時の頭痛治療薬の乱用：あり274例（41.1%）、なし393例（58.9%）（Table 14-2.8　モジュール5.3.5.1-4）

表 116　ベースライン時の疾患特性（無作為割付けされた被験者）（20120295試験）

| | Placebo (N = 286) | AMG 334 70 mg (N = 191) | AMG 334 140 mg (N = 190) | Total (N = 667) |
|---|---|---|---|---|
| Targeted neurological disease diagnosis - n (%) | | | | |
| Migraine with aura | 124 (43.4) | 81 (42.4) | 71 (37.4) | 276 (41.4) |
| Migraine without aura | 254 (88.8) | 166 (86.9) | 164 (86.3) | 584 (87.6) |
| Menstrual migraine | 45 (15.7) | 34 (17.8) | 30 (15.8) | 109 (16.3) |
| Depression | 46 (16.1) | 41 (21.5) | 31 (16.3) | 118 (17.7) |
| Anxiety | 36 (12.6) | 20 (10.5) | 27 (14.2) | 83 (12.4) |
| Vertigo | 21 (7.3) | 9 (4.7) | 15 (7.9) | 45 (6.7) |
| Migraine acute headache medications used during baseline phase - n (%) | | | | |
| None | 4 (1.4) | 0 (0.0) | 2 (1.1) | 6 (0.9) |
| Any acute medication | 282 (98.6) | 191 (100.0) | 188 (98.9) | 661 (99.1) |
| Migraine specific | 225 (78.7) | 143 (74.9) | 149 (78.4) | 517 (77.5) |
| Non-migraine specific | 246 (86.0) | 167 (87.4) | 161 (84.7) | 574 (86.1) |
| Prior treatment with migraine prophylactic medication - n (%) | | | | |
| Previously never failed prophylactic treatment | 86 (30.1) | 64 (33.5) | 64 (33.7) | 214 (32.1) |
| Failed ≥ 1 prior prophylactic medication class | 200 (69.9) | 127 (66.5) | 126 (66.3) | 453 (67.9) |
| Failed ≥ 2 prior prophylactic medication classes | 142 (49.7) | 93 (48.7) | 92 (48.4) | 327 (49.0) |
| Prior migraine prophylactic medication - n (%) | | | | |
| Yes | 218 (76.2) | 138 (72.3) | 136 (71.6) | 492 (73.8) |
| No | 68 (23.8) | 53 (27.7) | 54 (28.4) | 175 (26.2) |
| Disease duration of migraine with or without aura (years) | | | | |
| Mean (SD) | 22.21 (12.63) | 20.71 (12.83) | 21.92 (11.80) | 21.70 (12.46) |
| Median | 20.00 | 19.00 | 21.00 | 20.00 |
| Q1, Q3 | 12.00, 32.00 | 10.00, 31.00 | 13.00, 32.00 | 11.00, 31.40 |
| Minimum, Maximum | 0.0, 55.0 | 0.0, 52.0 | 1.2, 47.0 | 0.0, 55.0 |
| Monthly migraine days at baseline | | | | |
| Mean (SD) | 18.22 (4.73) | 17.85 (4.39) | 17.78 (4.72) | 17.99 (4.63) |
| Median | 18.00 | 17.50 | 17.63 | 17.92 |
| Q1, Q3 | 14.56, 21.78 | 15.00, 20.28 | 14.48, 21.00 | 14.56, 21.00 |
| Minimum, Maximum | 5.6, 28.0 | 8.1, 28.0 | 8.1, 28.0 | 5.6, 28.0 |
| Monthly headache days at baseline | | | | |
| Mean (SD) | 21.12 (3.93) | 20.49 (3.82) | 20.73 (3.83) | 20.83 (3.88) |
| Median | 21.00 | 20.00 | 20.22 | 20.53 |
| Q1, Q3 | 18.00, 24.00 | 17.23, 23.00 | 17.73, 23.63 | 17.82, 23.85 |
| Minimum, Maximum | 9.3, 28.0 | 11.2, 28.0 | 11.2, 28.0 | 9.3, 28.0 |
| Monthly acute migraine-specific medication use in days at baseline | | | | |
| Mean (SD) | 9.46 (7.58) | 8.76 (7.16) | 9.66 (7.02) | 9.32 (7.31) |
| Median | 9.00 | 9.66 | 10.40 | 9.33 |
| Q1, Q3 | 2.00, 15.00 | 0.00, 14.00 | 2.07, 15.56 | 1.87, 15.00 |
| Minimum, Maximum | 0.0, 27.0 | 0.0, 26.0 | 0.0, 23.6 | 0.0, 27.0 |

N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with non-missing values; % = n/N * 100; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.

Previously never failed prophylactic treatment includes naïve patients and patients who had prior use of prophylactic medication, but didn't fail due to "lack of efficacy" or "adverse reaction". A subject was considered to have experienced a treatment failure if the site checked "lack of efficacy" or "adverse reaction" as the reason for ending medication.
Source: Table 9-4

## 13.2.3　有効性の結果

有効性の主要及び副次評価項目の要約を表 117に示す。また、MMDのベースラインからの変化（最小二乗平均値）を図 20に示す。なお、いずれの評価項目でもプラセボ対照二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間における結果を評価した。

主要評価項目であるMMDのベースラインからの変化（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群-4.18（-4.86, -3.50）日、エレヌマブ70 mg群-6.64（-7.47, -5.81）日、140 mg群-6.63（-7.45, -5.80）日であり、プラセボ群と比較していずれのエレヌマブ群でも有意に減少した（いずれもP<0.001）。

副次評価項目については、MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群（23.5%）と比較してエレヌマブ70 mg群（39.9%）及び140 mg群（41.2%）で有意に上回った（いずれもP<0.001）。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（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群（-1.58［-2.05, -1.11］日）と比較してエレヌマブ70 mg群（-3.45［-4.02, -2.87］日）及び140 mg群（-4.13［-4.70, -3.56］日）で有意に減少した（いずれもP<0.001）。月間頭痛時間のベースラインからの変化（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群（-55.22［-66.38, -44.06］時間）と比較してエレヌマブ70 mg群（-64.76［-78.34, -51.17］時間）及び140 mg群（-74.53［-88.05, -61.01］時間）で有意な減少は認められなかった（それぞれP=0.28及びP=0.030）。

**表 117　有効性の主要及び副次評価項目の要約（有効性解析対象集団）（20120295試験）**

| | 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).

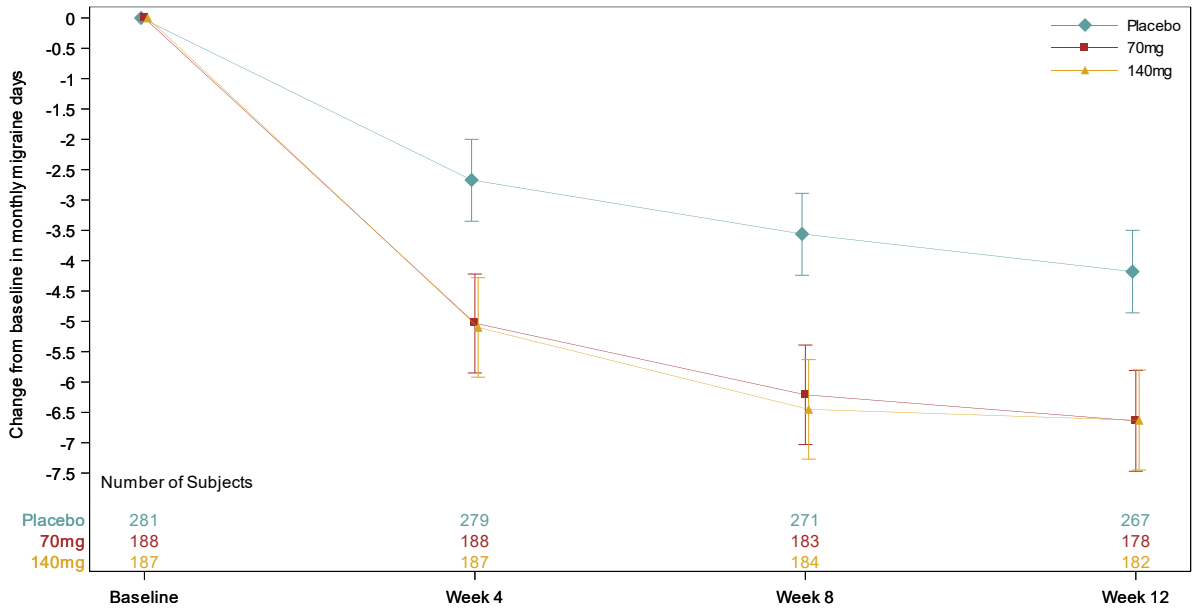
[a] Adjusted analysis utilizes a linear mixed effects model that includes treatment, visit, treatment-by-visit interaction, stratification factors region and medication overuse, and baseline value as covariates and assuming a first-order autoregressive covariance structure. The p-values for pairwise 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.

Source: Table10-1; Table10-5; Table 10-6; Table 10-7

図 20　MMDのベースラインからの変化（最小二乗平均値）（有効性解析対象集団）（20120295試験）




Adjusted least square means and 95% confidence intervals from the primary analysis model are presented.
Source: ISE Figure 14-4.6.401

## 13.2.4　安全性の結果

### 13.2.4.1 曝露状況

治験薬曝露状況を表 118に示す。

安全性解析対象集団の大部分の被験者（プラセボ群96.1%、エレヌマブ70 mg群97.4%、140 mg群98.4%）は治験実施計画書で規定されている3回の治験薬投与を受けた。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、プラセボ群82.5（10.78）日、エレヌマブ70 mg群82.8（10.01）日、140 mg群83.8（6.84）日であった。

表 118　治験薬曝露状況（安全性解析対象集団）（20120295試験）

| | Placebo (N = 282) | AMG 334 70 mg (N = 190) | AMG 334 140 mg (N = 188) | AMG 334 All (N = 378) |
|---|---|---|---|---|
| Total number of investigational product doses received - n (%) | | | | |
| 1 | 7 (2.5) | 5 (2.6) | 1 (0.5) | 6 (1.6) |
| 2 | 4 (1.4) | 0 (0.0) | 2 (1.1) | 2 (0.5) |
| 3 | 271 (96.1) | 185 (97.4) | 185 (98.4) | 370 (97.9) |
| Duration of exposure to investigational product (days)[a] | | | | |
| n | 282 | 190 | 188 | 378 |
| Mean | 82.5 | 82.8 | 83.8 | 83.3 |
| SD | 10.78 | 10.01 | 6.84 | 8.58 |
| Median | 84.0 | 84.0 | 84.0 | 84.0 |
| Q1, Q3 | 83.0, 85.0 | 83.0, 85.0 | 84.0, 85.0 | 83.0, 85.0 |
| Min, Max | 12, 97 | 11, 98 | 8, 103 | 8, 103 |

N = number of subjects in the analysis set; % = n/N * 100.
Double-blind investigational product is dosed at day 1, week 4 and week 8.

[a] Duration of exposure to double-blind treatment phase investigational product (DBTP IP) is calculated as minimum (last DBTP IP dose date + 28, end of study [EOS] date) - first DBTP IP dose date.

[redacted]

Source: Table 12-1

## 13.2.4.2 有害事象

### 13.2.4.2.1 有害事象の要約

本試験で発現した有害事象の要約を表 119に示す。

有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群39.0%（110/282例）、エレヌマブ70 mg群43.7%（83/190例）、140 mg群46.8%（88/188例）であった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群2.5%（7/282例）、エレヌマブ70 mg群3.2%（6/190例）、140 mg群1.1%（2/188例）、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群0.7%（2/282例）、エレヌマブ70 mg群0%、140 mg群1.1%（2/188例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 119　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（20120295試験）

| | Placebo (N = 282) n (%) | AMG 334 70 mg (N = 190) n (%) | AMG 334 140 mg (N = 188) n (%) | AMG 334 All (N = 378) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| All treatment-emergent adverse events | 110 (39.0) | 83 (43.7) | 88 (46.8) | 171 (45.2) |
| Common treatment-emergent adverse events (≥ 2% in All AMG 334) | | | | |
| 注射部位疼痛 | 3 (1.1) | 7 (3.7) | 7 (3.7) | 14 (3.7) |
| 上気道感染 | 4 (1.4) | 5 (2.6) | 6 (3.2) | 11 (2.9) |
| 悪心 | 7 (2.5) | 4 (2.1) | 6 (3.2) | 10 (2.6) |
| 鼻咽頭炎 | 16 (5.7) | 6 (3.2) | 3 (1.6) | 9 (2.4) |
| 便秘 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 8 (4.3) | 8 (2.1) |
| 筋痙縮 | 4 (1.4) | 1 (0.5) | 7 (3.7) | 8 (2.1) |
| 片頭痛 | 3 (1.1) | 3 (1.6) | 5 (2.7) | 8 (2.1) |
| Grade ≥ 2 | 65 (23.0) | 45 (23.7) | 42 (22.3) | 87 (23.0) |
| Grade ≥ 3 | 13 (4.6) | 11 (5.8) | 4 (2.1) | 15 (4.0) |
| Grade ≥ 4 | 0 (0.0) | 1 (0.5) [a] | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| Serious adverse events | 7 (2.5) | 6 (3.2) | 2 (1.1) | 8 (2.1) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 2 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (1.1) | 2 (0.5) |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event; % = n/N * 100.

Results are for the Safety Analysis Set (all randomized subjects who received at least 1 dose of investigational product).

Coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.0.

[a] One subject in the AMG 334 70-mg group had a grade 4 adverse event of musculoskeletal and connective tissue disorder, costochondritis. The adverse event resolved and was not considered related to investigational product by the investigator.

Source: Table 14-6.2.1; Table14-6.1

### 13.2.4.2.2 全有害事象

エレヌマブ70 mg群及び140 mg群の合計（エレヌマブ群全体）で2%以上の被験者に認められた有害事象は、注射部位疼痛（プラセボ群1.1%、エレヌマブ群全体3.7%、以下同順）、上気道感染（1.4%、2.9%）、悪心（2.5%、2.6%）、鼻咽頭炎（5.7%、2.4%）、便秘（0.4%、2.1%）、筋痙縮（1.4%、2.1%）、及び片頭痛（1.1%、2.1%）であった。比較的よくみられる有害事象を発現した被験者の割合について、エレヌマブ70 mg群と比較して140 mg群で投与量の増加に応じた上昇傾向は認められなかった（Table 14-6.2.1　モジュール5.3.5.1-4）。

### 13.2.4.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの事象も各1例のみの報告であった。投与群別の内訳は、プラセボ群では胃食道逆流性疾患、パニック発作、咳嗽、及び呼吸困難（各1例）、エレヌマブ140 mg群では便秘、疲労、及び不正子宮出血（各1例）であった。

### 13.2.4.2.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群及びエレヌマブ70 mg群で各1例に認められた椎間板突出を除き、いずれの事象も各1例のみの報告であった。投与群別の内訳は、プラセボ群では椎間板突出、胆嚢炎、片頭痛、膵炎、耳下腺炎、尿路感染、及び嘔吐（各1例）、エレヌマブ70 mg群では椎間板突出、虫垂

炎、肋軟骨炎、線維腫、非心臓性胸痛、及び橈骨骨折（各1例）、140 mg群では腹部癒着、腹痛、及び軟骨損傷（各1例）であった。

#### 13.2.4.2.5 死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。

### 13.2.4.3 臨床検査値及びバイタルサイン

血液生化学検査、血液学的検査、及びバイタルサインでは、臨床的に重要な変動はみられなかった。

### 13.2.4.4 自殺念慮及び自殺行動

C-SSRSに基づく評価では、自殺念慮又は自殺行動のリスクがプラセボ群と比較してエレヌマブ群で高いとの結果は得られなかった。

### 13.2.4.5 抗エレヌマブ抗体

エレヌマブ投与開始前に抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者は認められなかった。エレヌマブ投与開始以降に抗体検査結果が得られた被験者の3.7%（14/376例）はエレヌマブ投与開始後に陽性となったが、エレヌマブに対する中和抗体が陽性であった被験者はいなかった。抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者では、免疫障害関連の有害事象は認められなかった。

## 13.2.5 薬物動態の結果

薬物動態解析対象集団は、薬物濃度解析用に計1980検体（薬物動態サブスタディの検体含む）を採取した379例とした。

各評価時点（Day 8、Week 2、4、8、9及び12）の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、エレヌマブ140 mg群でエレヌマブ70 mg群の2.0～2.4倍であった。また、抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、陰性であった被験者の62%～109%であった。

## 13.3 結論

- CM被験者にエレヌマブ70 mg及び140 mgを投与した結果、プラセボと比較して、MMD（最小二乗平均値）のベースラインからの有意な減少、MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合の有意な増加、及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数（最小二乗平均値）のベースラインからの有意な減少が認められた。
- プラセボ対照二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間における月間頭痛時間については、プラセボ群と比較してエレヌマブ70 mg群及び140 mg群のいずれの投与群でも有意な減少は認められなかった。

- エレヌマブ140 mgをQ4WでSC投与したときの血清中エレヌマブ濃度の平均値は、70 mgをQ4WでSC投与したときと比較して各評価時点で2.0～2.4倍であった。
- エレヌマブ投与開始以降に抗体検査結果が得られた被験者の3.7%（14/376例）はエレヌマブ投与開始後に抗エレヌマブ抗体陽性となったが、エレヌマブに対する中和抗体が陽性であった被験者はいなかった。また、抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、陰性であった被験者の62%～109%であった。抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者では、免疫障害関連の有害事象は認められなかった。ただし、抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者数が少数であったため、抗エレヌマブ抗体の影響に関して意義のある解釈は困難であった。
- 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を発現した被験者の割合は、いずれもプラセボ群、エレヌマブ70 mg群及び140 mg群の間で同程度であった。死亡は認められなかった。比較的よくみられる有害事象を発現した被験者の割合について、エレヌマブ70 mg群と比較して140 mg群で投与量の増加に応じた上昇傾向は認められなかった。

## 14. 20120296試験（主要解析）（参考資料）

標題：片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第III相試験

### 14.1 試験デザイン及び計画の要約

#### 14.1.1 治験責任医師及び治験実施施設

[redacted]他。カナダ、オーストリア、ベルギー、チェコ共和国、フィンランド、ドイツ、ポーランド、スロバキア、スウェーデン、英国、トルコ、オランダ、及び米国の121施設

#### 14.1.2 公表文献

Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med.* 2017;377:2123-2132.

#### 14.1.3 治験期間

2015年7月17日（最初の被験者の無作為化日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日：最後の被験者がプラセボ対照二重盲検投与期を完了又は中止した日）*

* 本データカットオフ日以降の最終解析の結果は、14.4項　補遺に記載した。

#### 14.1.4 開発相

第III相

#### 14.1.5 目的

##### 14.1.5.1 主目的

EM患者を対象に、平均月間片頭痛日数（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。

##### 14.1.5.2 副次目的

有効性：

- 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平均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（月間平均）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（月間平均）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。

安全性：

- エレヌマブの安全性及び忍容性を評価する。

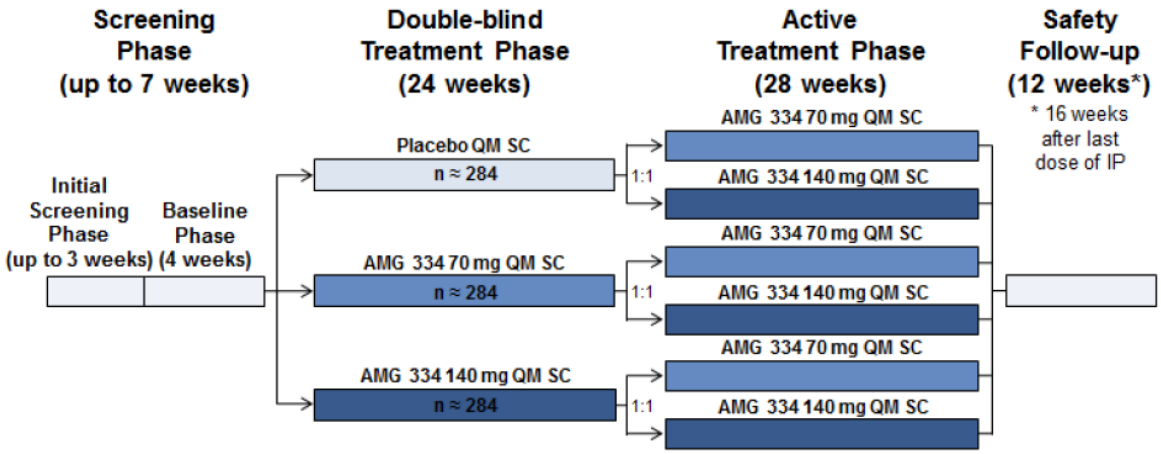
### 14.1.6 方法

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相試験である。スクリーニング期で適格とされた被験者のうち、4週間のベースライン期を完了し、すべての組入れ基準を満たした者を本試験に組み入れた。ベースライン期終了後、適格とされた被験者を無作為化し、プラセボ群、エレヌマブ70 mg群、又は140 mg群に1：1：1の比で割り付けた（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］で層別割付）。いずれの投与群でも、24週間のプラセボ対照二重盲検投与期に各治験薬をQ4WでSC投与した（Day 1、Week 4、8、12、16及び20）。プラセボ対照二重盲検投与期終了後、被験者を再度無作為化し、エレヌマブ70 mg群又は140 mg群に1：1の比で割り付けた。28週間の実薬投与期では、投与量に対する盲検性を維持したままエレヌマブを投与した（Week 24、28、32、36、40、44及び48）。安全性追跡調査期は12週間であり、治験薬最終投与の16週後に追跡調査を実施することとした。

また本試験では、薬物動態サブスタディへの参加は被験者の任意とした。

試験デザイン及び評価スケジュールをそれぞれ図 21及び表 120に示す。

図 21　試験デザイン及び投与の概要（20120296試験）




IP = investigational product; QM = Q4W; SC = subcutaneous
Source: Study Design and Treatment Schema in Section 16.1.1

表 120　評価スケジュール（20120296試験）

| Procedures | Screening Phase (up to 7 wks) | | | Double-blind Treatment Phase (24 wks)[1] | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks)[2] | Baseline Phase (4 wks)[1] | | D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 | Wk 16 | Wk 20 | Wk 24 / ET[3] |
| | | Wk -4 | D 1 (pre rand.) | | | | | | | | |
| Study Visit | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X |
| Phone Call to Subject | | | | | X | | | | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | |
| Calls to IVR/IWR System[2] | X | | X | | | X | X | X | X | X | X |
| Entry into the Baseline Phase [4] | | X | | | | | | | | | |
| Randomization into the Double-blind Treatment Phase[5] | | | X | | | | | | | | |
| Demography | X | | | | | | | | | | |
| Medical and Medication History | X | | | | | | | | | | |
| Physical Exam | X | | | | | | | | | | X |
| Physical Measurements[7] | X | | X | | | | | | | | X |
| Vital Signs[8] | X | X | X | | | X | X | X | X | X | X |
| Hepatitis Sample Collection | X | | | | | | | | | | |
| UDS | X | Testing as needed throughout study based on investigator's clinical suspicion | | | | | | | | | |
| Pregnancy Testing- Serum[9] | X | | | | | | | | | | |
| Pregnancy Testing- Urine[9] | | X | X | | | X | X | X | X | X | X |



Footnotes defined on last page of the table

表 120　評価スケジュール（20120296試験）（続き）

| Procedures | Screening Phase (up to 7 wks) | | | Double-blind Treatment Phase (24 wks)[1] | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks)[2] | Baseline Phase (4 wks)[1] | | D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 | Wk 16 | Wk 20 | Wk 24 / ET[3] |
| | | Wk -4 | D 1 (pre-rand.) | | | | | | | | |
| Chemistry, Hematology | X | | | X | | X | | X | | | X |
| Urinalysis | X | | | | | | | | | | X |
| ECG | X | | | X | | X | X | X | | | X |
| PK Sampling[10] | | | | X[11] | | X[11] | | X[11] | X[11] | | X[11] |
| PK Substudy Sampling[10,12] (~171 subjects) | | | | Day 8 and Day 91 | | | | | | | |
| Biomarker Development; Blood | | | | X | | | | | | | X |
| Pharmacogenetic Studies[13] (Optional) | | | | X | | | | | | | |
| Anti-AMG 334 Antibodies; Serum | | | | X | | X | | X | | | X |



Footnotes defined on last page of the table

表 120　評価スケジュール（20120296試験）（続き）

| Procedures | Screening Phase (up to 7 wks) | | | Double-blind Treatment Phase (24 wks)[1] | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks)[2] | Baseline Phase (4 wks)[1] | | D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 | Wk 16 | Wk 20 | Wk 24 / ET[3] |
| | | Wk -4 | D 1 (pre-rand.) | | | | | | | | |
| COAs[14] | | X (Daily) | | | | | | | | | |
| Site Assigns eDiary to Subject | | X | | | | | | | | | |
| Subject Brings eDiary to Site for Use during Study Visit | | | X | | | X | X | X | X | X | X |
| MPFID[14] | | X (Daily) | | | | | | | | | |
| MFIQ[14] | | X | | X | | X | X | X | X | X | X |
| Modified MIDAS[14] | | | | X | | X | X | X | X | X | X |
| MSQ[14] | | | | X | | X | X | X | X | X | X |
| HIT-6[14] | | | | X | | X | X | X | X | X | X |
| C-SSRS | X | X | X | | | X | X | X | X | X | X |
| BDI-II | X | | X | | | | | | | | |
| Migraine Triggers Recording[15] | | | X | | | | | X | | | X |
| Employment status[16] | | | X | | | | | X | | | X |
| Menses Start Date | | X | | X | | X | X | X | X | X | X |
| Prior / Concomitant Medications Recording | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X |
| IP Administration[17] | | | | X | | X | X | X | X | X | |
| Adverse Event Collection/Recording/Reporting[18] | X (SAEs only) | | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Product Complaints Recording | | | | X | X | X | X | X | X | X | |



Footnotes defined on last page of the table

表 120　評価スケジュール（20120296試験）（続き）

| Procedures | Active Treatment Phase (28 wks)[1] | | | | | | | | Safety F/U[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Wk 24 (cont) | Wk 28 | Wk 32 | Wk 36 | Wk 40 | Wk 44 | Wk 48 | Wk 52 / ET[3] | 16 Wks After Last Dose of IP |
| Study Visit | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Calls to IVR/IWR System[2] | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Re-randomization into the Active Treatment Phase[6] | X | | | | | | | | |
| PE | | | | | | | | | X |
| Body Weight Measurement[7] | | | | | | | | X | X |
| Vital Signs[8] | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| UDS | | Testing as needed throughout study based on investigator's clinical suspicion | | | | | | | |
| Pregnancy Testing- Serum[9] | | | | | | | | | X |
| Pregnancy Testing- Urine[9] | | X | X | X | X | X | X | X | |
| Chemistry, Hematology | | X | | X | | | | X | X |
| ECG | | X | | X | | | | X | |
| PK Sampling[10] | | X[11] | | X[11] | | | | X | X |
| Biomarker Development; Blood | | | | | | | | X | |
| Anti-AMG 334 Antibodies; Serum | | X | | X | | | | X | X |
| COAs[14] | | X (Daily) | | | | | | | |
| Subject Brings eDiary to Site for Use during Study Visit | | X | X | X | X | X | X | X | |
| MPFID[14] | | X (Daily) | | | | | | | |
| MFIQ[14] | | X | X | X | X | X | X | X | |
| Modified MIDAS[14] | | X | X | X | X | X | X | X | |
| MSQ[14] | | X | X | X | X | X | X | X | |
| HIT-6[14] | | X | X | X | X | X | X | X | |
| C-SSRS | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Migraine Triggers Recording[15] | | | | | | | | X | |
| Employment Status[16] | | | | | | | | X | |



Footnotes defined on last page of the table

表 120　評価スケジュール（20120296試験）（続き）

| Procedures | Active Treatment Phase (28 wks)[1] | | | | | | | | Safety F/U[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Wk 24 (cont) | Wk 28 | Wk 32 | Wk 36 | Wk 40 | Wk 44 | Wk 48 | Wk 52 / ET[3] | 16 Wks After Last Dose of IP |
| Menses Start Date | | X | X | X | X | X | X | X | |
| Concomitant Medications Recording | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| IP Administration[17] | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Adverse Event Collection/Recording/Reporting[18] | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Product Complaints Recording | X | X | X | X | X | X | X | | |



AE = adverse event; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; CGRP = Calcitonin gene-related peptide; COAs = Clinical Outcomes Assessments; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; D = day; ECG = electrocardiogram; eDiary = electronic diary; EOS = end of study; EOT = end of treatment; ET = early termination; F/U = follow-up; HIT-6 = Headache Impact Test; IP = investigational product; IVR = interactive voice response; IWR = interactive web response; M = month (end of month x); MFIQ = Migraine Functional Impact Questionnaire; MIDAS = Migraine Disability Assessment; MPFID = Migraine Physical Function Impact Diary; MSQ = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, Version 2.1; PE = physical exam; per. = period; PK = pharmacokinetics; PRO = Patient-reported Outcome; QM = monthly; rand. = randomized / randomization; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneous; UDS = urine drug screen; Wk = week (end of week x); Wkly = weekly

[1] Each study visit during the double-blind treatment phase and safety follow-up has a window of ± 3 consecutive calendar days. The day 1 visit (randomization day) has a window of 0, +7 consecutive calendar days; the day 1 visit must occur 28 to 35 days after the week -4 visit date. Each study visit during the active treatment phase has a window of ± 4 consecutive calendar days. All study visit target dates are to be calculated from the day 1 visit date. All study procedures for a given study visit are to be completed on the same day.

[2] Sites to access the Interactive Voice Response (IVR) / Interactive Web Response (IWR) System for the following: to enter the subject into the initial screening phase, to randomize an eligible subject into the double-blind treatment phase, to re-randomize a subject into the active treatment phase, to obtain the investigational product assignment, to register the end of investigational product, and to register study early termination or completion. Subject data will be collected in the IVR/IWR System including, but not limited to, reason for screen fail (if applicable). Sites to access the IVR/IWR System to obtain the investigational product assignment at weeks 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, and 48. The IVR/IWR System will automatically assign investigational product when a subject is randomized at day 1 and when a subject is re-randomized into the active treatment phase at week 24. Investigational product is dosed QM, SC.

[3] A subject who discontinues the study during the double-blind treatment phase will complete the week 24/early termination (ET) visit. A subject who discontinues investigational product or the study during the active treatment phase will complete the week 52/early termination (ET) visit. Subjects also will complete the safety follow-up visit 16 weeks after the last dose of investigational product.

[4] Entry into the baseline phase must occur only after completion of initial screening phase procedures.

[5] Enrollment (ie, randomization) into the double-blind treatment phase using the IVR/IWR System must occur only after completion of all baseline phase procedures and prior to the first dose of double-blind investigational product (randomization and administration of the first dose of investigational product should occur on day 1).

[6] Re-randomization into the active treatment phase using the IVR/IWR System must occur only after completion of all double-blind treatment phase procedures and prior to the first dose of AMG 334 70 mg or AMG 140 mg QM SC.

[7] Height and weight, measured without shoes. Height to be collected at the initial screening phase visit only.

[8] Systolic/diastolic blood pressure, heart rate, and body temperature. Blood pressure to be obtained after the subject has been in a semi-recumbent position (partial semi-Fowler's position) or supine position in a rested and calm state for at least 5 minutes. At least 2 measurements (separated by at least 5 min) should be made and the average recorded. The position selected for a subject should be used for all blood pressure measurements throughout the study.

[9] Pregnancy testing for women of childbearing potential (WOCBP) Note: Additional on treatment pregnancy testing may be performed at the investigator's discretion or per local laws and regulation.

[10] Samples for PK assessment will be serum

[11] PK samples collected at a study visit during which investigational product will be administered should be collected before dosing with investigational product (trough).

[12] Only subjects participating in the optional PK substudy (must have provided informed consent for the PK substudy) will have blood samples collected on day 8 and day 91. The PK substudy sampling window is ± 3 consecutive calendar days.

[13] For subjects who provided informed consent for the pharmacogenetic studies, DNA will be obtained from the cell pellet collected in the plasma tube used for the biomarker development sample. Therefore, additional sampling is not required.

[14] Clinical Outcomes Assessments (COAs) and Patient-reported Outcomes (PROs) to be collected by subjects using eDiaries. The PROs are to be completed during applicable study visits before investigational product administration.

[15] A single question on the frequency of common migraine triggers during the previous 3 months will be asked at D1 (pre-rand.), week 12, week 24, and week 52/ET visits.

[16] Current employment status will be collected at D1 (pre-rand.), week 12, week 24, and week 52/ET visits.

[17] Site study staff to administer investigational product to subjects on day 1 (only after randomization and completion of all day 1 procedures) and at weeks 4, 8, 12, 16, 20, 24 (only after re-randomization into the active treatment phase and completion of all week 24 procedures), 28, 32, 36, 40, 44, and 48. Investigational product administration should occur after any trough PK sampling. Sites are to record the time of investigational product administration.

[18] SAEs are to be collected after signing of the informed consent through end of study (16 weeks after the last dose of investigational product). Non-serious AEs are to be collected after the first dose of investigational product through end of study (16 weeks after the last dose of investigational product).

Source: Table 1; Table 2 in Section 16.1.1

### 14.1.7 予定症例数

852例を無作為割付けする計画とした。

### 14.1.8 診断及び主な適格性基準

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、MMDが4日以上15日未満、かつ月間頭痛日数が15日未満である18～65歳の患者。

### 14.1.9 治験薬、用法・用量、製造ロット番号

治験薬（エレヌマブ70 mg、140 mg、プラセボ）をQ4WでSC投与した。エレヌマブ及びプラセボは、1 mL PFSに充てんされたエレヌマブ70 mg/mL製剤及びプラセボ製剤を用いた。

プラセボ対照二重盲検投与期に投与された治験薬の製造ロット番号は以下のとおりである。

エレヌマブ70 mg/mL：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

プラセボ：[redacted]、[redacted]　[redacted]

### 14.1.10 投与期間

各被験者の試験参加期間は最大71週間とした。試験期間の内訳は、スクリーニング期最大3週間、ベースライン期4週間、プラセボ対照二重盲検投与期24週間、実薬投与期28週間、安全性追跡調査期12週間（治験薬の最終投与から16週後に追跡調査を実施）とした。

治験薬は、プラセボ対照二重盲検投与期及び実薬投与期に投与した。

### 14.1.11 治験の評価項目

#### 14.1.11.1 主要評価項目

平均MMDのベースラインからの変化を主要評価項目とした。平均MMDは、プラセボ対照二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）に認められたMMDを基に算出した。

#### 14.1.11.2 副次評価項目

有効性：

- プラセボ対照二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）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
- プラセボ対照二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）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
- プラセボ対照二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）におけるMPFIDを指標に評価した身体障害領域スコア（月間平均）のベースラインからの変化
- プラセボ対照二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）におけるMPFIDを指標に評価した日常生活領域への影響スコア（月間平均）のベースラインからの変化

安全性：

- 有害事象
- 臨床検査値及びバイタルサイン
- 抗エレヌマブ抗体

## 14.1.12 統計手法

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、治験薬を1回以上投与され、かつプラセボ対照二重盲検投与期の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、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。

安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を対象とした。本集団を対象とした解析は、プラセボ対照二重盲検投与期を通じて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を除き、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。プラセボ対照二重盲検投与期の安全性評価項目及び治験薬曝露状況の要約では、本集団を解析対象とした。

実薬投与期安全性解析対象集団は、実薬投与期に治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を対象とした。本集団を対象とした解析は、実薬投与期を通じて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を除き、再度の無作為化により割り付けられた投与群に基づいて行うこととした。実薬投与期の安全性評価項目及び治験薬曝露状況の要約では、本集団を解析対象とした。

各投与群の記述統計量を評価時点ごとに表示した。連続変数については、観測数、平均値、中央値、SD、第1四分位数、第3四分位数、最小値及び最大値で要約した。カテゴリカル変数及び順序カテゴリ変数については、頻度及び割合を算出した。

主要及び副次評価項目のうち連続変数の評価項目は、投与群、ベースライン値、層別因子、来院、及び投与群と来院の交互作用を含む、欠測値を補完しない線形混合効果モデルを用いて解析した。各投与群のベースラインからの変化、及びベースラインからの変化に関するプラセボ群との差、それらに伴う95%CIを推計し、対比較検定のP値を算出した。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求めるときに欠測値があった場合は、50%未満の減少であった被験者として補完した上で層別化CMH検定により解析した。また、プラセボ群に対する共通オッズ比、並びにその95%CI及びP値も算出した。Study wiseの第1種の過誤を0.05（両側）に制御するため、エレヌマブ2用量間、並びに主要及び副次評価項目の間で逐次検定手順（階層ゲートキーピング手順及びHochberg法）を使用した。

有害事象の重症度はCTCAE 4.03版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 19.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 19.0で翻訳した。

## 14.2 結果の要約

### 14.2.1 被験者の内訳

スクリーニングされた1492例中955例を無作為化し、プラセボ群（319例）、エレヌマブ70 mg群（317例）、又は140 mg群（319例）に割り付けた。プラセボ対照二重盲検投与期では、無作為化された955例のうち治験薬を1回以上投与された被験者は952例（99.7% ; プラセボ群319例［100%］、エレヌマブ70 mg群314例［99.1%］、140 mg群319例［100%］）、治験薬投与を完了した被験者は865例（90.6%）、治験薬投与を中止した被験者は87例（9.1%）であった。プラセボ対照二重盲検投与期を完了（Week 24の評価を完了）した被験者は858例（89.8%）、中止した被験者は97例（10.2%）であり、中止理由は治験依頼者による判断、被験者の希望、及び追跡不能であった（Table 9-1　モジュール5.3.5.1-5.1）。

実薬投与期では、844例（88.4%）に治験薬（エレヌマブ70 mg又は140 mg）を1回以上投与した。プラセボ対照二重盲検投与期を完了した被験者のうち、実薬投与期に移行しなかった者は14例であった。データカットオフ日の時点では、これら14例中6例が試験を中止した。中止理由の内訳は同意撤回5例、及び治験実施計画書で規定する基準に該当（妊娠）1例であった。データカットオフ日までに実薬投与期の治験薬投与を完了（Week 48の投与を完了）した被験者は151例（15.8%）、治験薬投与中の被験者は650例（68.1%）、治験薬投与を中止した被験者は43例（4.5%）であった（Table 9-1　モジュール5.3.5.1-5.1）。

安全性解析対象集団は952例、有効性解析対象集団は946例、実薬投与期安全性解析対象集団は844例であった（Table 9-2　モジュール5.3.5.1-5.1）。

### 14.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

有効性解析対象集団の人口統計学的特性を表 121に示す。主な人口統計学的特性は以下のとおりであった。

性別：男性14.8%（141/955例）、女性85.2%（814/955例）

年齢：平均値40.9歳（範囲18～65歳）

人種：白人89.1%（851/955例）、黒人又はアフリカ系米国人6.9%（66/955例）、アジア人1.8%（17/955例）、アメリカンインディアン又はアラスカ先住民0.3%（3/955例）、混血0.3%（3/955例）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系住民0.1%（1/955例）、その他1.5%（14/955例）

民族：ヒスパニック系又はラテン系8.4%（80/955例）、ヒスパニック系又はラテン系以外91.6%（875/955例）

表 121　人口統計学的特性（有効性解析対象集団）（20120296試験［主要解析］）

| | Placebo (N = 319) | AMG 334 70 mg (N = 317) | AMG 334 140 mg (N = 319) | Total (N = 955) |
|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | |
| Male | 45 (14.1) | 49 (15.5) | 47 (14.7) | 141 (14.8) |
| Female | 274 (85.9) | 268 (84.5) | 272 (85.3) | 814 (85.2) |
| Ethnicity - n (%) | | | | |
| Hispanic/Latino | 32 (10.0) | 26 (8.2) | 22 (6.9) | 80 (8.4) |
| Not Hispanic/Latino | 287 (90.0) | 291 (91.8) | 297 (93.1) | 875 (91.6) |
| Race - n (%) | | | | |
| American Indian or Alaska Native | 2 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.3) | 3 (0.3) |
| Asian | 8 (2.5) | 5 (1.6) | 4 (1.3) | 17 (1.8) |
| Black or African American | 24 (7.5) | 24 (7.6) | 18 (5.6) | 66 (6.9) |
| Multiple | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) | 1 (0.1) |
| White | 277 (86.8) | 281 (88.6) | 293 (91.8) | 851 (89.1) |
| Other | 6 (1.9) | 6 (1.9) | 2 (0.6) | 14 (1.5) |
| Age (years) | | | | |
| Mean | 41.3 | 41.1 | 40.4 | 40.9 |
| SD | 11.2 | 11.3 | 11.1 | 11.2 |
| Median | 41.0 | 42.0 | 41.0 | 42.0 |
| Q1, Q3 | 33.0, 49.0 | 33.0, 50.0 | 31.0, 49.0 | 32.0, 49.0 |
| Min, Max | 18, 65 | 18, 63 | 19, 65 | 18, 65 |
| Age group - n (%) | | | | |
| 18 - 64 years | 317 (99.4) | 317 (100.0) | 317 (99.4) | 951 (99.6) |
| 65 - 74 years | 2 (0.6) | 0 (0.0) | 2 (0.6) | 4 (0.4) |
| Body mass index (BMI, kg/m$^2$) | | | | |
| Mean | 27.14 | 27.28 | 27.03 | 27.15 |
| SD | 6.31 | 5.85 | 6.22 | 6.13 |
| Median | 25.64 | 26.56 | 25.52 | 25.87 |
| Q1, Q3 | 22.79, 30.21 | 22.55, 30.48 | 22.27, 30.68 | 22.63, 30.32 |
| Min, Max | 16.6, 53.0 | 16.7, 48.4 | 18.0, 54.7 | 16.6, 54.7 |

N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with non-missing values; % = n/N * 100.
Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; Min = minimum; Max = maximum
Source: Table 9-3

有効性解析対象集団のベースライン時の疾患特性を表 122に示す。主なベースライン時の疾患特性は以下のとおりであった。

MMD、平均値（SD）：8.29（2.48）日

片頭痛の罹患期間（前兆の有無は問わない）、平均値（SD）：19.85（12.22）年

前兆を伴う片頭痛（経験あり）：492例（51.5%）

前兆を伴わない片頭痛（経験あり）：844例（88.4%）

片頭痛予防薬の使用状況：使用中27例（2.8%）、過去に使用388例（40.6%）、使用歴なし540例（56.5%）

表 122　ベースライン時の疾患特性（有効性解析対象集団）（20120296試験［主要解析］）

| | Placebo (N = 319) | AMG 334 70 mg (N = 317) | AMG 334 140 mg (N = 319) | Total (N = 955) |
|---|---|---|---|---|
| Targeted neurological disease diagnosis - n (%) | | | | |
| Migraine with aura | 163 (51.1) | 169 (53.3) | 160 (50.2) | 492 (51.5) |
| Migraine without aura | 276 (86.5) | 280 (88.3) | 288 (90.3) | 844 (88.4) |
| Depression | 58 (18.2) | 45 (14.2) | 40 (12.5) | 143 (15.0) |
| Anxiety | 31 (9.7) | 25 (7.9) | 37 (11.6) | 93 (9.7) |
| Acute headache medications used during baseline phase - n (%) | | | | |
| None | 4 (1.3) | 11 (3.5) | 7 (2.2) | 22 (2.3) |
| Any acute medication | 315 (98.7) | 306 (96.5) | 312 (97.8) | 933 (97.7) |
| Migraine specific | 191 (59.9) | 179 (56.5) | 192 (60.2) | 562 (58.8) |
| Non-migraine specific | 244 (76.5) | 243 (76.7) | 256 (80.3) | 743 (77.8) |
| Prior treatment with migraine prophylactic medication - n (%)[a] | | | | |
| Previously never failed prophylactic treatment | 192 (60.2) | 190 (59.9) | 203 (63.6) | 585 (61.3) |
| Failed ≥ 1 prior prophylactic medication class | 127 (39.8) | 127 (40.1) | 116 (36.4) | 370 (38.7) |
| Failed ≥ 2 prior prophylactic medication classes | 54 (16.9) | 49 (15.5) | 58 (18.2) | 161 (16.9) |
| Treatment with migraine prophylactic medication - n (%) | | | | |
| Naive | 178 (55.8) | 175 (55.2) | 187 (58.6) | 540 (56.5) |
| Prior use only | 131 (41.1) | 133 (42.0) | 124 (38.9) | 388 (40.6) |
| Current use | 10 (3.1) | 9 (2.8) | 8 (2.5) | 27 (2.8) |
| Disease duration of migraine with or without aura (years) | | | | |
| n | 319 | 317 | 319 | 955 |
| Mean | 20.05 | 19.83 | 19.68 | 19.85 |
| SD | 12.15 | 12.25 | 12.29 | 12.22 |
| Median | 19.00 | 18.00 | 18.00 | 18.90 |
| Q1, Q3 | 10.00, 29.00 | 10.00, 29.00 | 10.00, 28.00 | 10.00, 29.00 |
| Min, Max | 1.0, 56.0 | 0.9, 52.0 | 1.0, 56.0 | 0.9, 56.0 |
| Monthly migraine days at baseline | | | | |
| n | 318 | 316 | 319 | 953 |
| Mean | 8.23 | 8.29 | 8.34 | 8.29 |
| SD | 2.51 | 2.47 | 2.48 | 2.48 |
| Median | 8.00 | 8.00 | 8.00 | 8.00 |
| Q1, Q3 | 6.00, 10.00 | 6.40, 10.00 | 6.76, 10.00 | 6.32, 10.00 |
| Min, Max | 3.0, 14.9 | 2.7, 14.5 | 3.2, 16.0 | 2.7, 16.0 |
| Monthly headache days at baseline | | | | |
| n | 318 | 316 | 319 | 953 |
| Mean | 9.26 | 9.07 | 9.28 | 9.20 |
| SD | 2.58 | 2.61 | 2.54 | 2.58 |
| Median | 9.00 | 9.00 | 9.00 | 9.00 |
| Q1, Q3 | 7.23, 11.00 | 7.00, 10.84 | 7.23, 11.00 | 7.20, 11.00 |
| Min, Max | 4.0, 15.9 | 2.7, 15.4 | 4.0, 17.0 | 2.7, 17.0 |
| Monthly acute migraine-specific medication use in days at baseline | | | | |
| n | 318 | 316 | 319 | 953 |
| Mean | 3.41 | 3.21 | 3.41 | 3.34 |
| SD | 3.43 | 3.39 | 3.48 | 3.43 |
| Median | 3.15 | 3.00 | 3.00 | 3.00 |
| Q1, Q3 | 0.00, 6.00 | 0.00, 5.79 | 0.00, 6.00 | 0.00, 6.00 |
| Min, Max | 0.0, 12.0 | 0.0, 14.0 | 0.0, 12.6 | 0.0, 14.0 |



Footnotes defined on last page of the table

表 122　ベースライン時の疾患特性（有効性解析対象集団）（20120296試験［主要解析］）（続き）

| | Placebo (N = 319) | AMG 334 70 mg (N = 317) | AMG 334 140 mg (N = 319) | Total (N = 955) |
|---|---|---|---|---|
| Monthly MPFID impact on everyday activities scores at baseline[b] | | | | |
| n | 318 | 316 | 319 | 953 |
| Mean | 13.66 | 13.99 | 13.05 | 13.56 |
| SD | 9.07 | 8.89 | 8.25 | 8.74 |
| Median | 11.85 | 11.63 | 11.03 | 11.66 |
| Q1, Q3 | 6.48, 18.37 | 8.08, 17.17 | 7.14, 17.28 | 7.36, 17.97 |
| Min, Max | 0.0, 49.4 | 0.1, 52.3 | 0.0, 46.2 | 0.0, 52.3 |
| Monthly MPFID physical impairment scores at baseline[b] | | | | |
| n | 318 | 316 | 319 | 953 |
| Mean | 12.24 | 12.57 | 12.03 | 12.28 |
| SD | 9.43 | 9.64 | 8.99 | 9.35 |
| Median | 10.16 | 10.16 | 10.30 | 10.18 |
| Q1, Q3 | 5.31, 16.55 | 5.93, 15.58 | 5.18, 16.43 | 5.59, 16.29 |
| Min, Max | 0.3, 51.2 | 0.0, 62.2 | 0.0, 47.3 | 0.0, 62.2 |

Page 2 of 2

N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with non-missing values; % = n/N * 100.

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

MPFID = Migraine Physical Function Impact Diary; Min = minimum; Max = maximum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile

[a] Previously never failed prophylactic treatment includes naïve patients and patients who had prior use of prophylactic medication, but did not fail due to “lack of efficacy” or “adverse reaction.” A subject was considered to have experienced a treatment failure if the site checked “lack of efficacy” or “adverse reaction” as the reason for ending medication.

[b] Impact on Everyday Activities (EA) domain score and Physical Impairment (PI) domain score ranges from 0 to 100. Higher scores represent greater impact of migraine (ie, higher burden).

Source: Table 9-4

## 14.2.3　有効性の結果

有効性の主要及び副次評価項目の要約を表 123に示す。また、MMDのベースラインからの変化（最小二乗平均値）を図 22に示す。なお、いずれの評価項目でもプラセボ対照二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）における結果を評価した。

主要評価項目であるMMDのベースラインからの変化（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群-1.83（-2.18, -1.48）日、エレヌマブ70 mg群-3.23（-3.58, -2.88）日、140 mg群-3.67（-4.02, -3.33）日であり、プラセボ群と比較していずれのエレヌマブ群でも有意に減少した（いずれもP<0.001）。

副次評価項目については、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、プラセボ群（26.6%）と比較してエレヌマブ70 mg群（43.3%）及び140 mg群（50.0%）で有意に上回った（P値：いずれもP<0.001）。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（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群（-0.20［-0.41, 0.02］日）と比較してエレヌマブ70 mg群（-1.13［-1.34, -0.92］日）及び140 mg群（-1.61［-1.83, -1.40］日）で有意に減少した（いずれもP<0.001）。MPFIDを指標に評価した身体障害領域スコア（最小二乗平均値［95%CI］）のベースラインからの変化は、プラセボ群（-2.38［-3.16, -1.59］）と比較してエレヌマブ70 mg群（-4.24［-5.02, -3.45］）及び140 mg群（-4.81［-5.59, -4.03］）で有意に減少した（いずれもP<0.001）。MPFIDを指標に評価した日常生活領域への影響スコア（最小二乗平均値［95%CI］）のベースラインからの変化は、プラセボ

群（-3.30［-4.06, -2.53］）と比較してエレヌマブ70 mg群（-5.52［-6.28, -4.75］）及び140 mg群（-5.86［-6.62, -5.10］）で有意に減少した（いずれもP<0.001）。

表 123　有効性の主要及び副次評価項目の要約（有効性解析対象集団）
（20120296試験［主要解析］）

| | | AMG 334 | |
|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 316) | 70 mg (N = 312) | 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

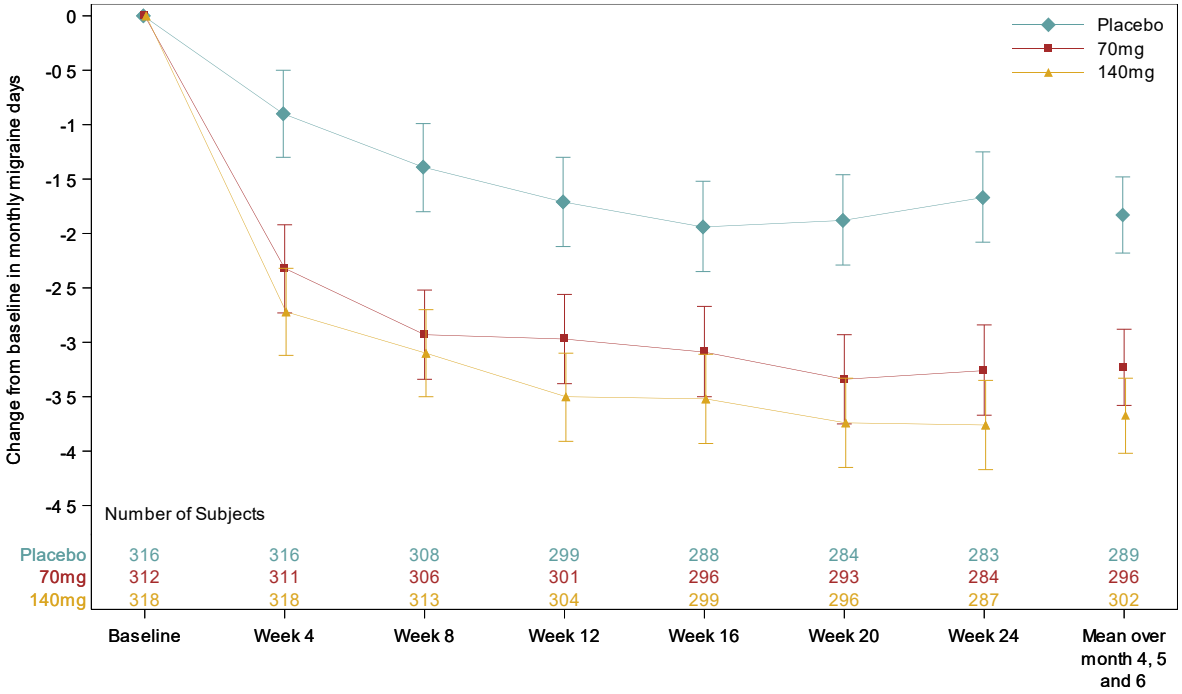
[a] Adjusted analysis utilizes a generalized linear mixed model which includes treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factors region and prior/current treatment with migraine prophylactic medication, and baseline value as covariates and assuming a first-order autoregressive 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.

Source: Table10-1; Table10-4; Table 10-5; Table 10-6; Table 10-7

図 22　MMDのベースラインからの変化（最小二乗平均値）（有効性解析対象集団）
（20120296試験［主要解析］）




Adjusted least square means and 95% confidence intervals from the primary analysis model are presented.
Source: ISE Figure 14-4.6.404

## 14.2.4　安全性の結果

### 14.2.4.1 曝露状況

プラセボ対照二重盲検投与期の治験薬曝露状況を表 124に示す。

安全性解析対象集団の大部分の被験者（プラセボ群87.1%、エレヌマブ70 mg群90.4%、140 mg群90.3%）は治験実施計画書で規定されている6回の治験薬投与を受けた。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、プラセボ群156.5（33.2）日、エレヌマブ70 mg群160.0（26.7）日、140 mg群159.7（28.1）日であった。

**表 124　プラセボ対照二重盲検投与期の治験薬曝露状況（安全性解析対象集団）（20120296試験［主要解析］）**

| | Placebo (N = 319) | AMG 334 70 mg (N = 314) | AMG 334 140 mg (N = 319) | AMG 334 Total (N = 633) |
|---|---|---|---|---|
| Number of investigational product doses received – n (%) | | | | |
| 1 | 8 (2.5) | 6 (1.9) | 5 (1.6) | 11 (1.7) |
| 2 | 12 (3.8) | 4 (1.3) | 9 (2.8) | 13 (2.1) |
| 3 | 10 (3.1) | 8 (2.5) | 7 (2.2) | 15 (2.4) |
| 4 | 2 (0.6) | 6 (1.9) | 3 (0.9) | 9 (1.4) |
| 5 | 9 (2.8) | 6 (1.9) | 7 (2.2) | 13 (2.1) |
| 6 | 278 (87.1) | 284 (90.4) | 288 (90.3) | 572 (90.4) |
| Duration of exposure to investigational product (days)[a] | | | | |
| n | 319 | 314 | 319 | 633 |
| Mean | 156.5 | 160.0 | 159.7 | 159.8 |
| SD | 33.2 | 26.7 | 28.1 | 27.4 |
| Median | 168.0 | 168.0 | 168.0 | 168.0 |
| Q1, Q3 | 166.0, 168.0 | 166.0, 168.0 | 166.0, 168.0 | 166.0, 168.0 |
| Min, Max | 15, 179 | 28, 175 | 14, 179 | 14, 179 |

Min = minimum; Max = maximum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with non-missing values; % = n/N * 100.

Double-blind treatment phase (DBTP) investigational product (IP) is dosed at day 1, week 4, week 8, week 12, week 16, and week 20.

[a] Duration of exposure to DBTP IP is calculated as (minimum [last DBTP dose date + 27, first active treatment phase {ATP} dose date – 1, end of study {EOS} date] – first DB dose date + 1) for subjects who receive ATP IP dose, and (minimum [last DBTP IP dose date + 27, EOS date] – first DBTP IP dose date + 1) for subjects who did not receive any ATP IP dose.

Source: Table 12-1

実薬投与期の治験薬曝露状況を表 125に示す。

データカットオフ日の時点では、実薬投与期安全性解析対象集団の17.2%が治験実施計画書で規定されている7回の治験薬投与（エレヌマブ70 mg又は140 mg）を受けた。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は92.7（61.8）日であった。

表 125　実薬投与期の治験薬曝露状況（実薬投与期安全性解析対象集団）
（20120296試験［主要解析］）

| | AMG 334<br>70 mg / 140 mg<br>(N = 844) |
|---|---|
| Total number of active treatment doses received - n (%) | |
| 1 | 176 (20.9) |
| 2 | 128 (15.2) |
| 3 | 154 (18.2) |
| 4 | 95 (11.3) |
| 5 | 82 (9.7) |
| 6 | 64 (7.6) |
| 7 | 145 (17.2) |
| Duration of exposure to active treatment (days)[a] | |
| n | 844 |
| Mean | 92.7 |
| SD | 61.8 |
| Median | 78.0 |
| Q1, Q3 | 36.0, 141.0 |
| Min, Max | 1, 205 |

Min = minimum; Max = maximum; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with non-missing values; % = n/N * 100.

Active treatment phase (ATP) investigational product (IP) is dosed monthly from week 24 to end of the ATP.

[a] Duration of exposure to ATP IP is calculated as (minimum [last ATP IP dose date + 27, end of study (EOS) date, data cutoff date] - first ATP IP dose date + 1).

Note: the ATP dose groups remain blinded, as this study phase is ongoing for the majority of the subjects.

[redacted]

Source: Table 12-2

## 14.2.4.2 有害事象

## 14.2.4.2.1 有害事象の要約

### 14.2.4.2.1.1 プラセボ対照二重盲検投与期

プラセボ対照二重盲検投与期における有害事象の要約を表 126に示す。

有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群63.0%（201/319例）、エレヌマブ70 mg群57.3%（180/314例）、140 mg群55.5%（177/319例）であり、大部分の有害事象の重症度はCTCAEグレード1又は2であった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群2.2%（7/319例）、エレヌマブ70 mg群2.5%（8/314例）、140 mg群1.9%（6/319例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群2.5%（8/319例）、エレヌマブ70 mg群2.2%（7/314例）、140 mg群2.2%（7/319例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 126　プラセボ対照二重盲検投与期における有害事象の要約（安全性解析対象集団）
（20120296試験［主要解析］）

| | | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|---|
| Double-Blind Treatment Phase | Placebo (N = 319) n (%) | 70 mg (N = 314) n (%) | 140 mg (N = 319) n (%) | All (N = 633) n (%) |
| All treatment-emergent adverse events | 201 (63.0) | 180 (57.3) | 177 (55.5) | 357 (56.4) |
| Frequent treatment-emergent adverse events (≥ 2% in the All AMG 334 group) | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 32 (10.0) | 31 (9.9) | 35 (11.0) | 66 (10.4) |
| 上気道感染 | 18 (5.6) | 21 (6.7) | 15 (4.7) | 36 (5.7) |
| 副鼻腔炎 | 7 (2.2) | 7 (2.2) | 11 (3.4) | 18 (2.8) |
| 便秘 | 4 (1.3) | 5 (1.6) | 11 (3.4) | 16 (2.5) |
| 関節痛 | 6 (1.9) | 7 (2.2) | 7 (2.2) | 14 (2.2) |
| 疲労 | 8 (2.5) | 6 (1.9) | 7 (2.2) | 13 (2.1) |
| 悪心 | 6 (1.9) | 7 (2.2) | 6 (1.9) | 13 (2.1) |
| Grade ≥ 2 | 121 (37.9) | 110 (35.0) | 106 (33.2) | 216 (34.1) |
| Grade ≥ 3 | 16 (5.0) | 15 (4.8) | 17 (5.3) | 32 (5.1) |
| Grade ≥ 4 | 1 (0.3) | 0 (0.0) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Serious adverse events | 7 (2.2) | 8 (2.5) | 6 (1.9) | 14 (2.2) |
| Leading to discontinuation of investigational product | 8 (2.5) | 7 (2.2) | 7 (2.2) | 14 (2.2) |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event in that class; % = n/N * 100.

Results are for the Safety Analysis Set (all randomized subjects who received at least 1 dose of investigational product). Grading categories determined using Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 4.03. Coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.0.

Source: Table 14-6.2.1; Table14-6.1.1

### 14.2.4.2.1.2 実薬投与期

実薬投与期における有害事象の要約を表 127に示す。実薬投与期では、エレヌマブの投与量にかかわらず一つの集団として解析した。なお、有害事象の発現頻度は、100患者・年あたりの被験者数で示す。

データカットオフ日までの曝露期間で調整した実薬投与期の有害事象の発現頻度は、100患者・年あたり153.9例であった。CTCAEグレード別の有害事象発現頻度は、グレード2以上79.0例、グレード3以上11.3例、グレード4以上0.9例であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度はいずれも4.9例であった。死亡に至った有害事象は、データカットオフ日までには認められなかった。

表 127　実薬投与期における有害事象の要約（実薬投与期安全性解析対象集団）
（20120296試験［主要解析］）

| Active Treatment Phase | AMG 334<br>70 mg / 140 mg<br>(N = 844)<br>n (%) / e [r] |
|---|---|
| All treatment-emergent adverse events | 255 (30.2) / 165.7 [153.9] |
| Frequent treatment-emergent adverse events (> 5 subjects per 100 subject years) | |
| 上気道感染 | 23 (2.7) / 218.1 [10.5] |
| 鼻咽頭炎 | 18 (2.1) / 222.3 [8.1] |
| 悪心 | 17 (2.0) / 221.2 [7.7] |
| Grade ≥ 2 | 151 (17.9) / 191.1 [79.0] |
| Grade ≥ 3 | 25 (3.0) / 220.8 [11.3] |
| Grade ≥ 4 | 2 (0.2) / 225.2 [0.9] |
| Serious adverse events | 11 (1.3)/223.9 [4.9] |
| Leading to the discontinuation of investigational product | 11 (1.3) / 223.4 [4.9] |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) / 225.5 [0.0] |

e = sum across all subjects, the total time at risk in the active treatment phase (ATP) in years. Time at risk during the ATP is the time from first dose of ATP investigational product (IP) through to onset of first event in the ATP or the min (end of study date, data cutoff date, last IP dose + 112); N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in that class; r = exposure-adjusted subject rate per 100 subject years (n/e*100); % = n/N * 100.

Results are for the Safety Analysis Set (all randomized subjects who received at least 1 dose of investigational product). Grading categories determined using Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 4.03. Coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.0.

Source: Table 14-6.2.2; Table14-6.1.2

## 14.2.4.2.2 全有害事象

### 14.2.4.2.2.1 プラセボ対照二重盲検投与期

エレヌマブ70 mg群及び140 mg群の合計（エレヌマブ群全体）で2%以上の被験者に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群10.0%、エレヌマブ群全体10.4%、以下同順）、上気道感染（5.6%、5.7%）、副鼻腔炎（2.2%、2.8%）、便秘（1.3%、2.5%）、関節痛（1.9%、2.2%）、疲労（2.5%、2.1%）、及び悪心（1.9%、2.1%）であった。これらの有害事象の重症度は大部分がCTCAEグレード1又は2であったが、グレード3の事象として鼻咽頭炎（エレヌマブ140 mg群3例［0.9%］）、関節痛（プラセボ群1例［0.3%］）、及び悪心（エレヌマブ140 mg群1例［0.3%］）が認められた。これらの事象のうち、便秘のみでプラセボ群とエレヌマブ群全体で1%以上の差が認められた（Table 14-6.2.1　モジュール5.3.5.1-5.1）。

### 14.2.4.2.2.2 実薬投与期

100患者・年あたり5例超の頻度で認められた有害事象は、上気道感染（10.5例）、鼻咽頭炎（8.1例）及び悪心（7.7例）であり、これらの重症度はいずれもCTCAEグレード1又は2であった（Table 14-6.2.2 モジュール5.3.5.1-5.1）。

## 14.2.4.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、大部分が1例のみに認められた。2例以上に発現した事象は、プラセボ対照二重盲検投与期では脱毛症（プラセボ群2例）、斑状丘疹状皮疹（プラセボ群1例、エレ

ヌマブ140 mg群1例）、関節痛（エレヌマブ70 mg群2例）、動悸（エレヌマブ70 mg群1例、140 mg群1例）、及び頭位性回転性めまい（エレヌマブ70 mg群1例、140 mg群1例）、実薬投与期では単球減少症（2例）、及び片頭痛（3例）であった。

#### 14.2.4.2.4 重篤な有害事象

プラセボ対照二重盲検投与期の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群2.2%（7/319例）、エレヌマブ70 mg群2.5%（8/314例）、140 mg群1.9%（6/319例）であった（表 126）。2例以上で認められた重篤な有害事象は、非心臓性胸痛（プラセボ群1例、エレヌマブ70 mg群1例、140 mg群1例）、及び胆石症（エレヌマブ70 mg群2例）であった。胆石症を発現した1例は、胆嚢結石症及び腎結石の既往歴を有していた。その他の重篤な有害事象はいずれも1例で認められた。曝露期間で調整した実薬投与期の重篤な有害事象の発現頻度は100患者・年あたり4.9例であり（表 127）、2例以上に発現した事象は認められなかった。

#### 14.2.4.2.5 死亡

死亡に至った有害事象は、プラセボ対照二重盲検投与期及び実薬投与期のいずれの期間でもデータカットオフ日までには認められなかった。

### 14.2.4.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

血液生化学検査（肝機能検査、クレアチニン）、血液学的検査（総好中球数）、バイタルサイン及び心電図では、治験薬投与に伴うと考えられる臨床的に重要な変動はみられなかった。

### 14.2.4.4 自殺念慮及び自殺行動

C-SSRSに基づく評価では、自殺念慮又は自殺行動のリスクがプラセボ群と比較してエレヌマブ群で高いとの結果は得られなかった。

### 14.2.4.5 抗エレヌマブ抗体

プラセボ対照二重盲検投与期では、安全性解析対象集団のうち当該投与期の抗体検査結果が得られた被験者の5.6%（35/628例）はベースライン時に抗エレヌマブ抗体陰性（又は未評価）、かつエレヌマブ投与後の結果が陽性であった（エレヌマブ70 mg群8.0%［25/311例］、140 mg群3.2%［10/317例］）。また、エレヌマブ70 mg群の1例（0.2%）でエレヌマブに対する中和抗体が検出された。

データカットオフ日までの全試験期間では、安全性解析対象集団のうち抗体検査結果が得られた被験者の4.9%（41/844例）はベースライン時に抗エレヌマブ抗体陰性（又は未評価）、かつエレヌマブ投与後の結果が陽性であった。また、0.1%（1/844例）で中和抗体の一時的な陽性が得られた。ベースライン時以降に抗エレヌマブ抗体が陽性であった41例中10例では、最終評価時点の検査結果は陰性であった。なお、ベースライン時の検査で、900例中1例（0.1%、エレヌマブ140 mg群）が抗エレヌマブ抗体陽性であった（中和抗体は陰性）。

ベースライン時以降の検査で抗エレヌマブ抗体が陽性であった41例に発現した有害事象を評価した結果、エレヌマブ140 mg群の1例（Week 24及び28で抗エレヌマブ抗体陽性、中和抗体はいずれの評価時点でも陰性）で免疫系障害のSOCに分類される有害事象が2件（PT：いずれも過敏症、医師記載用語：アレルギー反応［原因不明］及びアレルギー［原因不明］）発現した。これら2件の有害事象は、いずれの重症度もCTCAEグレード2であり、かつ治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。いずれの事象も実薬投与期に発現した。アレルギー反応（原因不明）は、抗エレヌマブ抗体の初回陽性反応から約1カ月後（Day 204）に発現し、治験薬投与を継続したままDay 206に回復した。アレルギー（原因不明）は、アレルギー反応（原因不明）発現の約3週後（Day 225）に発現し、治験薬投与を継続したままDay 229に回復した。

### 14.2.5 薬物動態の結果

薬物動態解析対象集団は、薬物濃度解析用に計3546検体（薬物動態サブ試験の検体含む）を採取した905例とした。各評価時点（Day 8、Week 4、12、13、16及び24）の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、エレヌマブ140 mg群でエレヌマブ70 mg群の2.2～2.5倍であった。

エレヌマブを投与され、評価可能な薬物濃度の測定結果が得られた被験者のうち41例（4.6%）で抗エレヌマブ抗体が陽性であった。抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者（4.6%）の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、抗エレヌマブ抗体が陰性であった被験者と比較して、各評価時点でエレヌマブ70 mg群では105%～44%、140 mg群では92%～46%であった。中和抗体が陽性であった1例（エレヌマブ70 mg群）の血清中エレヌマブ濃度は、抗エレヌマブ抗体及び中和抗体がいずれも陰性であったエレヌマブ70 mg群の被験者の平均値と比較して、各評価時点で62%～0.7%であった。

## 14.3 結論

- EM被験者にエレヌマブ70 mg及び140 mgを投与した結果、プラセボと比較して、プラセボ対照二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）において平均MMDのベースラインからの有意な減少、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の有意な増加、及び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有意な減少が認められた。
- EM被験者にエレヌマブ70 mg及び140 mgを投与した結果、プラセボと比較して、プラセボ対照二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5、6カ月目）においてMPFIDを指標に評価した平均身体障害領域スコア（月間平均）及び平均日常生活領域への影響スコア（月間平均）のベースラインからの有意な減少がそれぞれ認められた。
- エレヌマブ140 mgをQ4WでSC投与したときの、各評価時点での血清中エレヌマブ濃度の平均値は、エレヌマブ70 mgをQ4WでSC投与したときと比較して2.2～2.5倍であった。
- データカットオフ日までの全試験期間では、安全性解析対象集団のうち抗体検査結果が得られた被験者の4.9%（41/844例）はベースライン時に抗エレヌマブ抗体陰性（又は未評価）、かつエレヌマブ投与後の結果が陽性であり、0.1%（1/844例）で中和抗体の一時的な陽性が得られた。
  抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、抗エレヌマブ抗体が陰性であった被験者と比較して低い傾向がみられたが、その値は抗エレヌマブ抗体が陰性であ

った被験者の範囲内であった。抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者のうち1例（中和抗体は陰性）でCTCAEグレード2の有害事象が2件発現した。PTはいずれも過敏症であり、これら2件の有害事象の発現の間隔は約3週間であった。いずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、治験薬投与を継続したまま回復した。

- プラセボ対照二重盲検投与期では、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を発現した被験者の割合は、いずれもプラセボ群、エレヌマブ70 mg群及び140 mg群の間で同程度であった。比較的よくみられる有害事象では、プラセボ群及びエレヌマブ70 mg群と比較して140 mg群で発現率が高かった便秘を除き、有害事象を発現した被験者の割合に投与群間で大きな差はみられなかった。有害事象の重症度は投与群間で同程度であった。死亡に至った有害事象は発現せず、臨床検査値（肝機能検査、クレアチニン及び総好中球数）、バイタルサイン、心電図、及びC-SSRSに基づく評価では重要な所見は認められなかった。
- 本試験で認められたエレヌマブの安全性プロファイルは、プラセボ対照二重盲検投与期と実薬投与期の間で同様であった。

## 14.4 補遺（20120296試験［最終解析］）

本試験の期間は、2015年7月17日（最初の被験者の組入れ日）～2017年6月19日（最後の被験者の試験終了日）であった。本項では、主に実薬投与期を対象としてエレヌマブの有効性及び安全性を評価した。

### 14.4.1 被験者の内訳

本試験のベースライン期終了後に無作為割付けされた955例のうち845例（88.5%）が実薬投与期に移行し、エレヌマブ70 mg群（421例）又は140 mg群（424例）に再度無作為割付けされた。実薬投与期では、当該期間に移行した全845例にエレヌマブを1回以上投与し、この全被験者を実薬投与期FAS及び実薬投与期安全性解析対象集団に含めた（Table 6-1　モジュール5.3.5.1-5.2）。

実薬投与期に移行した845例のうち、エレヌマブ投与を完了（Week 48の投与を完了）した被験者は764例（90.4%）であった。エレヌマブの投与を中止した被験者は81例（9.6%）であり、主な中止理由は、被験者の希望（41例［4.9%］）、有害事象（17例［2.0%］）、及び追跡不能（12例［1.4%］）であった。また、845例のうち実薬投与期を完了（Week 52の評価を完了）した被験者は762例（90.2%）であった。実薬投与期を中止した被験者は83例（9.8%）であり、中止理由は、被験者の希望（55例［6.5%］）、追跡不能（17例［2.0%］）、治験実施計画書で規定する基準に該当（10例［1.2%］）、及び死亡（1例［0.1%］）であった（Table 6-1　モジュール5.3.5.1-5.2）。

試験を完了（プラセボ対照二重盲検投与期、実薬投与期、及び安全性追跡調査期を完了）した被験者は、実薬投与期に移行した845例のうち746例（88.3%）であった（Table 6-1　モジュール5.3.5.1-5.2）。

### 14.4.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

実薬投与期FASの人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性をそれぞれTable 6-3及びTable 14-2.3　モジュール5.3.5.1-5.2に示す。

### 14.4.3 有効性の結果

実薬投与期の有効性は、実薬投与期FASを対象として各評価項目のベースラインからの変化を評価した。なお、本試験（最終解析）では、2種類のベースラインを使用した。特に説明がない場合はプラセボ対照二重盲検投与期の治験薬初回投与前、直近の評価時点を「ベースライン」とし、プラセボ対照二重盲検投与期の最終評価時点（実薬投与期の治験薬初回投与前、直近の評価時点）を「実薬投与期のベースライン」とした。

実薬投与期の投与群はエレヌマブ70 mg群及び140 mg群の2群であり、実薬投与期開始時に被験者を再度無作為割付けした。したがって、いずれの投与群もプラセボ対照二重盲検投与期にプラセボ、エレヌマブ70 mg、又は140 mgを投与された被験者を含む。

実薬投与期のWeek 52に評価した有効性評価項目の要約を表 128に示す。本項では実薬投与期のWeek 52の評価結果について記載した。

MMDの実薬投与期のベースラインからの変化（平均値［SE］）はエレヌマブ70 mg群-1.10（0.21）日、140 mg群-1.78（0.19）日（以下同順）、MMDのベースラインからの変化は-4.22（0.22）日、-4.64（0.19）日であった。

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61.0%、140 mg群64.9%であった。

片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数については、実薬投与期のベースラインからの変化（平均値［SE］）はエレヌマブ70 mg群-0.72（0.14）日、140 mg群-0.98（0.13）日（以下同順）、ベースラインからの変化は-1.75（0.14）日、-2.00（0.15）日であった。

MPFIDを指標に評価した身体障害領域スコアでは、実薬投与期のベースラインからの変化（平均値［SE］）はエレヌマブ70 mg群-1.28（0.41）、140 mg群-1.90（0.34）（以下同順）、ベースラインからの変化は-5.42（0.51）、-5.74（0.45）であった。MPFIDを指標に評価した日常生活領域への影響スコアでは、実薬投与期のベースラインからの変化は-1.62（0.39）、-2.20（0.34）、ベースラインからの変化は-6.94（0.47）、-7.05（0.44）であった。

表 128　Week 52に評価した有効性評価項目の要約（実薬投与期FAS）（20120296試験［最終解析］）

| | AMG 334 70 mg (Active Treatment Phase) | | | | AMG 334 140 mg (Active Treatment Phase) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 138) | 70 mg (N = 140) | 140 mg (N = 143) | All (N = 421) | Placebo (N = 140) | 70 mg (N = 140) | 140 mg (N = 144) | All (N = 424) | Total (N = 845) |
| Monthly migraine days | | | | | | | | | |
| Change from pre-active treatment phase baseline[a] to week 52 | | | | | | | | | |
| n | 121 | 122 | 126 | 369 | 123 | 123 | 122 | 368 | 737 |
| Mean | -2.18 | -1.08 | -0.07 | -1.10 | -2.86 | -1.82 | -0.63 | -1.78 | -1.44 |
| SE | 0.43 | 0.35 | 0.31 | 0.21 | 0.37 | 0.32 | 0.28 | 0.19 | 0.14 |
| Change from baseline to week 52 | | | | | | | | | |
| n | 121 | 122 | 126 | 369 | 123 | 123 | 122 | 368 | 737 |
| Mean | -3.71 | -4.89 | -4.05 | -4.22 | -4.50 | -4.84 | -4.57 | -4.64 | -4.43 |
| SE | 0.42 | 0.34 | 0.37 | 0.22 | 0.36 | 0.33 | 0.32 | 0.19 | 0.15 |
| Responder rate: ≥ 50% reduction in mean monthly migraine days from baseline | | | | | | | | | |
| Week 52 | | | | | | | | | |
| N1 | 121 | 122 | 126 | 369 | 123 | 123 | 122 | 368 | 737 |
| Responder - n (%) | 70 (57.9) | 81 (66.4) | 74 (58.7) | 225 (61.0) | 79 (64.2) | 83 (67.5) | 77 (63.1) | 239 (64.9) | 464 (63.0) |
| Monthly acute migraine-specific medication treatment days | | | | | | | | | |
| Change from pre-active treatment phase baseline[a] to week 52 | | | | | | | | | |
| n | 121 | 122 | 126 | 369 | 123 | 123 | 122 | 368 | 737 |
| Mean | -1.83 | -0.44 | 0.07 | -0.72 | -1.82 | -0.91 | -0.21 | -0.98 | -0.85 |
| SE | 0.27 | 0.21 | 0.20 | 0.14 | 0.31 | 0.19 | 0.15 | 0.13 | 0.10 |
| Change from baseline to week 52 | | | | | | | | | |
| n | 121 | 122 | 126 | 369 | 123 | 123 | 122 | 368 | 737 |
| Mean | -1.49 | -1.79 | -1.98 | -1.75 | -2.22 | -1.92 | -1.85 | -2.00 | -1.88 |
| SE | 0.23 | 0.24 | 0.26 | 0.14 | 0.26 | 0.26 | 0.24 | 0.15 | 0.10 |
| Monthly average physical impairment scores as measured by the MPFID | | | | | | | | | |
| Change from pre-active treatment phase baseline[a] to week 52 | | | | | | | | | |
| n | 121 | 122 | 125 | 368 | 123 | 123 | 122 | 368 | 736 |
| Mean | -2.01 | -1.22 | -0.64 | -1.28 | -3.29 | -1.85 | -0.55 | -1.90 | -1.59 |
| SE | 0.83 | 0.74 | 0.53 | 0.41 | 0.66 | 0.51 | 0.55 | 0.34 | 0.26 |
| Change from baseline to week 52 | | | | | | | | | |
| n | 121 | 122 | 125 | 368 | 123 | 123 | 122 | 368 | 736 |
| Mean | -4.12 | -6.75 | -5.40 | -5.42 | -5.62 | -5.82 | -5.79 | -5.74 | -5.58 |
| SE | 1.02 | 0.83 | 0.78 | 0.51 | 0.72 | 0.76 | 0.87 | 0.45 | 0.34 |

表 128　Week 52に評価した有効性評価項目の要約（実薬投与期FAS）（20120296試験［最終解析］）（続き）

| | AMG 334 70 mg (Active Treatment Phase) | | | | AMG 334 140 mg (Active Treatment Phase) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 138) | 70 mg (N = 140) | 140 mg (N = 143) | All (N = 421) | Placebo (N = 140) | 70 mg (N = 140) | 140 mg (N = 144) | All (N = 424) | Total (N = 845) |
| Monthly average impact on everyday activities scores as measured by the MPFID | | | | | | | | | |
| Change from pre-active treatment phase baseline[a] to week 52 | | | | | | | | | |
| n | 121 | 122 | 125 | 368 | 123 | 123 | 122 | 368 | 736 |
| Mean | -2.54 | -1.52 | -0.83 | -1.62 | -3.85 | -2.05 | -0.69 | -2.20 | -1.91 |
| SE | 0.77 | 0.71 | 0.53 | 0.39 | 0.66 | 0.51 | 0.54 | 0.34 | 0.26 |
| Change from baseline to week 52 | | | | | | | | | |
| n | 121 | 122 | 125 | 368 | 123 | 123 | 122 | 368 | 736 |
| Mean | -6.10 | -8.38 | -6.34 | -6.94 | -6.78 | -7.37 | -6.99 | -7.05 | -6.99 |
| SE | 0.93 | 0.78 | 0.70 | 0.47 | 0.71 | 0.72 | 0.86 | 0.44 | 0.32 |

n = number of responders at corresponding visit; MPFID = Migraine Physical Function Impact Diary; N1 = number of subjects with non-missing percentage change from baseline at corresponding visit; % = n / N1 x 100

The active treatment phase full analysis set consists of all subjects receiving at least 1 dose of active treatment phase investigational product.

MPFID Physical Impairment domain score ranges from 0 to 100. Higher scores represent greater impact of migraine (ie, higher burden).

[a] Pre-active treatment phase baseline is defined as the last non-missing monthly measurement for the endpoint of interest taken before the first dose of active treatment phase investigational product.

Source: Table 7-1; Table 7-2; Table 7-3; Table 7-4; Table 7-5; Table 7-6; Table 7-7; Table 7-8; Table 7-9

## 14.4.4 安全性の結果

### 14.4.4.1 曝露状況

実薬投与期の治験薬曝露状況を表 129に示す。

実薬投与期では、治験実施計画書で規定されている7回のエレヌマブの投与を完了した被験者の割合は、エレヌマブ70 mg群86.7%、140 mg群87.3%（以下同順）であった。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は186.1（33.6）日、186.0（34.6）日であった。

表 129　実薬投与期の治験薬曝露状況（実薬投与期安全性解析対象集団）（20120296試験［最終解析］）

| | AMG 334 70 mg (Active Treatment Phase) | | | | AMG 334 140 mg (Active Treatment Phase) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 138) | 70 mg (N = 140) | 140 mg (N = 143) | All (N = 421) | Placebo (N = 140) | 70 mg (N = 140) | 140 mg (N = 144) | All (N = 424) | Total (N = 845) |
| Total number of active treatment doses received - n (%) | | | | | | | | | |
| 1 | 2 (1.4) | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 6 (1.4) | 0 (0.0) | 3 (2.1) | 5 (3.5) | 8 (1.9) | 14 (1.7) |
| 2 | 2 (1.4) | 4 (2.9) | 3 (2.1) | 9 (2.1) | 3 (2.1) | 3 (2.1) | 3 (2.1) | 9 (2.1) | 18 (2.1) |
| 3 | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 3 (2.1) | 5 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 5 (3.5) | 6 (1.4) | 11 (1.3) |
| 4 | 3 (2.2) | 5 (3.6) | 1 (0.7) | 9 (2.1) | 1 (0.7) | 2 (1.4) | 3 (2.1) | 6 (1.4) | 15 (1.8) |
| 5 | 4 (2.9) | 5 (3.6) | 6 (4.2) | 15 (3.6) | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 2 (1.4) | 6 (1.4) | 21 (2.5) |
| 6 | 3 (2.2) | 6 (4.3) | 3 (2.1) | 12 (2.9) | 10 (7.1) | 6 (4.3) | 3 (2.1) | 19 (4.5) | 31 (3.7) |
| 7 | 122 (88.4) | 117 (83.6) | 126 (88.1) | 365 (86.7) | 123 (87.9) | 124 (88.6) | 123 (85.4) | 370 (87.3) | 735 (87.0) |
| Duration of exposure to active treatment (days)[a] | | | | | | | | | |
| n | 138 | 140 | 143 | 421 | 140 | 140 | 144 | 424 | 845 |
| Mean | 187.2 | 184.1 | 187.0 | 186.1 | 190.2 | 186.8 | 181.2 | 186.0 | 186.1 |
| SD | 31.4 | 37.8 | 31.3 | 33.6 | 23.5 | 34.3 | 42.6 | 34.6 | 34.1 |
| Median | 196.0 | 196.0 | 196.0 | 196.0 | 196.0 | 196.0 | 196.0 | 196.0 | 196.0 |
| Q1, Q3 | 194.0, 197.0 | 194.0, 198.0 | 194.0, 197.0 | 194.0, 197.0 | 194.0, 197.0 | 194.0, 197.0 | 194.0, 197.0 | 194.0, 197.0 | 194.0, 197.0 |
| Min, Max | 28, 204 | 27, 207 | 28, 210 | 27, 210 | 50, 207 | 27, 215 | 28, 209 | 27, 215 | 27, 215 |
| Total exposure to active treatment (subject-year)[b] | 70.7 | 70.6 | 73.2 | 214.5 | 72.9 | 71.6 | 71.5 | 215.9 | 430.4 |

Min = minimum; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with non-missing values; % = n/N • 100

The active treatment phase safety analysis set consists of all subjects receiving at least 1 dose of investigational product during the active treatment phase.

[a] Duration of exposure to active treatment phase investigational product is calculated as (minimum [last active treatment phase dose date + 27, end of study date] - first active treatment phase dose date + 1).

[b] Sum across all subjects, the total exposure to active treatment in years

Source: Table 8-1

### 14.4.4.2 有害事象

有害事象名はMedDRA version 20.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 20.0で翻訳した。

#### 14.4.4.2.1 有害事象の要約

実薬投与期における有害事象の要約を表 130に示す。

実薬投与期に有害事象を発現した被験者の割合は、エレヌマブ70 mg群57.2%（241/421例）、140 mg群55.0%（233/424例）（以下同順）であった。曝露期間で調整した有害事象の発現頻度は、100患者・年あたり134.6例、122.0例であった。CTCAEグレード3以上の有害事象を発現した被験者の割合は6.2%（26/421例）、4.7%（20/424例）であり、100患者・年あたりの発現頻度は8.8例、6.6例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合はエレヌマブ70 mg群1.4%（6/421例、100患者・年あたり2.0例）、140 mg群2.4%（10/424例、3.2例）（以下同順）、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は3.3%（14/421例、4.7例）、3.3%（14/424例、4.5例）であった。死亡は、エレヌマブ140 mg群の1例で認められた。

表 130　実薬投与期における有害事象の要約（実薬投与期安全性解析対象集団）（20120296試験［最終解析］）

| | AMG 334 70 mg (Active Treatment Phase) | | | | AMG 334 140 mg (Active Treatment Phase) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 138) n (%) / e [r] | 70 mg (N = 140) n (%) / e [r] | 140 mg (N = 143) n (%) / e [r] | All (N = 421) n (%) / e [r] | Placebo (N = 140) n (%) / e [r] | 70 mg (N = 140) n (%) / e [r] | 140 mg (N = 144) n (%) / e [r] | All (N = 424) n (%) / e [r] | Total (N = 845) n (%) / e [r] |
| All treatment-emergent adverse events | 85 (61.6) / 55.5 [153.2] | 81 (57.9) / 60.8 [133.2] | 75 (52.4) / 62.8 [119.4] | 241 (57.2) / 179.1 [134.6] | 76 (54.3) / 63.3 [120.0] | 74 (52.9) / 66.3 [111.7] | 83 (57.6) / 61.3 [135.3] | 233 (55.0) / 190.9 [122.0] | 474 (56.1) / 370.0 [128.1] |
| Grade ≥ 2 | 62 (44.9) / 70.6 [87.8] | 49 (35.0) / 80.1 [61.2] | 51 (35.7) / 79.6 [64.1] | 162 (38.5) / 230.3 [70.4] | 42 (30.0) / 83.9 [50.1] | 51 (36.4) / 80.2 [63.6] | 54 (37.5) / 76.8 [70.3] | 147 (34.7) / 240.9 [61.0] | 309 (36.6) / 471.2 [65.6] |
| Grade ≥ 3 | 8 (5.8) / 97.4 [8.2] | 12 (8.6) / 96.3 [12.5] | 6 (4.2) / 101.7 [5.9] | 26 (6.2) / 295.4 [8.8] | 4 (2.9) / 102.0 [3.9] | 8 (5.7) / 100.2 [8.0] | 8 (5.6) / 101.4 [7.9] | 20 (4.7) / 303.5 [6.6] | 46 (5.4) / 598.9 [7.7] |
| Grade ≥ 4 | 0 (0.0) / 101.6 [0.0] | 0 (0.0) / 100.9 [0.0] | 0 (0.0) / 104.3 [0.0] | 0 (0.0) / 306.9 [0.0] | 0 (0.0) / 104.5 [0.0] | 1 (0.7) / 102.7 [1.0] | 2 (1.4) / 103.3 [1.9] | 3 (0.7) / 310.5 [1.0] | 3 (0.4) / 617.4 [0.5] |
| Serious adverse events | 3 (2.2) / 99.5 [3.0] | 7 (5.0) / 97.5 [7.2] | 4 (2.8) / 102.7 [3.9] | 14 (3.3) / 299.7 [4.7] | 3 (2.1) / 103.7 [2.9] | 6 (4.3) / 101.1 [5.9] | 5 (3.5) / 103.0 [4.9] | 14 (3.3) / 307.8 [4.5] | 28 (3.3) / 607.5 [4.6] |
| Leading to discontinuation of investigational product | 0 (0.0) / 101.6 [0.0] | 5 (3.6) / 99.4 [5.0] | 1 (0.7) / 103.9 [1.0] | 6 (1.4) / 304.9 [2.0] | 2 (1.4) / 103.9 [1.9] | 4 (2.9) / 101.9 [3.9] | 4 (2.8) / 103.0 [3.9] | 10 (2.4) / 308.7 [3.2] | 16 (1.9) / 613.6 [2.6] |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) / 101.6 [0.0] | 0 (0.0) / 100.9 [0.0] | 0 (0.0) / 104.3 [0.0] | 0 (0.0) / 306.9 [0.0] | 0 (0.0) / 104.5 [0.0] | 1 (0.7) / 102.7 [1.0] | 0 (0.0) / 104.0 [0.0] | 1 (0.2) / 311.3 [0.3] | 1 (0.1) / 618.1 [0.2] |

e = sum across all subjects, the total time at risk[a] in the active treatment phase in years; n = number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event; r = exposure-adjusted subject rate per 100 subject years (n/e • 100)

The active treatment phase safety analysis set consists of all subjects receiving at least 1 dose of investigational product during the active treatment phase.

[a] Time at risk during the active treatment phase is the time from first dose of active treatment phase investigational product through to onset of first event in the active treatment phase or the min (end of study date, last investigational product dose + 112).

Grading categories determined Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 4.03.

Source: Table 8-2

#### 14.4.4.2.2 全有害事象

被験者全体で100患者・年あたり5例以上の頻度で認められた有害事象は、ウイルス性上気道感染（17.7例）及び上気道感染（7.4例）であった（Table 14-6.2.2　モジュール5.3.5.1-5.2）。これらの有害事象はいずれもCTCAEグレード1又は2であり、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

被験者全体で2例以上に認められたCTCAEグレード3以上の有害事象は、不安、うつ病、憩室炎、片頭痛、及び失神（各2例［100患者・年あたり0.3例］）であった。CTCAEグレード4の有害事象はエレヌマブ140 mg群で2件（硬膜下血腫［重篤、1例］、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［非重篤、1例］）報告され、いずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

#### 14.4.4.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

実薬投与期に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数は、大部分の事象では被験者全体で1例であった。2例以上に認められた事象は単球減少症（2例、エレヌマブ70 mg群1例、140 mg群1例）及び片頭痛（3例、エレヌマブ70 mg群2例、140 mg群1例）であり、いずれも非重篤な事象と判断された。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は4例に認められた。その内訳は、特発性眼窩炎症（1例、エレヌマブ70 mg群）、不整脈原性右室異形成症、硬膜下血腫、及び乳腺線維腫（各1例、エレヌマブ140 mg群）であった。

#### 14.4.4.2.4 重篤な有害事象

実薬投与期では、2例以上に認められた事象は憩室炎（2例、いずれもエレヌマブ140 mg群）であった。その他の重篤な有害事象はいずれも被験者全体で各1例に発現した。

#### 14.4.4.2.5 死亡

不整脈原性右室異形成症を発現したエレヌマブ140 mg群の1例が実薬投与期に死亡した。当該被験者は、プラセボ対照二重盲検投与期にエレヌマブ70 mgを投与されていた。試験期間中に臨床症状は認められなかったが、剖検により不整脈原性右室異形成症と診断され、直接死因は心不全と判断された。死亡後に実施した遺伝子検査の結果、不整脈／心筋症の遺伝子型と合致するヘテロ接合性のフレームシフト突然変異が認められた。治験責任医師は、本事象は治験薬と関連なしと判断した。

### 14.4.4.3 臨床検査値及びバイタルサイン

血液生化学検査（肝機能検査、クレアチニン）、血液学的検査（総好中球数）、及びバイタルサインでは、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

### 14.4.4.4 自殺念慮及び自殺行動

C-SSRSに基づく評価では、実薬投与期安全性解析対象集団845例のうち自殺念慮は5例（0.6%）、自殺企図のない自傷行為は1例（0.1%）で認められた。自殺念慮が認められた5例をベースライン時以降の最大C-SSRSグレード別に分類した結果、グレード3（意図を伴わない積極的な自殺念慮）は2例、グレード1（自殺願望）、2（特定されない積極的な自殺念慮）、及び4（計画はないが意図を伴う積極的な自殺念慮）は各1例であった。実薬投与期に自殺行動及び自殺既遂を行った被験者はいなかった。

### 14.4.4.5 抗エレヌマブ抗体

抗エレヌマブ抗体の評価対象は、エレヌマブを1回以上投与され、かつベースライン時以降の抗体検査結果を有する被験者とした。評価結果は、実薬投与期及び全試験期間についてそれぞれ示した。

実薬投与期では、エレヌマブ投与開始以降の抗体検査結果が得られた被験者の3.3%（28/842例）がエレヌマブ投与開始前に抗エレヌマブ抗体陰性（又は未評価）、かつエレヌマブ投与開始後の結果が陽性であったが、この28例のうち12例（42.9%）は最終評価時点の結果が陰性であった。エレヌマブ投与開始後の結果が陽性であった28例のうち21例はプラセボ対照二重盲検投与期にプラセボを投与され、実薬投与期にエレヌマブの投与を開始した。この21例のプラセボ対照二重盲検投与期／実薬投与期に投与された治験薬別の内訳は、プラセボ／エレヌマブ70 mgが18例（13.1%、18/137例）、プラセボ／エレヌマブ140 mgが3例（2.1%、3/140例）であった。残りの7例はプラセボ対照二重盲検投与期からエレヌマブ投与を受けており、投与されたエレヌマブの投与量別の内訳は、エレヌマブ70 mg／70 mgが1例（0.7%、1/140例）、エレヌマブ70 mg／140 mgが1例（0.7%、1/139例）、エレヌマブ140 mg／70 mgが4例（2.8%、4/143例）、エレヌマブ140 mg／140 mgが1例（0.7%、1/143例）であった。実薬投与期に中和抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

全試験期間では、エレヌマブ投与開始以降の抗体検査結果が得られた被験者の7.0%（63/905例）がエレヌマブ投与開始前に抗エレヌマブ抗体陰性（又は未評価）、かつエレヌマブ投与開始後の結果が陽性であったが、この63例のうち34例（54.0%）は最終評価時点の結果が陰性であった。エレヌマブ投与開始後の結果が陽性であった63例のうち1例（投与された治験薬：エレヌマブ70 mg／70 mg）は中和抗体が陽性であった。また、ベースライン時の検査では、899例中1例（0.1%）で抗エレヌマブ抗体が陽性であった。

全試験期間で抗エレヌマブ抗体が陽性であった63例に発現した有害事象を評価した結果、免疫系障害のSOCに分類される事象が1例に2件認められた。当該被験者は、プラセボ対照二重盲検投与期にエレヌマブ140 mg群に無作為割付けされ、Week 24及び28に抗エレヌマブ抗体陽性となった（中和抗体は陰性）。発現した有害事象は、過敏症及びアレルギー性浮腫であった。いずれの事象も実薬投与期に発現し、重症度はCTCAEグレード2、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。いずれも治験薬投与を継続したまま回復した。なお、免疫系障害のSOCに分類される有害事象は抗エレヌマブ抗体が陰性であった7例でも発現した。

## 14.4.5 結論

- EM被験者を対象とした本試験の28週間の実薬投与期では、エレヌマブ70 mg又は140 mgの投与によりMMDは減少した。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は増加し、片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数は減少した。MPFIDを指標に評価した身体障害領域スコア及び日常生活領域への影響スコアはいずれも減少した。
  - プラセボ対照二重盲検投与期から継続して実薬投与期にエレヌマブ投与を受けていた被験者では、有効性は概ね維持された。プラセボ対照二重盲検投与期にプラセボを投与され、実薬投与期にエレヌマブ投与を開始した被験者のMMDは、プラセボ対照二重盲検投与期にエレヌマブ投与を受けた被験者のWeek 24の結果と同様に減少した。
  - 実薬投与期では、上記の評価項目についてエレヌマブ70 mgと比較して140 mgで数値的に高い効果が認められた。
- EM被験者に対してQ4Wでエレヌマブ70 mg又は140 mgを投与したときに新たな又は予期せぬ安全性上の所見は認められなかった。
  - 最終解析で認められた有害事象の種類、頻度、及び重症度、重篤な有害事象、並びに治験薬の投与中止に至った有害事象は主要解析の結果と同様であった。
  - 治験薬の投与量に依存して有害事象を発現した被験者の割合が増加する傾向はみられなかった。また、有害事象に関して重要な群間差は認められなかった。
  - 臨床検査（肝機能検査、クレアチニン、総好中球数）、バイタルサイン、及びC-SSRSに基づく評価では、投与群間で臨床的に重要な傾向は認められなかった。
- 全試験期間では、エレヌマブ投与開始以降の抗体検査結果が得られた被験者の7.0%（63/905例）がエレヌマブ投与開始前に抗エレヌマブ抗体陰性（又は未評価）、かつエレヌマブ投与開始後の結果が陽性であった（このうち1例は中和抗体が陽性）。この63例のうち34例（54.0%）は最終評価時点の結果が陰性であった。

## 15. 20120297試験（主要解析）（参考資料）

標題：片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第III相試験

## 15.1 試験デザイン及び計画の要約

### 15.1.1 治験責任医師及び治験実施施設

[redacted]他。デンマーク、フランス、ギリシャ、ポルトガル、ロシア連邦、スペイン、スイス及び米国の69施設

### 15.1.2 公表文献

Dodick D, Ashina M, Kudrow D, et al. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Migraine Prevention: Primary Results of the ARISE Trial. Poster presented at: American Academy of Neurology Annual Meeting; 25 April 2017; Boston MA.

Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38:1026-1037.

### 15.1.3 治験期間

2015年7月20日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（主要解析のデータカットオフ日：最後の被験者が二重盲検投与期を完了又は中止した日）*

* 本データカットオフ日以降の最終解析の結果は、15.4項　補遺に記載した。

### 15.1.4 開発相

第III相

### 15.1.5 目的

#### 15.1.5.1 主目的

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。

#### 15.1.5.2 副次目的

有効性：

- 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。

安全性：

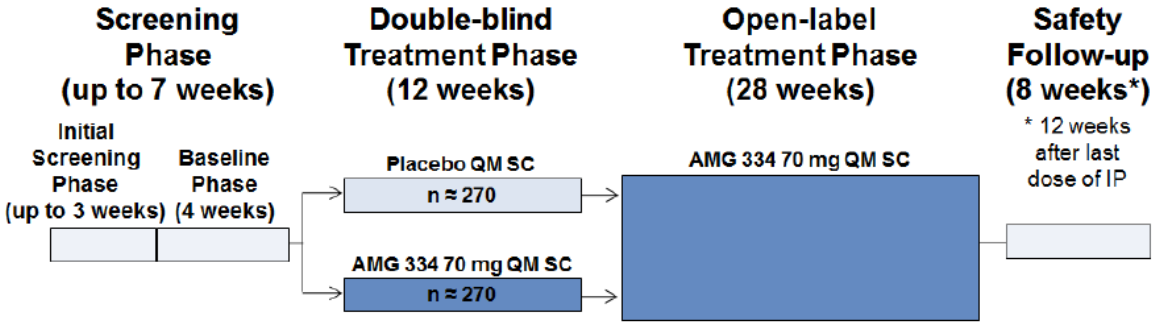
- エレヌマブの安全性及び忍容性を評価する。

## 15.1.6 方法

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相試験である。スクリーニング期に適格とされたすべての被験者を本試験に組み入れ、4週間のベースライン期を開始した。ベースライン期終了後、適格とされた被験者を無作為化し、プラセボ群又はエレヌマブ70 mg群に1：1の比で割り付けた（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］で層別割付）。いずれの投与群でも、12週間の二重盲検投与期に各治験薬をQ4WでSC投与した（Day 1、Week 4及び8）。28週間の非盲検投与期では、すべての被験者にエレヌマブ70 mgをQ4WでSC投与した（Week 12、16、20、24、28、32及び36）。安全性追跡調査期は8週間とした。

試験デザイン及び評価スケジュールをそれぞれ図 23及び表 131に示す。

図 23 試験デザイン及び投与の概要（20120297試験）




IP = investigational product; QM = Q4W; SC = subcutaneous
Source: Study Design and Treatment Schema in Section 16.1.1

表 131　評価スケジュール（20120297試験）

| Procedures | Screening Phase (up to 7 wks) | | | Double-blind Treatment Phase (12 wks)[1] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks)[2] | Baseline Phase (4 wks)[1] | | D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 / ET[3] |
| | | Wk -4 | D 1 (pre-rand.) | | | | | |
| Study Visit | X | X | X | X | | X | X | X |
| Phone Call to Subject | | | | | X | | | |
| Informed Consent | X | | | | | | | |
| Calls to IVR/IWR System[2] | X | | X | | | X | X | X |
| Entry into the Baseline Phase[4] | | X | | | | | | |
| Randomization into the Double-blind Treatment Phase[5] | | | X | | | | | |
| Demography | X | | | | | | | |
| Medical and Medication History | X | | | | | | | |
| Physical Exam | X | | | | | | | X |
| Physical Measurements[7] | X | | X | | | | | X |
| Vital Signs[8] | X | X | X | | | X | X | X |
| Hepatitis Sample Collection | X | | | | | | | |
| UDS | X | Testing as needed throughout study based on investigator's clinical suspicion | | | | | | |
| Pregnancy Testing- Serum[9] | X | | | | | | | |
| Pregnancy Testing- Urine[9] | | X | X | | | X | X | X |



Footnotes defined on last page of the table

表 131　評価スケジュール（20120297試験）（続き）

| Procedures | Screening Phase (up to 7 wks) | | | Double-blind Treatment Phase (12 wks)[1] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks)[2] | Baseline Phase (4 wks)[1] | | D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 / ET[3] |
| | | Wk -4 | D 1 (pre-rand.) | | | | | |
| Chemistry, Hematology | X | | | X | | X | | X |
| Urinalysis | X | | | | | | | X |
| ECG | X | | | X | | X | X | X |
| PK Sampling[10] | | | | X[11] | | X[11] | | X[11] |
| Biomarker Development; Blood | | | | X | | | | X |
| Pharmacogenetic Studies[12] (Optional) | | | | X | | | | |
| Anti-AMG 334 Antibodies; Serum | | | | X | | X | X | X |



Footnotes defined on last page of the table

表 131　評価スケジュール（20120297試験）（続き）

| Procedures | Screening Phase (up to 7 wks) | | | Double-blind Treatment Phase (12 wks)[1] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Initial Screening (up to 3 wks)[2] | Baseline Phase (4 wks)[1] | | D 1 (post-rand.) | Wk 2 | Wk 4 | Wk 8 | Wk 12 / ET[3] |
| | | Wk -4 | D 1 (pre-rand.) | | | | | |
| COAs[13] | | X (Daily) | | | | | | |
| Site Assigns eDiary to Subject | | X | | | | | | |
| Subject Brings eDiary to Site for Use during Study Visit | | | X | | | X | X | X |
| MPFID[13] | | X (Daily) | | | | | | |
| MFIQ[13] | | X | | X | | X | X | X |
| Modified MIDAS[13] | | | | X | | X | X | X |
| MSQ[13] | | | | X | | X | X | X |
| HIT-6[13] | | | | X | | X | X | X |
| C-SSRS | X | X | X | | | X | X | X |
| BDI-II | X | | X | | | | | |
| **Migraine Triggers Recording**[14] | | | **X** | | | | | **X** |
| **Employment status**[15] | | | **X** | | | | | **X** |
| Menses Start Date | | X | | X | | X | X | X |
| Prior / Concomitant Medications Recording | X | X | X | | X | X | X | X |
| IP Administration[16] | | | | X | | X | X | |
| Adverse Event **Collection**/Recording/**Reporting**[17] | X (SAEs only) | | | X | X | X | X | X |
| Product Complaints Recording | | | | X | X | X | X | |



Footnotes defined on last page of the table

表 131　評価スケジュール（20120297試験）（続き）

| Procedures | Open-label Treatment Phase (28 wks)[1] | | | | | | | | Safety F/U[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Wk 12 (cont) | Wk 16 | Wk 20 | Wk 24 | Wk 28 | Wk 32 | Wk 36 | Wk 40 / ET[3] | 12 Wks After Last Dose of IP |
| Study Visit | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Calls to IVR/IWR System[2] | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Entry into the Open-label Treatment Phase[6] | X | | | | | | | | |
| PE | | | | | | | | | X |
| Body Weight Measurement[7] | | | | | | | | X | X |
| Vital Signs[8] | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| UDS | | Testing as needed throughout study based on investigator's clinical suspicion | | | | | | | |
| Pregnancy Testing- Serum[9] | | | | | | | | | X |
| Pregnancy Testing- Urine[9] | | X | X | X | X | X | X | X | |
| Chemistry, Hematology | | X | | X | | | | X | X |
| ECG | | X | | X | | | | X | |
| PK Sampling[10] | | X[11] | | X[11] | | | | X | X |
| Anti-AMG 334 Antibodies; Serum | | X | | X | | | | X | X |
| C-SSRS | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| **Migraine Triggers Recording**[14] | | | | | | | | **X** | |
| Concomitant Medications Recording | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| IP Administration[16] | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Adverse Event **Collection**/Recording/**Reporting**[17] | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Product Complaints Recording | X | X | X | X | X | X | X | | |



AE = adverse event; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; CGRP = Calcitonin gene-related peptide; COAs = Clinical Outcomes Assessments; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; D = day; ECG = electrocardiogram; eDiary = electronic diary; EOS = end of study; EOT = end of treatment; ET = early termination; F/U = follow-up; HIT-6 = Headache Impact Test; IP = investigational product; IVR = interactive voice response; IWR = interactive web response; M = month (end of month x); MFIQ = Migraine Functional Impact Questionnaire; MIDAS = Migraine Disability Assessment; MPFID = Migraine Physical Function Impact Diary; MSQ = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, Version 2.1; PE = physical exam; per. = period; PK = pharmacokinetics; PRO = Patient-reported Outcome; QM = monthly; rand. = randomized / randomization; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneous; UDS = urine drug screen; Wk = week (end of week x); Wkly = weekly

[1] Each study visit during the double-blind treatment phase and safety follow-up has a window of ± 3 consecutive calendar days. The day 1 visit (randomization day) has a window of 0, +7 consecutive calendar days; the day 1 visit must occur 28 to 35 days after the week -4 visit date. Each study visit during the open-label treatment phase has a window of ± 4 consecutive calendar days. All study visit target dates are to be calculated from the day 1 visit date. All study procedures for a given study visit are to be completed on the same day.

[2] Sites to access the Interactive Voice Response (IVR) / Interactive Web Response (IWR) System for the following: to enter the subject into the initial screening phase, to randomize an eligible subject into the double-blind treatment phase, to enter a subject into the open-label treatment phase, to obtain the investigational product assignment, to register the end of investigational product, and to register study early termination or completion. Subject data will be collected in the IVR/IWR System including, but not limited to, reason for screen fail (if applicable). Sites to access the IVR/IWR System to obtain the investigational product assignment at weeks 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, and 36. The IVR/IWR System will automatically assign investigational product when a subject is randomized at day 1 and when a subject is entered into the open-label treatment phase at week 12. Investigational product is dosed QM, SC.

[3] A subject who discontinues the study during the double-blind treatment phase will complete the week 12/early termination (ET) visit. A subject who discontinues investigational product or the study during the open-label treatment phase will complete the week 40/early termination (ET) visit. Subjects also will complete the safety follow-up visit 12 weeks after the last dose of investigational product.

[4] Entry into the baseline phase must occur only after completion of initial screening phase procedures.

[5] Enrollment (ie, randomization) into the double-blind treatment phase using the IVR/IWR System must occur only after completion of all baseline phase procedures and prior to the first dose of double-blind investigational product (randomization and administration of the first dose of investigational product should occur on day 1).

[6] Entry into the open-label treatment phase using the IVR/IWR System must occur only after completion of all double-blind treatment phase procedures and prior to the first dose of open-label AMG 334 70 mg QM SC.

[7] Height and weight, measured without shoes. Height to be collected at the initial screening phase visit only.

[8] Systolic/diastolic blood pressure, heart rate, and body temperature. Blood pressure to be obtained after the subject has been in a semi-recumbent position (partial semi-Fowler's position) or supine position in a rested and calm state for at least 5 minutes. At least 2 measurements (separated by at least 5 min) should be made and the average recorded. The position selected for a subject should be used for all blood pressure measurements throughout the study.

[9] Pregnancy testing for women of childbearing potential (WOCBP). (Note: Additional on-treatment pregnancy testing may be performed at the investigator's discretion or as required per local laws and regulations.)

[10] Samples for PK assessment will be serum.

[11] PK samples collected at a study visit during which investigational product will be administered should be collected before dosing with investigational product (trough).

[12] For subjects who provided informed consent for the pharmacogenetic studies, DNA will be obtained from the cell pellet collected in the plasma tube used for the biomarker development sample. Therefore, additional sampling is not required.

[13] Clinical Outcomes Assessments (COAs) and Patient-reported Outcomes (PROs) to be collected by subjects using eDiaries. The PROs are to be completed during applicable study visits before investigational product administration.

[14] A single question on the frequency of common triggers during the previous 3 months will be asked at D1 (pre-rand.), week 12, and week 40/ET visits.

[15] A single question on current employment status will be collected at D1(pre-rand.) and week 12 (end of the double-blind treatment phase) visits.

[16] Site study staff to administer investigational product to subjects on day 1 (only after randomization and completion of all day 1 procedures) and at weeks 4, 8, 12 (only after entry into the open-label treatment phase and completion of all week 12 procedures), 16, 20, 24, 28, 32, and 36. Investigational product administration should occur after any trough PK sampling. Sites are to record the time of investigational product administration.

[17] SAEs are to be collected after signing of the informed consent through end of study (12 weeks after the last dose of investigational product). Non-serious AEs are to be collected after the first dose of investigational product through end of study (12 weeks after the last dose of investigational product).

Source: Table 1; Table 2 in Section 16.1.1

### 15.1.7 予定症例数

540例を無作為割付けする計画とした。

### 15.1.8 診断及び主な適格性基準

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、スクリーニング前3カ月の平均MMDが4日以上15日未満、かつ平均月間頭痛日数が15日未満である18～65歳の患者。

### 15.1.9 治験薬、用法・用量、製造ロット番号

治験薬（エレヌマブ70 mg、プラセボ）をQ4WでSC投与した。エレヌマブ及びプラセボは、1 mL PFSに充てんされたエレヌマブ70 mg/mL製剤及びプラセボ製剤を用いた。

治験薬の製造ロット番号は以下のとおりである。

エレヌマブ70 mg/mL：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

プラセボ：[redacted]、[redacted]

### 15.1.10 投与期間

各被験者の試験参加期間は最大55週間とした。試験期間の内訳は、スクリーニング期最大3週間、ベースライン期4週間、二重盲検投与期12週間、非盲検投与期28週間、安全性追跡調査期8週間（治験薬最終投与の12週後に追跡調査を実施）とした。

治験薬は、二重盲検投与期及び非盲検投与期に投与した。

### 15.1.11 治験の評価項目

#### 15.1.11.1 主要評価項目

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

#### 15.1.11.2 副次評価項目

有効性：

- 二重盲検投与期の最後の4週間におけるMMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合
- 二重盲検投与期の最後の4週間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
- 二重盲検投与期の最後の4週間におけるMPFIDを指標に評価した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
- 二重盲検投与期の最後の4週間におけるMPFIDを指標に評価した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

安全性：

- 有害事象
- 臨床検査値及びバイタルサイン
- 抗エレヌマブ抗体

### 15.1.12 統計手法

FASは、無作為割付けされたすべての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、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。

有効性評価項目の主解析の評価対象である有効性解析対象集団は、無作為割付け後に治験薬を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、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。

安全性解析対象集団は、無作為割付け後に治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を対象とした。本集団を対象とした解析は、二重盲検投与期を通じて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を除き、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。

非盲検投与期解析対象集団は、非盲検投与期にエレヌマブを1回以上投与されたすべての被験者を対象とした。本集団は、非盲検投与期のデータ解析時に使用した。

各投与群の記述統計量を評価時点ごとに表示した。連続変数については、観測数、平均値、中央値、SD、第1四分位数、第3四分位数、最小値及び最大値で要約した。カテゴリカル変数及び順序カテゴリ変数については、頻度及び割合を算出した。

有効性評価項目の主解析は、投与群、ベースライン値、層別因子、来院、及び投与群と来院の交互作用を含む、欠測値を補完しない線形混合効果モデルを用いて解析した。有効性評価項目のうち、連続変数の評価項目である各投与群のベースラインからの変化、及びベースラインからの変化に関するプラセボ群との群間差、それらに伴う95%CIを推計し、対比較検定のP値を算出した。有効性評価項目のうち2値変数の評価項目を解析するときに欠測値があった場合は、反応なしとして補完した上で層別化CMH検定により解析した。Study wiseの第1種の過誤を0.05（両側）に制御するため、主要及び副次評価項目の間で逐次検定手順（階層ゲートキーピング手順及びHochberg法）を使用した。

有害事象の重症度はCTCAE 4.03版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 19.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 19.0で翻訳した。

## 15.2 結果の要約

### 15.2.1 被験者の内訳

スクリーニングされた887例中577例を無作為化し、プラセボ群（291例）又はエレヌマブ70 mg群（286例）に割り付けた。

二重盲検投与期では、無作為割付けされた577例中572例（99.1% ; プラセボ群99.3%［289/291例］、エレヌマブ70 mg群99.0%［283/286例］、以下同順）に治験薬を1回以上投与し、544例（94.3% ; 93.8%［273/291例］、94.8%［271/286例］）が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した被験者は28例（4.9%）であり、中止理由は被験者の希望、追跡不能、有害事象、不適格、及び不遵守であった。二重盲検投与期を完了（Week 12の評価を完了）した被験者は546例（94.6%）であった。二重盲検投与期に試験を中止した被験者は31例（5.4%）であり、中止理由は被験者の希望、追跡不能、及び治験依頼者による判断であった（Table 9-1　モジュール5.3.5.1-6.1）。

非盲検投与期では、無作為割付けされた577例中538例（93.2%）に治験薬（エレヌマブ70 mg）を1回以上投与した。二重盲検投与期を完了した546例のうち非盲検投与期に移行しなかった被験者は8例であり、その理由は同意撤回（4例）及び治験実施計画書で規定する基準に該当（4例）であった。データカットオフ日の時点で非盲検投与期の治験薬投与を完了（Week 36の投与を完了）していた被験者は154例（26.7%）、治験薬投与中の被験者は351例（60.8%）であった。治験薬投与を中止した被験者は33例（5.7%）であり、中止理由は被験者の希望、有害事象、追跡不能、妊娠、及び不適格であった（Table 9-1　モジュール5.3.5.1-6.1）。

FASは577例、安全性解析対象集団は572例、有効性解析対象集団は570例、非盲検投与期解析対象集団は538例であった（Table 9-2　モジュール5.3.5.1-6.1）。

## 15.2.2　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

人口統計学的特性を表 132に示す。主な人口統計学的特性は以下のとおりであった。

性別：男性14.7%（85/577例）、女性85.3%（492/577例）

年齢：平均値42.3歳（範囲18～65歳）

人種：白人89.8%（518/577例）、黒人又はアフリカ系米国人8.8%（51/577例）、混血0.5%（3/577例）、アジア人0.3%（2/577例）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系住民0.2%（1/577例）、その他0.3%（2/577例）

民族：ヒスパニック系又はラテン系9.9%（57/577例）、ヒスパニック系又はラテン系以外90.1%（520/577例）

表 132　人口統計学的特性（FAS）（20120297試験［主要解析］）

| | Placebo (N = 291) | AMG 334 70 mg (N = 286) | Total (N = 577) |
|---|---|---|---|
| Sex – n (%) | | | |
| Male | 44 (15.1) | 41 (14.3) | 85 (14.7) |
| Female | 247 (84.9) | 245 (85.7) | 492 (85.3) |
| Ethnicity – n (%) | | | |
| Hispanic/Latino | 34 (11.7) | 23 (8.0) | 57 (9.9) |
| Not Hispanic/Latino | 257 (88.3) | 263 (92.0) | 520 (90.1) |
| Race – n (%) | | | |
| Asian | 0 (0.0) | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| Black or African American | 27 (9.3) | 24 (8.4) | 51 (8.8) |
| Multiple | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 1 (0.3) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| White | 259 (89.0) | 259 (90.6) | 518 (89.8) |
| Other | 2 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.3) |
| Age (years) | | | |
| Mean (SD) | 42.2 (11.5) | 42.3 (11.4) | 42.3 (11.4) |
| Median | 43.0 | 43.5 | 43.0 |
| Q1, Q3 | 32.0, 51.0 | 35.0, 50.0 | 33.0, 51.0 |
| Minimum, Maximum | 18, 65 | 19, 65 | 18, 65 |
| Body mass index (BMI, kg/m$^2$) | | | |
| N | 288 | 284 | 572 |
| Mean (SD) | 27.37 (6.12) | 27.37 (6.32) | 27.37 (6.21) |
| Median | 25.77 | 26.25 | 25.98 |
| Q1, Q3 | 22.93, 31.14 | 22.76, 30.99 | 22.83, 31.13 |
| Minimum, Maximum | 16.0, 49.3 | 16.6, 54.7 | 16.0, 54.7 |

N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with non-missing values; % = n/N * 100.
BMI = body mass index; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Source: Table 9-3

ベースライン時の疾患特性を表 133に示す。主なベースライン時の疾患特性は以下のとおりであった。

MMD、平均値（SD）：8.26（2.62）日

片頭痛の罹患期間（前兆の有無は問わない）、平均値（SD）：20.86（12.37）年

前兆を伴う片頭痛（経験あり）：290例（50.3%）

前兆を伴わない片頭痛（経験あり）：524例（90.8%）

片頭痛予防薬の使用状況：使用中35例（6.1%）、過去に使用248例（43.0%）、使用歴なし294例（51.0%）

表 133　ベースライン時の疾患特性（FAS）（20120297試験［主要解析］）

| | Placebo (N = 291) | AMG 334 70 mg (N = 286) | Total (N = 577) |
|---|---|---|---|
| Targeted neurological disease diagnosis - n (%) | | | |
| Migraine with aura | 144 (49.5) | 146 (51.0) | 290 (50.3) |
| Migraine without aura | 269 (92.4) | 255 (89.2) | 524 (90.8) |
| Depression | 42 (14.4) | 40 (14.0) | 82 (14.2) |
| Anxiety | 40 (13.7) | 47 (16.4) | 87 (15.1) |
| Acute headache medications used during baseline phase - n (%) | | | |
| None | 8 (2.7) | 6 (2.1) | 14 (2.4) |
| Any acute medication | 283 (97.3) | 280 (97.9) | 563 (97.6) |
| Migraine specific | 174 (59.8) | 178 (62.2) | 352 (61.0) |
| Non-migraine specific | 236 (81.1) | 224 (78.3) | 460 (79.7) |
| Treatment with migraine prophylactic medication - n (%) | | | |
| Naive | 150 (51.5) | 144 (50.3) | 294 (51.0) |
| Prior use only | 125 (43.0) | 123 (43.0) | 248 (43.0) |
| Current use | 16 (5.5) | 19 (6.6) | 35 (6.1) |
| Disease duration of migraine with or without aura (years) | | | |
| Mean (SD) | 20.03 (12.08) | 21.70 (12.62) | 20.86 (12.37) |
| Median | 18.00 | 22.00 | 20.00 |
| Q1, Q3 | 10.00, 30.00 | 10.90, 30.00 | 10.00, 30.00 |
| Min, Max | 1.0, 55.0 | 1.0, 62.0 | 1.0, 62.0 |
| Monthly migraine days at baseline | | | |
| Mean (SD) | 8.38 (2.60) | 8.14 (2.65) | 8.26 (2.62) |
| Median | 8.24 | 8.00 | 8.00 |
| Q1, Q3 | 6.46, 10.00 | 6.32, 9.66 | 6.40, 10.00 |
| Min, Max | 2.8, 16.6 | 0.0, 16.3 | 0.0, 16.6 |
| Monthly headache days at baseline | | | |
| Mean (SD) | 9.30 (2.72) | 9.08 (2.68) | 9.19 (2.70) |
| Median | 9.00 | 9.00 | 9.00 |
| Q1, Q3 | 7.20, 11.00 | 7.00, 11.00 | 7.20, 11.00 |
| Min, Max | 2.8, 18.7 | 2.9, 16.3 | 2.8, 18.7 |
| Monthly acute migraine-specific medication use in days at baseline | | | |
| Mean (SD) | 3.42 (3.59) | 3.70 (3.64) | 3.56 (3.62) |
| Median | 2.55 | 3.45 | 2.80 |
| Q1, Q3 | 0.00, 6.76 | 0.00, 6.79 | 0.00, 6.79 |
| Min, Max | 0.0, 12.4 | 0.0, 13.5 | 0.0, 13.5 |
| Monthly MPFID impact on everyday activities scores at baseline | | | |
| Mean (SD) | 13.16 (8.86) | 12.64 (8.63) | 12.90 (8.74) |
| Median | 11.07 | 10.46 | 10.71 |
| Q1, Q3 | 6.55, 17.73 | 6.83, 16.18 | 6.65, 17.12 |
| Min, Max | 0.0, 53.7 | 0.2, 48.3 | 0.0, 53.7 |
| Monthly MPFID physical impairment scores at baseline | | | |
| Mean (SD) | 11.51 (9.23) | 10.82 (9.13) | 11.17 (9.18) |
| Median | 8.75 | 8.61 | 8.75 |
| Q1, Q3 | 4.82, 16.07 | 4.12, 14.64 | 4.31, 15.58 |
| Min, Max | 0.0, 53.8 | 0.0, 53.2 | 0.0, 53.8 |

N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with non-missing values; % = n/N * 100.

MPFID = Migraine Physical Function Impact Diary; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.

Impact on everyday activities domain score and physical impairment domain score ranges from 0 to 100. Higher scores represent greater impact of migraine (i.e, higher burden).

Source: Table 9-4

## 15.2.3 有効性の結果

有効性の主要及び副次評価項目の要約を表 134に示す。

主要評価項目の結果は以下のとおりである。

- 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（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群-1.84（-2.25, -1.43）日、エレヌマブ70 mg群-2.88（-3.30, -2.47）日であり、プラセボ群と比較してエレヌマブ70 mg群で有意に減少した（P<0.001）。

副次評価項目の結果は以下のとおりである。

- 二重盲検投与期の最後の4週間におけるMMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群（29.5%）と比較してエレヌマブ70 mg群（39.7%）で有意に上回った（P=0.010）。
- 二重盲検投与期の最後の4週間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（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群-0.62（-0.89, -0.35）日、エレヌマブ70 mg群-1.21（-1.48, -0.94）日であり、プラセボ群と比較してエレヌマブ70 mg群で有意に減少した（P=0.002）。
- 二重盲検投与期の最後の4週間におけるMPFIDを指標に評価した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は、プラセボ群（35.8%）と比較してエレヌマブ70 mg群（40.4%）で高かったが、統計学的な有意差は認められなかった（P=0.26）。
- 二重盲検投与期の最後の4週間におけるMPFIDを指標に評価した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は、プラセボ群（27.1%）と比較してエレヌマブ70 mg群（33.0%）で高かったが、統計学的な有意差は認められなかった（P=0.13）。

表 134　有効性の主要及び副次評価項目の要約（有効性解析対象集団）
（20120297試験［主要解析］）

| | 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; SE = standard error.

[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).

Source: Table 10-1; Table 10-4; Table 10-5; Table 10-6; Table 10-7

## 15.2.4　安全性の結果

### 15.2.4.1 曝露状況

二重盲検投与期の治験薬曝露状況を表 135に示す。

安全性解析対象集団の大部分の被験者（プラセボ群93.4%、エレヌマブ70 mg群94.7%）は、治験実施計画書で二重盲検投与期の投与回数として規定されている3回の治験薬投与を受けた。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、プラセボ群81.2（10.4）日、エレヌマブ70 mg群81.4（9.5）日であった。

表 135　二重盲検投与期の治験薬曝露状況（安全性解析対象集団）（20120297試験［主要解析］）

| | Placebo (N = 289) | AMG 334 70 mg (N = 283) |
|---|---|---|
| Total number of investigational product doses received – n (%) | | |
| 1 | 8 (2.8) | 6 (2.1) |
| 2 | 11 (3.8) | 9 (3.2) |
| 3 | 270 (93.4) | 268 (94.7) |
| Duration of exposure to investigational product (days)[a] | | |
| n | 289 | 283 |
| Mean | 81.2 | 81.4 |
| SD | 10.4 | 9.5 |
| Median | 84.0 | 84.0 |
| Q1, Q3 | 83.0, 84.0 | 82.0, 84.0 |
| Min, Max | 28, 91 | 21, 98 |

N = Number of subjects in the analysis set. n = Number of subjects with non-missing values. % = n/N * 100.

Double-blind treatment phase (DBTP) investigational product (IP) is dosed at day 1, week 4 and week 8.

[a] Duration of exposure to DBTP IP is calculated as (minimum [last DBTP dose date + 27, first open-label treatment phase (OLTP) dose date - 1, end of study (EOS) date] - first DBTP dose date + 1) for subjects who receive OLTP IP dose, and (minimum [last DBTP dose date + 27, EOS date] - first DBTP dose date + 1) for subjects who did not receive any OLTP IP dose.

[redacted]

Source: Table 12-1

非盲検投与期の治験薬曝露状況を表 136に示す。

データカットオフ日の時点では、非盲検投与期解析対象集団の26.6%が治験実施計画書で非盲検投与期の投与回数として規定されている7回の治験薬投与（エレヌマブ70 mg）を受けた。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は115.7（61.8）日であった。

表 136　非盲検投与期の治験薬曝露状況（非盲検投与期解析対象集団）（20120297試験［主要解析］）

| | AMG 334 70 mg (N = 538) |
|---|---|
| Total number of open-label doses received - n (%) | |
| 1 | 50 (9.3) |
| 2 | 95 (17.7) |
| 3 | 40 (7.4) |
| 4 | 74 (13.8) |
| 5 | 80 (14.9) |
| 6 | 56 (10.4) |
| 7 | 143 (26.6) |
| Duration of exposure to open-label treatment (days)[a] | |
| n | 538 |
| Mean | 115.7 |
| SD | 61.8 |
| Median | 118.0 |
| Q1, Q3 | 55.0, 181.0 |
| Min, Max | 1, 204 |

N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with non-missing values; % = n/N * 100.

[a] Duration of exposure to OLTP IP is calculated as (minimum [last OLTP dose date + 27, end of study (EOS) date, data cutoff date] - first OLTP dose date + 1). Open-label treatment phase (OLTP) investigational product (IP) is dosed monthly from week 12 to the end of the OLTP.

[redacted]

Source: Table 12-2

## 15.2.4.2 有害事象

## 15.2.4.2.1 有害事象の要約

### 15.2.4.2.1.1 二重盲検投与期

二重盲検投与期における有害事象の要約を表 137に示す。

有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群54.7%（158/289例）、エレヌマブ70 mg群48.1%（136/283例）であり、大部分の有害事象の重症度はCTCAEグレード1又は2であった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群1.7%（5/289例）、エレヌマブ70 mg群1.1%（3/283例）、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群0.3%（1/289例）、エレヌマブ70 mg群1.8%（5/283例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

**表 137　二重盲検投与期における有害事象の要約（安全性解析対象集団）（20120297試験［主要解析］）**

| Double-blind Treatment Phase | Placebo (N = 289) n (%) | AMG 334 70 mg (N = 283) n (%) |
|---|---|---|
| All treatment-emergent adverse events | 158 (54.7) | 136 (48.1) |
| Frequent treatment-emergent adverse events (≥ 2% in AMG 334 70-mg group) | | |
| 上気道感染 | 14 (4.8) | 18 (6.4) |
| 注射部位疼痛 | 12 (4.2) | 17 (6.0) |
| 鼻咽頭炎 | 17 (5.9) | 15 (5.3) |
| インフルエンザ | 10 (3.5) | 11 (3.9) |
| 疲労 | 6 (2.1) | 10 (3.5) |
| 悪心 | 13 (4.5) | 7 (2.5) |
| 片頭痛 | 8 (2.8) | 6 (2.1) |
| 副鼻腔炎 | 6 (2.1) | 6 (2.1) |
| Grade ≥ 2 | 96 (33.2) | 72 (25.4) |
| Grade ≥ 3 | 8 (2.8) | 6 (2.1) |
| Grade ≥ 4 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Serious adverse events | 5 (1.7) | 3 (1.1) |
| Leading to discontinuation of investigational product[a] | 1 (0.3) | 5 (1.8) |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

N = Number of subjects in the safety analysis set; n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event; % = n/N * 100.

[a] Two subjects (in the AMG 334 70-mg group) had an adverse event that started during the double-blind treatment phase and continued into the open-label treatment phase. A third subject (in the AMG 334 70-mg group) did not receive the first open-label treatment phase dose due to an adverse event; however, this subject was not captured in the disposition table as ending investigational product due to an adverse event.

Results are for the Safety Analysis Set (all randomized subjects who received at least 1 dose of investigational product).
Coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.0.

Source: Table 14-6.2.1; Table14-6.1.1

### 15.2.4.2.1.2 非盲検投与期

非盲検投与期における有害事象の要約を表 138に示す。有害事象の発現頻度は、100患者・年あたりの被験者数で示す。

データカットオフ日までの曝露期間で調整した非盲検投与期の有害事象の発現頻度は、100患者・年あたり226.2例であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ4.4例及び5.6例であった。死亡に至った有害事象は、データカットオフ日までには認められなかった。

表 138　非盲検投与期における有害事象の要約（非盲検投与期解析対象集団）
（20120297試験［主要解析］）

| Open-label Treatment Phase | AMG 334 70 mg<br>(N = 538)<br>n (%) / e[r] |
|---|---|
| All treatment-emergent adverse events | 250 (46.5) / 110.5 [226.2] |
| Frequent treatment-emergent adverse events (> 5 subjects per 100 subject years) | |
| 上気道感染 | 30 (5.6) / 174.0 [17.2] |
| 鼻咽頭炎 | 29 (5.4) / 173.5 [16.7] |
| 注射部位疼痛 | 28 (5.2) / 175.7 [15.9] |
| 悪心 | 11 (2.0) / 178.5 [6.2] |
| 不安 | 11 (2.0) / 178.7 [6.2] |
| 副鼻腔炎 | 11 (2.0) / 179.8 [6.1] |
| 片頭痛 | 10 (1.9) / 179.0 [5.6] |
| Grade ≥ 2 | 161 (29.9) / 136.5 [118.0] |
| Grade ≥ 3 | 19 (3.5) / 176.5 [10.8] |
| Grade ≥ 4 | 1 (0.2) / 181.9 [0.5] |
| Serious adverse events | 8 (1.5) / 179.8 [4.4] |
| Leading to the discontinuation of investigational product[a] | 10 (1.9) / 180.1 [5.6] |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) / 182.2 [0.0] |

e = sum across all subjects, the total time at risk in the open-label treatment phase in years. Time at risk during the open-label treatment phase is the time from first dose of open-label treatment phase IP through to onset of first event in the open-label treatment phase or the min (end of study date, data cutoff date, last IP dose + 84); N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in that class; r = exposure-adjusted subject rate per 100 subject years (n/e*100); % = n/N * 100.

[a] Two subjects excluded from this table had an adverse event that started during the double-blind treatment phase (DBTP) and continued into the open-label treatment phase (OLTP). They are included in the adverse events leading to withdrawal of investigational product (IP) during the DBTP table and they are displayed as ending IP due to an adverse event during the OLTP in the disposition table. A third subject is included in this table but not captured in the disposition table due to the subject's end of IP form being entered after the data cutoff date.

Results are for the Safety Analysis Set (all randomized subjects who received at least 1 dose of investigational product). Coded using MedDRA version 19.0.

Source: Table 14-6.2.2; Table14-6.1.2

## 15.2.4.2.2 全有害事象

### 15.2.4.2.2.1 二重盲検投与期

いずれの投与群でも2%以上の被験者に認められた有害事象は、上気道感染（プラセボ群4.8%、エレヌマブ70 mg群6.4%、以下同順）、注射部位疼痛（4.2%、6.0%）、鼻咽頭炎（5.9%、5.3%）、インフルエンザ（3.5%、3.9%）、疲労（2.1%、3.5%）、悪心（4.5%、2.5%）、片頭痛（2.8%、2.1%）、及び副鼻腔炎（2.1%、2.1%）であった（Table 14-6.2.1　モジュール5.3.5.1-6.1）。

### 15.2.4.2.2.2 非盲検投与期

100患者・年あたり5例超の頻度で認められた有害事象は、上気道感染（17.2例）、鼻咽頭炎（16.7例）、注射部位疼痛（15.9例）、悪心、不安（各6.2例）、副鼻腔炎（6.1例）、及び片頭痛（5.6例）であった（Table 14-6.2.2　モジュール5.3.5.1-6.1）。

#### 15.2.4.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、二重盲検投与期ではプラセボ群及びエレヌマブ70 mg群で各1例に認められた疲労を除き、いずれの事象も発現例数は1例であった。投与群別の内訳は、プラセボ群では疲労、エレヌマブ70 mg群では過敏性腸症候群、疲労、節足動物刺傷アレルギー、感情不安定、及び機械性蕁麻疹であった。非盲検投与期では、2例に認められた乳頭様甲状腺癌を除き、各事象の発現例数は1例であった（胃炎、悪心、注射部位蕁麻疹、過敏症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、不安、高血圧、及びレイノー現象）。

#### 15.2.4.2.4 重篤な有害事象

二重盲検投与期に発現した重篤な有害事象は、プラセボ群及びエレヌマブ70 mg群で各1例に認められた片頭痛を除き、いずれの事象も発現例数は1例であった。投与群別の内訳は、プラセボ群では片頭痛、急性胆嚢炎、側腹部痛、過敏症、低ナトリウム血症、及び子宮平滑筋腫、エレヌマブ70 mg群では片頭痛、椎間板突出、及び尿路感染であった。重篤な有害事象のうち、CTCAEグレード4の事象、及び治験薬の投与中止に至った事象はいずれも認められなかった。

非盲検投与期に発現した重篤な有害事象は、喉頭血腫、子宮平滑筋腫、乳頭様甲状腺癌、失神、肺炎球菌性菌血症、急性呼吸窮迫症候群、心房細動、心筋虚血、うつ病、蕁麻疹、子宮内膜症、及び処置後感染であり、いずれの事象も発現例数は1例であった。乳頭様甲状腺癌を発現した被験者は、当該事象により治験薬の投与を中止した。また別の被験者では、CTCAEグレード4の重篤な有害事象が4件（肺炎球菌性菌血症、急性呼吸窮迫症候群、心房細動、及び心筋虚血）発現したが、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断され、データカットオフ日までに回復した。

#### 15.2.4.2.5 死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。

### 15.2.4.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

血液生化学検査（肝機能検査及びクレアチニン）、血液学的検査（総好中球数）、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に重要な変動はみられなかった。

### 15.2.4.4 自殺念慮及び自殺行動

C-SSRSに基づく評価では、自殺念慮又は自殺行動のリスクがプラセボ群と比較してエレヌマブ70 mg群で高いとの結果は得られなかった。

### 15.2.4.5 抗エレヌマブ抗体

二重盲検投与期では、安全性解析対象集団のエレヌマブ70 mg群のうち当該投与期の抗体検査結果が得られた被験者の4.3%（12/283例）がベースライン時に抗エレヌマブ抗体陰性（又は未評価）、

かつエレヌマブ投与後の結果が陽性であった。このうち1例はエレヌマブに対する中和抗体がWeek 4で陽性であったが、以降の評価時点では陰性であった。

データカットオフ日までの全試験期間では、ベースライン時以降の抗体検査結果が得られた被験者の6.5%（34/521例）がベースライン時に抗エレヌマブ抗体陰性（又は未評価）、かつエレヌマブ投与後の結果が陽性であったが、このうち6例の最終評価時点の検査結果は陰性であった。また、ベースライン時以降の抗体検査結果が得られた被験者の0.4%（2/521例）で中和抗体が陽性であり、このうち1例は最終評価時点の検査結果のみ陽性であった。なお、ベースライン時の検査では、2例が抗エレヌマブ抗体陽性であった。

ベースライン時以降の検査で抗エレヌマブ抗体が陽性であった34例に発現した有害事象を評価した結果、エレヌマブ70 mg群に無作為割付けされた1例で免疫系障害のSOCに分類される有害事象（PT：過敏症）が発現した。本事象は盲検投与期に発現し、重症度がCTCAEグレード2、治験薬と関連なしと判断され、治験薬投与を継続したまま回復した。

### 15.2.5 薬物動態の結果

薬物動態解析対象集団は、薬物濃度解析用に計2050検体を採取した549例とした。

エレヌマブ70 mg群の被験者では、Week 12までには血清中エレヌマブ濃度が定常状態に達したと考えられ、Week 12の平均値（SD）は5580（2930）ng/mLであった。プラセボ群の被験者（Day 1、Week 4及び8はプラセボを投与、Week 12以降はエレヌマブ70 mgを投与）では、Week 24までには血清中エレヌマブ濃度が定常状態に達したと考えられ、Week 24の平均値（SD）は5020（2850）ng/mLであった。

各評価時点の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、いずれの投与群でも抗エレヌマブ抗体が陰性（中和抗体も陰性）であった被験者（プラセボ群35.0～5380 ng/mL、エレヌマブ70 mg群3080～6470 ng/mL、以下同順）と比較して陽性（中和抗体は陰性）であった被験者（0～1740 ng/mL、2930～4830 ng/mL）で低かった。中和抗体が陽性であったエレヌマブ70 mg群2例の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、各評価時点で0～294 ng/mLであり、中和抗体が陰性であった被験者と比較して低かった。

## 15.3 結論

- EM被験者にエレヌマブ70 mgを投与した結果、プラセボと比較して、二重盲検投与期（12週間）の最後の4週間におけるMMD（最小二乗平均値）のベースラインからの有意な減少、MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合の有意な増加、及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数（最小二乗平均値）のベースラインからの有意な減少が認められた。
- 二重盲検投与期の最後の4週間におけるMPFIDを指標に評価した日常生活領域への影響スコア、及び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は、いずれもプラセボ群と比較してエレヌマブ70 mg群で高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。
- 二重盲検投与期では、エレヌマブ70 mg群の4.3%（12/283例）の被験者がベースライン時に抗エレヌマブ抗体陰性（又は未評価）、かつエレヌマブ投与後の結果が陽性であった。このうち1例

はエレヌマブに対する中和抗体が陽性であった。データカットオフ日までの全試験期間では、6.5%（34/521例）の被験者がベースライン時に抗エレヌマブ抗体陰性（又は未評価）、かつエレヌマブ投与後の結果が陽性であった。また、2例は中和抗体が陽性であり、このうち1例は最終評価時点の検査結果のみ陽性であった。ただし、抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者数が少数であったため、抗エレヌマブ抗体の影響に関して意義のある解釈は困難であった。

- 二重盲検投与期に有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、いずれもプラセボ群及びエレヌマブ70 mg群の間で同程度であった。また、有害事象の重症度は投与群間で同様であった。死亡に至った有害事象は発現せず、臨床検査値（肝機能検査、クレアチニン及び総好中球数）、バイタルサイン、心電図、及びC-SSRSに基づく評価では重要な所見は認められなかった。
- 本試験（主要解析）で認められたエレヌマブの安全性プロファイルは、二重盲検投与期と非盲検投与期の間で同様であった。

## 15.4 補遺（20120297試験［最終解析］）

本項では、2015年7月20日（最初の被験者の組入れ日）～2017年3月20日（最後の被験者の試験終了日）の期間を対象とした最終解析の結果を示すこととし、主に非盲検投与期及び安全性追跡調査期の安全性の結果を要約した。非盲検投与期及び安全性追跡調査期では、有効性データは収集しなかった。

### 15.4.1 被験者の内訳

非盲検投与期では、538例に治験薬（エレヌマブ70 mg）を投与し、このうち486例（90.3%）が治験薬投与（Week 36の投与）を完了した。非盲検投与期の投与を中止した被験者は52例（9.7%）であり、中止理由は被験者の希望（28例）、有害事象（15例）、追跡不能（6例）、妊娠（2例）、及び不適格（1例）であった（Table 6-1　モジュール5.3.5.1-6.2）。

### 15.4.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

非盲検投与期解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性をそれぞれTable 6-3及びTable 14-2.3　モジュール5.3.5.1-6.2に示す。

### 15.4.3 安全性の結果

#### 15.4.3.1 曝露状況

非盲検投与期の治験薬曝露状況を表 139に示す。

28週間の非盲検投与期では、非盲検投与期解析対象集団の85.9%（462/538例）が治験実施計画書で規定されている7回のエレヌマブ70 mgの投与を受けた。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は185.3（36.6）日であった。

各来院時に治験薬を減量又は中断した被験者は2.0%未満であり、減量又は中断の主な理由は、有害事象及び不遵守であった（Table 14-5.3　モジュール5.3.5.1-6.2）。

表 139　非盲検投与期の治験薬曝露状況（非盲検投与期解析対象集団）（20120297試験［最終解析］）

| | AMG 334 70 mg (N = 538) |
|---|---|
| Total number of open-label doses received - n (%) | |
| 1 | 14 (2.6) |
| 2 | 11 (2.0) |
| 3 | 7 (1.3) |
| 4 | 7 (1.3) |
| 5 | 10 (1.9) |
| 6 | 27 (5.0) |
| 7 | 462 (85.9) |
| Duration of exposure to open-label treatment (days)[a] | |
| n | 538 |
| Mean | 185.3 |
| SD | 36.6 |
| Median | 196.0 |
| Q1, Q3 | 194.0, 197.0 |
| Min, Max | 1, 210 |

N = Number of subjects in the analysis set.
n = Number of subjects with non-missing values.
% = n/N * 100.
The open-label treatment phase (OLTP) set consists of all subjects receiving at least one dose of AMG 334 in the OLTP.
OLTP investigational product (IP) is dosed monthly from week 12 to the end of the OLTP.
a Duration of exposure to OLTP IP is calculated as (minimum [last OLTP dose date + 27, end of study (EOS) date] - first OLTP dose date + 1).

[redacted]

Source: Table 8-1

## 15.4.3.2 有害事象

有害事象名はMedDRA version 20.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 20.0で翻訳した。

### 15.4.3.2.1 有害事象の要約

非盲検投与期における有害事象の要約を表 140に示す。有害事象の発現頻度は、100患者・年あたりの被験者数で示す。

非盲検投与期に有害事象を発現した被験者の割合は62.6%（337/538例）、曝露期間で調整した有害事象の発現頻度は100患者・年あたり180.3例であった。重症度別の有害事象の発現頻度は、CTCAEグレード2以上は99.2例、グレード3以上は10.0例、グレード4以上は0.6例であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ4.3例及び3.7例であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 140　非盲検投与期における有害事象の要約（非盲検投与期解析対象集団）
（20120297試験［最終解析］）

| | AMG 334 70 mg<br>(N = 538)<br>n (%) / e [r] |
|---|---|
| All treatment-emergent adverse events | 337 (62.6) / 186.9 [180.3] |
| Grade ≥ 2 | 245 (45.5) / 247.0 [99.2] |
| Grade ≥ 3 | 34 (6.3) / 338.7 [10.0] |
| Grade ≥ 4 | 2 (0.4) / 352.0 [0.6] |
| Serious adverse events | 15 (2.8) / 347.9 [4.3] |
| Leading to discontinuation of investigational product | 13 (2.4) / 350.2 [3.7] |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) / 352.8 [0.0] |

N = Number of subjects in the analysis set.
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event.
% = n/N * 100.
e = Sum across all subjects, the total time at risk in the open-label treatment phase (OLTP) in years. Time at risk during the OLTP is the time from first dose of OLTP investigational product (IP) through to onset of first event in the OLTP or the min (end of study date, last IP dose + 84).
r = Exposure-adjusted subject rate per 100 subject years (n/e*100).
The OLTP set consists of all subjects receiving at least one dose of AMG 334 in the OLTP.
Grading categories determined using CTCAE version 4.03.

[redacted]

Source: Table 8-2

## 15.4.3.2.2 全有害事象

100患者・年あたり5例以上の頻度で認められた有害事象は、ウイルス性上気道感染（16.0例）、上気道感染（12.2例）、注射部位疼痛（9.0例）、及び片頭痛（8.2例）であった（Table 14-6.2.2　モジュール5.3.5.1-6.2）。

## 15.4.3.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象により治験薬投与を中止した被験者は、非盲検投与期では13例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、乳頭様甲状腺癌、高血圧（各2例）、動悸、視力低下、胃炎、悪心、注射部位蕁麻疹、過敏症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、不安、及びレイノー現象（各1例）であった。これらの事象のうち、2例に発現した乳頭様甲状腺癌及び視力低下は重篤な有害事象とされたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連ありと判断された事象は、動悸、胃炎、悪心、注射部位蕁麻疹、過敏症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及びレイノー現象（各1例）であった。

## 15.4.3.2.4 重篤な有害事象

非盲検投与期の重篤な有害事象の発現例数は15例であった。各事象の内訳は、乳頭様甲状腺癌（2例）、喉頭血腫、肺炎球菌性菌血症、急性呼吸窮迫症候群、心房細動、心筋虚血、子宮平滑筋腫、失神、蕁麻疹、子宮内膜症、鼻中隔手術、処置後感染、虹彩毛様体炎、下腹部痛、靭帯断裂、歯膿瘍、

処置後肺塞栓症、視力低下、うつ病、及び肺炎（各1例）であった。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

#### 15.4.3.2.5 死亡

非盲検投与期では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

### 15.4.3.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

血液生化学検査、血液学的検査、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に重要な変動はみられなかった。

### 15.4.3.4 自殺念慮及び自殺行動

非盲検投与期では、C-SSRSに基づく評価により3例（0.6%）で自殺念慮が認められ、1例で自殺企図のない自傷行為が報告された。自殺行動又は自殺既遂を行った被験者はいなかった。

### 15.4.3.5 抗エレヌマブ抗体

抗エレヌマブ抗体に関する解析では、安全性解析対象集団を対象とし、試験期間全体のデータを含めた。二重盲検投与期の治験薬投与前では、抗体検査結果が得られた551例のうち抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者は2例（プラセボ群1例、エレヌマブ70 mg群1例）であり、エレヌマブに対する中和抗体はいずれの被験者でも陰性であった。治験薬投与開始後の抗体検査結果が得られた548例のうち49例（8.9%）はベースライン時に抗エレヌマブ抗体陰性（又は未評価）、かつ治験薬投与後の結果が陽性であった。この49例うち21例の最終評価時点の検査結果は陰性であった。中和抗体は2例（0.4%）で陽性であった。抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者で抗体発現に関連する有害事象は認められなかった。

## 15.4.4 結論

- 有害事象、臨床検査値、及びバイタルサインを評価した結果、安全性に関する新たな及び予期せぬ懸念事項は認められなかった。
  - 安全性に関する最終解析結果では、有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、それぞれの種類、頻度、及び重症度は主要解析の結果と同様であった。死亡は認められなかった。
  - 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びC-SSRSに基づく評価では、いずれも重要な所見は認められなかった。
- 治験薬投与開始後の抗体検査結果では、548例のうち49例（8.9%）が抗エレヌマブ抗体陽性であり、2例（0.4%）は中和抗体陽性であった。抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者で抗体発現に関連する有害事象は認められなかった。

# 16. 20130255試験（最終解析）（参考資料）

標題：慢性片頭痛患者を対象にエレヌマブの長期にわたる安全性及び有効性を評価する非盲検第II相試験

## 16.1 試験デザイン及び計画の要約

### 16.1.1 治験責任医師及び治験実施施設

[redacted]他。北米及び欧州の64施設

### 16.1.2 公表文献

本申請時点でなし。

### 16.1.3 治験期間

2014年6月30日（最初の被験者の組入れ日）～2017年5月26日（最後の被験者の試験完了日）

### 16.1.4 開発相

第II相

### 16.1.5 目的

#### 16.1.5.1 主目的

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。

#### 16.1.5.2 副次目的

以下の項目を検討し、エレヌマブを長期投与したときの有効性を評価する。

- 平均月間片頭痛日数（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

#### 16.1.5.3 探索的目的

- 月間片頭痛発作回数のベースラインからの減少を測定することでエレヌマブの効果を評価する。
- 月間頭痛（片頭痛及び非片頭痛様頭痛）日数、中等度から重度の頭痛の月間日数、及び片頭痛の平均月間重症度についてベースラインからの減少を測定し、エレヌマブの効果を評価する。

- 片頭痛の関連症状（悪心、嘔吐、音恐怖症、羞明）の平均月間重症度についてベースラインからの変化を測定し、エレヌマブの効果を評価する。
- 片頭痛特異的QoL（MSQ version 2.1で評価）、片頭痛関連の日常生活への支障度（MIDASで評価）、並びに日常生活に対して痛みが与える影響及び片頭痛特異的影響（PROMISのPain Interference Scale short form及びsingle pain and migraine symptom interference questionsで評価）により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変化を測定することにより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変化を測定することによりエレヌマブの効果を評価する。
- エレヌマブの薬物動態を評価する。
- 血液検体を用いてバイオマーカーを探索的に検討する。

### 16.1.6 方法

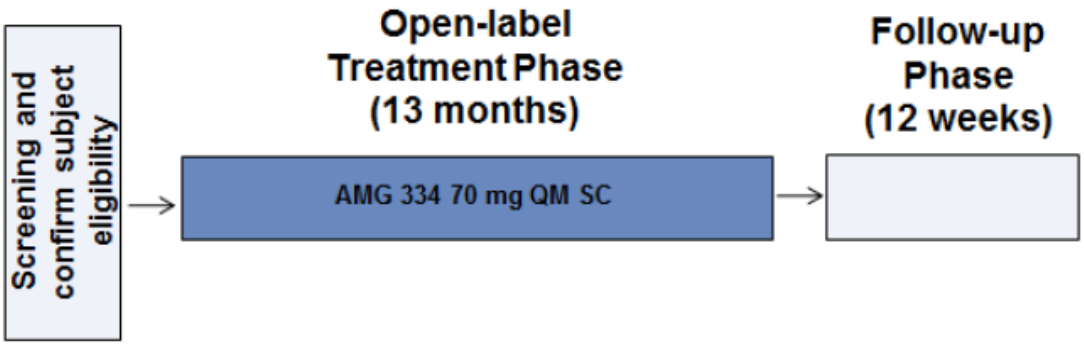
本試験は、CM患者を対象にエレヌマブの長期（非盲検投与期52週間）にわたる安全性及び有効性を評価した多施設共同、非盲検第II相試験である。先行試験である20120295試験のプラセボ対照二重盲検投与期（12週間）を完了し、本試験のすべての組み入れ基準に適合した被験者を、20120295試験のWeek 12の評価終了後14日以内に組み入れた。なお、20120295試験では被験者をプラセボ群、エレヌマブ70 mg群、又は140 mg群に無作為割付けし、12週間のプラセボ対照二重盲検投与期に各治験薬をQ4WでSC投与した。

本試験のエレヌマブの用法・用量は、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。治験実施計画書改訂時にWeek 28を完了していた被験者は、試験終了まで70 mg Q4Wの投与を継続した。一方、治験実施計画書改訂時に本試験に組み入れられてはいたがWeek 28を完了していなかった被験者は、次回投与時（Week 4、8、12、16、20、24、又は28）に70 mg Q4Wから140 mg Q4Wに増量した。その結果、エレヌマブを増量した被験者は、6カ月以上140 mg Q4Wの投与を受けることとなった。治験実施計画書改訂後に本試験に組み入れられた被験者は、試験を通じてエレヌマブ140 mg Q4Wの投与を受けた。140 mg Q4Wから70 mg Q4Wへの減量は許容しなかった。その結果、本試験では70 mg Q4Wのみの投与を受けた被験者、70 mg Q4Wで開始し、140 mg Q4Wに増量した被験者、及び140 mg Q4Wのみの投与を受けた被験者が混在することとなった。52週間の非盲検投与期終了後、12週間の安全性追跡調査期（治験薬最終投与の16週後に追跡調査を実施）を設定した。

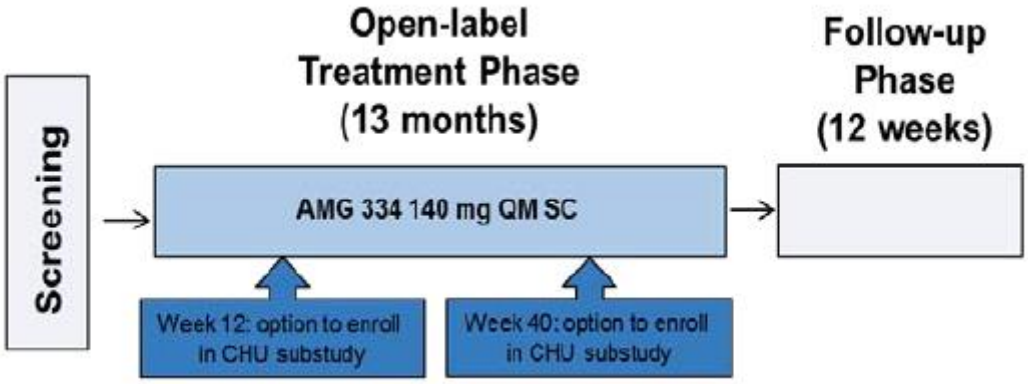
試験デザイン及び評価スケジュールをそれぞれ図 24及び表 141に示す。

図 24　試験デザイン及び投与の概要（20130255試験）

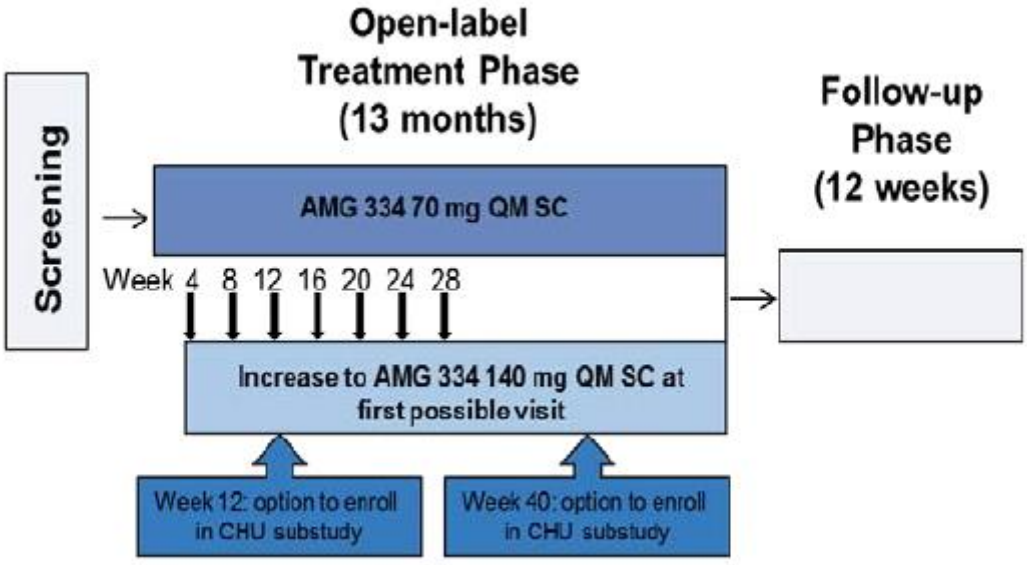
All subjects who have enrolled in the study prior to Protocol Amendment 2 and have had their Week 28 visit




All subjects who have enrolled in the study after Protocol Amendment 2




All subjects who have enrolled in the study after Protocol Amendment 2 and have not had their Week 28 visit




CHU = clinical home use; QM = Q4W; SC = subcutaneous
Source: Study Design and Treatment Schema in Section 16.1.1

表 141　評価スケジュール（20130255試験）

| | Screening | Day 1[a] | Wk 4 / M1 | Wk 8 / M2 | Wk 12 / M3 | Wk 16 / M4 | Wk 20 / M5 | Wk 24 / M6 | Wk 28 / M7 | Wk 32 / M8 | Wk 36 / M9 | Wk 40 / M10 | Wk 44 / M11 | Wk 48 / M12 | Wk 52 / M13 / ET | Wk 64/M16 (16 Wks/4M After Last Dose of IP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Physical Examination | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Weight | | | | | | | | | | | | | | | X | X |
| Vital Signs | X[b] | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| ECG | | | X | | X | | | X[c] | | | X[d] | | | | X | |
| Concomitant Medications Recording | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| IP Administration | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| SAE/AE Recording | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Enrollment | | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Calls to IVR/IWR System[e] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Subject Brings eDiary to Site | X | X | X | X | X | | | X | | | | X | | | X | |



Footnotes defined on last page of the table

表 141　評価スケジュール（20130255試験）（続き）

| | Screening | Day 1[a] | Wk 4 / M1 | Wk 8 / M2 | Wk 12 / M3 | Wk 16 / M4 | Wk 20 / M5 | Wk 24 / M6 | Wk 28 / M7 | Wk 32 / M8 | Wk 36 / M9 | Wk 40 / M10 | Wk 44 / M11 | Wk 48 / M12 | Wk 52 / M13 / ET | Wk 64/M16 (16 Wks/4M After Last Dose of IP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| UDS | Testing as needed throughout study based on investigator's clinical suspicion | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pregnancy Test-Urine | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Pregnancy Test-Serum | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Chemistry, Hematology | | | X | | X | | | X[c] | | | X[d] | | | | X | X |
| Urinalysis | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Biomarker Development | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| PK Sampling | | | | | | | | X | | | | | | | X | X |
| Anti-AMG 334 Antibodies | | | | | | | | X | | | | | | | X | X |
| COAs | | Daily[f] | | | | | Daily[f] | | | | Daily[f] | | | Daily[f] | | |
| Migraine Symptom Interference Items | | Daily[f] | | | | | Daily[f] | | | | Daily[f] | | | Daily[f] | | |
| PROMIS | | Weekly[f] | | | | | Weekly[f] | | | | Weekly[f] | | | Weekly[f] | | |
| MSQ | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| MIDAS | | | | | X | | | X | | | X | | | | X | |
| Novel PRO Substudy: The Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) | | Daily[f] | | | | | Daily[f] | | | | Daily[f] | | | Daily[f] | | |
| C-SSRS | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |



Footnotes defined on last page of the table

表 141　評価スケジュール（20130255試験）（続き）

| | Screening[g] | Day 1[h] | Day 28 visit[i] | Day 29 Telephone visit | Day 56 visit[j] | Day 57 Telephone visit | Day 85 visit[k]/ ET[l] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Informed Consent | X | | | | | | |
| Randomization to PFS or AI/pen IP self-administration arm | | X | | | | | |
| PFS or AI/pen Instruction[m] | X | X | | | | | |
| Physical Examination | | X | | | | | |
| Self-administration IP on-site | | X | | | | | |
| Self-administration IP at non-clinic setting | | | | X | | X | |
| Study coordinator IP dispense | | | X | | X | | |
| Study coordinator IP reconcile | | X | | | X | | X |
| Inquiry re: administration of IP | | | | X | | X | |
| Review for ADEs | | X | X | X | X | X | X |
| Review for AEs/SAEs | | | | X | | X | |
| Product Complaints Recording (if applicable) | | X | X | X | X | X | X |

Page 3 of 3

[a] Day 1 visit should occur once a subject has completed all 12-week procedures of the parent study and within 14 days of the 12-week visit of the parent study.
[b] BP should be measured as part of the screening criteria to determine eligibility (no later than at day 1 as long as BP is taken before subject is enrolled via IVR). Note: BP taken at week 12 of the parent study (AMG 334 20120295) should not be used as screening BP.
[c] Only for subjects who increased IP to 140 mg at week 12, 16, or 20
[d] Only for subjects who increased IP to 140 mg at week 24 or 28
[e] Additional steps during IVR/IWR call to accommodate IP dose increase from 70 mg to 140 mg (between week 4 and week 28).
[f] Collection will start at the end of the applicable scheduled visit and finish at the beginning of the applicable scheduled visit.
[g] Screening must occur 4 weeks prior to the planned start of the CHU substudy (week 8 or week 36 of the 20130255 study). IVR System will be adjusted to accommodate CHU screening and randomization information as required.
[h] Day 1 of the CHU is equivalent to either week 12 or week 40 of the 20130255 study.
[i] Day 28 of the CHU is equivalent to either week 16 or week 44 of the 20130255 study.
[j] Day 56 of the CHU is equivalent to either week 20 or week 48 of the 20130255 study.
[k] Day 85 of the CHU is equivalent to either week 24 or week 52 of the 20130255 study; subject will receive AMG 334 140mg SC administered by site staff using vial formulation and will continue scheduled procedures and assessments as per 20130255 study.
[l] ET: If a subject early terminates the CHU substudy, he/she may receive administration of AMG 334 140 mg SC at site as per 20130255 protocol and will continue 20130255 scheduled procedures and assessments as per 20130255 protocol.
[m] Study coordinator will review PFS or AI/pen training materials (Reference Guide and Instructions for Use) with subject.
Source: Table 1 in Section 16.1.1

### 16.1.7 予定症例数

最大651例を組み入れる計画とした。

### 16.1.8 診断及び主な適格性基準

20120295試験のプラセボ対照二重盲検投与期に治験薬の投与を中止することなくWeek 12の評価を完了した被験者で、かつ治験責任医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象を発現していない者。

### 16.1.9 治験薬、用法・用量、製造ロット番号

治験薬（エレヌマブ70 mg、140 mg）をQ4WでSC投与した。5 mLの透明なガラスバイアルに充てんされたエレヌマブ70 mg/mL製剤を用いた。

治験薬の製造ロット番号は以下のとおりである。

エレヌマブ70 mg/mL : [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

### 16.1.10 投与期間

52週間の非盲検投与期にエレヌマブをQ4WでSC投与した（最終投与はWeek 48）。非盲検投与期終了後、12週間の安全性追跡調査期を設定した。

### 16.1.11 治験の評価項目

#### 16.1.11.1 主要評価項目

有害事象を発現した被験者の割合

#### 16.1.11.2 副次評価項目

各評価時点において以下の項目を評価した。

- 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

#### 16.1.11.3 探索的評価項目

有効性：以下の項目についてベースラインからの変化を評価した。

- 各評価時点における月間片頭痛発作回数
- 各評価時点における月間頭痛（片頭痛及び非片頭痛様頭痛）日数
- 各評価時点における中等度から重度の頭痛（片頭痛及び非片頭痛様頭痛）の月間日数
- 各評価時点における片頭痛の平均月間重症度

- 各評価時点における片頭痛の関連症状（悪心、嘔吐、音恐怖症、羞明）の平均月間重症度
- 各評価時点においてMSQ version 2.1で評価した片頭痛特異的QoL
- 各評価時点においてMIDASで評価した片頭痛関連の日常生活への支障度
- 各評価時点においてPROMISのPain Interference Scale short formで評価した日常生活に対して痛みが与える影響、及びsingle pain migraine symptom interference questionsで評価した片頭痛特異的影響
- MPFIDを指標に評価した身体障害領域スコアの経時的変化
- MPFIDを指標に評価した日常生活領域への影響スコアの経時的変化

薬物動態：

- 血清中エレヌマブ濃度

## 16.1.12 統計手法

本試験の最終解析は、非盲検投与期及び安全性追跡調査期を対象として試験終了時に行った。解析対象は、本試験に組み入れられ、エレヌマブを1回以上投与されたすべての被験者とした（FAS及び安全性解析対象集団）。有効性解析対象集団は、FASのうち本試験でMMDのベースラインからの変化を1回以上評価された被験者とした。薬物動態解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち治験薬投与開始後に評価可能な血清中エレヌマブ濃度が1回以上、得られた被験者とした。

安全性評価項目のベースライン値は、本試験の投与開始前の直近に評価され、欠測ではない値（20120295試験中の測定値も可）を用いた。副次評価項目及び探索的評価項目の有効性評価項目のベースライン値は、20120295試験のベースライン値を用いた。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性については、20120295試験のベースライン値を用いた。

エレヌマブ用量別の被験者集団の記述統計量を評価時点ごとに表示した。連続変数については、観測数、平均値、中央値、SD、SE、第1四分位数、第3四分位数、最小値、最大値、及び平均値の両側95%CI（臨床検査値及びバイタルサインを除く）で要約した。カテゴリカル変数及び順序カテゴリ変数については、観測数、割合、及び被験者の割合の両側95%CI（安全性評価項目を除く）をカテゴリごとに算出した。

正式な統計学的検定は行わなかった。各評価項目は、表 142に定義を示すエレヌマブ用量別の被験者集団ごとに評価した。なお、有害事象の重症度はCTCAE 4.03版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 20.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 20.0で翻訳した。

表 142　各評価項目の集団の定義（20130255試験）

| | エレヌマブ | | |
|---|---|---|---|
| 評価項目 | 70 mg | 140 mg | 70/140 mg[a] |
| 被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性 | 本試験のエレヌマブ初回投与時の用量別（70 mg又は140 mg）に解析結果を要約した。 | | 該当なし。 |
| 有効性 | 20120295試験で無作為割付けされた投与群、及び本試験のエレヌマブ初回投与時の用量別に解析結果を要約した[b]。 | | 該当なし。 |
| 有害事象 | 曝露期間で調整した有害事象の発現頻度は、当該事象発現時に投与されていたエレヌマブの用量別（70 mg又は140 mg）に要約した。 | | 該当なし。 |
| エレヌマブの曝露状況 | 実際の投与状況に基づいて解析した（エレヌマブ70 mg投与）。 | 実際の投与状況に基づいて解析した（エレヌマブ140 mg投与）。 | 該当なし。 |
| 抗エレヌマブ抗体、臨床検査値、バイタルサイン、C-SSRS、心電図 | エレヌマブの総投与期間の80%以上で70 mgの用量が投与されたすべての被験者。 | エレヌマブの総投与期間の80%以上で140 mgの用量が投与されたすべての被験者。 | エレヌマブを70 mg及び140 mgの両用量が投与され、各用量の投与期間がいずれも総投与期間の80%に満たないすべての被験者。 |

C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale

[a] エレヌマブを70 mg Q4Wで開始し、140 mg Q4Wに増量した被験者。

[b] 事後解析では、本試験の最終投与時の用量別にWeek 40及び52の有効性についても解析した。

## 16.2　結果の要約

### 16.2.1　被験者の内訳

本試験に組み入れられた609例をFASとした。エレヌマブの初回用量別の内訳は、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用量別の内訳は、70 mgのみ350例、140 mgのみ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199例であった。609例のうち139例（22.8%）が治験薬の投与を中止し、中止例の初回用量別の内訳は70 mgが121例（22.0%）、140 mgが18例（30.0%）であった。被験者全体の主な中止理由は、被験者の希望（64例、10.5%）及び効果不十分（39例、6.4%）であった（Table 9-1　モジュール5.3.5.2-1）。

### 16.2.2　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

本試験に組み入れられた609例について、20120295試験のベースライン時の人口統計学的特性を表143に示す。主な人口統計学的特性は以下のとおりであった。

性別：男性16.4%（100/609例）、女性83.6%（509/609例）

年齢：平均値42.5歳（範囲18～66歳）

人種：白人94.3%（574/609例）、黒人又はアフリカ系米国人4.1%（25/609例）、アジア人1.1%（7/609例）、その他0.5%（3/609例）

民族：ヒスパニック系又はラテン系4.1%（25/609例）、ヒスパニック系又はラテン系以外95.9%（584/609例）

表 143　人口統計学的特性（FAS）（20130255試験）

| | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|
| | 70 mg[a] (N = 549) | 140 mg[a] (N = 60) | All (N = 609) |
| Sex - n (%) | | | |
| Male | 89 (16.2) | 11 (18.3) | 100 (16.4) |
| Female | 460 (83.8) | 49 (81.7) | 509 (83.6) |
| Region - n (%) | | | |
| North America | 241 (43.9) | 45 (75.0) | 286 (47.0) |
| Other | 308 (56.1) | 15 (25.0) | 323 (53.0) |
| Ethnicity - n (%) | | | |
| Hispanic or Latino | 22 (4.0) | 3 (5.0) | 25 (4.1) |
| Not Hispanic or Latino | 527 (96.0) | 57 (95.0) | 584 (95.9) |
| Race - n (%) | | | |
| American Indian or Alaska Native | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Asian | 5 (0.9) | 2 (3.3) | 7 (1.1) |
| Black or African American | 23 (4.2) | 2 (3.3) | 25 (4.1) |
| Multiple | 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 | 520 (94.7) | 54 (90.0) | 574 (94.3) |
| Other | 1 (0.2) | 2 (3.3) | 3 (0.5) |
| Age (years) | | | |
| Mean | 42.8 | 39.7 | 42.5 |
| SD | 11.1 | 11.9 | 11.3 |
| Median | 44.0 | 41.5 | 44.0 |
| Q1, Q3 | 35.0, 51.0 | 28.5, 49.5 | 34.0, 51.0 |
| Min, max | 18, 66 | 18, 60 | 18, 66 |
| Age group - n (%) | | | |
| 18 - 64 years | 548 (99.8) | 60 (100.0) | 608 (99.8) |
| 65 - 74 years | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| Body mass index (kg/m$^2$) | | | |
| Mean | 26.22 | 25.71 | 26.17 |
| SD | 5.21 | 5.64 | 5.25 |
| Median | 25.26 | 26.12 | 25.38 |
| Q1, Q3 | 22.23, 29.29 | 21.40, 28.32 | 22.10, 29.07 |
| Min, max | 15.8, 40.0 | 15.6, 39.9 | 15.6, 40.0 |

% = n / N x 100; Max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with non-missing values
[a] Dose level is based on first dose received by the subject.
Source: Table 9-3

本試験に組み入れられた609例について、20120295試験のベースライン時の疾患特性を表 144に示す。主なベースライン時の疾患特性は以下のとおりであった。

片頭痛の罹患期間（前兆の有無は問わない）、平均値（SD）：21.80（12.37）年

前兆を伴う片頭痛（経験あり）：255例（41.9%）

前兆を伴わない片頭痛（経験あり）：529例（86.9%）

MMD、平均値（SD）：18.11（4.53）日

表 144　ベースライン時の疾患特性（FAS）（20130255試験）

| | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|
| | 70 mg[a] (N = 549) | 140 mg[a] (N = 60) | All (N = 609) |
| Targeted neurological disease diagnosis - n (%) | | | |
| Migraine with aura[b] | 232 (42.3) | 23 (38.3) | 255 (41.9) |
| Migraine without aura[b] | 478 (87.1) | 51 (85.0) | 529 (86.9) |
| Menstrual migraine | 95 (17.3) | 7 (11.7) | 102 (16.7) |
| Depression | 99 (18.0) | 10 (16.7) | 109 (17.9) |
| Anxiety | 61 (11.1) | 13 (21.7) | 74 (12.2) |
| Vertigo | 37 (6.7) | 3 (5.0) | 40 (6.6) |
| Prior migraine prophylactic medication - n (%) | | | |
| Yes | 415 (75.6) | 39 (65.0) | 454 (74.5) |
| No | 134 (24.4) | 21 (35.0) | 155 (25.5) |
| Prior migraine prophylactic treatment failure - n (%) | | | |
| Yes | 385 (70.1) | 34 (56.7) | 419 (68.8) |
| No | 164 (29.9) | 26 (43.3) | 190 (31.2) |
| Prior treatment with migraine prophylactic medication - n (%) | | | |
| Previously never failed prophylactic treatment | 164 (29.9) | 26 (43.3) | 190 (31.2) |
| Failed ≥ 1 prior prophylactic medication class | 385 (70.1) | 34 (56.7) | 419 (68.8) |
| Failed ≥ 2 prior prophylactic medication classes | 282 (51.4) | 26 (43.3) | 308 (50.6) |
| Disease duration of migraine with or without aura (years) | | | |
| Mean | 22.18 | 18.31 | 21.80 |
| SD | 12.36 | 11.99 | 12.37 |
| Median | 21.00 | 15.00 | 20.00 |
| Q1, Q3 | 12.00, 32.00 | 10.00, 28.00 | 11.40, 31.80 |
| Min, max | 0.0, 55.0 | 0.1, 45.0 | 0.0, 55.0 |

% = n / N x 100; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with non missing values; SAP = Statistical Analysis Plan

[a] Dose level is based on first dose received by the subject.

[b] Individual subjects could fall into either migraine category or both (with aura and without aura).

Previously never failed prophylactic treatment included naïve patients and patients who had prior use of prophylactic medication, but did not fail due to "lack of efficacy" or "adverse reaction". A subject was considered to have had a treatment failure if the site checked "lack of efficacy" or "adverse reaction" as the reason for ending medication.

Baseline characteristics were summarized using parent study baseline (SAP Section 10.4 [Section 16.1.9 of this report]).

Source: Table 9-4

## 16.2.3　有効性の結果

有効性評価項目の要約を表 145に示す。なお本項では、事後解析を除き被験者全体の結果について以下の本文中で言及した。有効性評価項目のベースライン値は、20120295試験のベースライン値を用いた。

20120295試験のベースラインでは、MMDの平均値（SD）は18.11（4.53）日であった。MMDのベースラインからの変化（平均値［95%CI］）は、Week 24では-8.36（-8.92, -7.80）日、Week 52では-9.29（-9.96, -8.62）日であった。

MMDが20120295試験のベースラインから50%以上減少した被験者の割合（95%CI）は、Week 24では53.6（49.2, 58.0）%、Week 52では59.0（54.0, 63.8）%であった。

20120295試験のベースラインでは、片頭痛急性期治療薬の月間使用日数の平均値（SD）は9.53（7.26）日であった。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（平均値［95%CI］）は、Week 24では-4.39（-4.84, -3.95）日、Week 52では-4.97（-5.51, -4.44）日であった。

20120295試験のベースラインでは、月間頭痛時間の平均値（SD）は226.84（125.54）時間であった。月間頭痛時間のベースラインからの変化（平均値［95%CI］）は、Week 24では-100.41（-110.47, -90.35）時間、Week 52では-107.44（-118.85, -96.02）時間であった。

また本試験では、52週間の非盲検投与期を完了した被験者を対象として、Week 52の評価時点で6カ月以上投与を続けていた用量別（エレヌマブ70 mg［266例］、140 mg［203例］）に事後解析を行った。事後解析の結果、Week 52に評価したMMDのベースラインからの変化（平均値［95%CI］）は、エレヌマブ70 mgでは-8.49（-9.35, -7.63）日、140 mgでは-10.48（-11.52, -9.43）日であった。本試験は、エレヌマブの用量間の有効性を統計学的に比較することを意図したデザインではないが、エレヌマブ70 mgと比較して140 mgでMMDがより減少した。また、Week 52のMMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合についても、エレヌマブ70 mg（53.3%）と比較して140 mg（67.3%）で高かった（Table 10-5　モジュール5.3.5.2-1）。

表 145　有効性評価項目の要約（有効性解析対象集団）（20130255試験）

| Dose received in Study 20120295 | Placebo | | AMG 334 70 mg | | AMG 334 140 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| First dose received in Study 20130255 | 70 mg (N = 226) | 140 mg (N = 28) | 70 mg (N = 158) | 140 mg (N = 17) | 70 mg (N = 161) | 140 mg (N = 15) | Total (N = 605) |
| Monthly migraine days | | | | | | | |
| Change from Study 20120295 baseline | | | | | | | |
| Week 24 (month 6) | | | | | | | |
| n | 184 | 23 | 122 | 11 | 128 | 13 | 481 |
| Mean | -7.71 | -8.42 | -8.61 | -10.79 | -8.73 | -9.45 | -8.36 |
| 95% CI (mean) | (-8.64, -6.78) | (-11.00, -5.85) | (-9.67, -7.54) | (-13.33, -8.25) | (-9.89, -7.56) | (-13.18, -5.72) | (-8.92, -7.80) |
| Week 52 (month 13) | | | | | | | |
| n | 149 | 14 | 94 | 10 | 105 | 11 | 383 |
| Mean | -8.40 | -9.42 | -9.58 | -11.99 | -9.98 | -9.66 | -9.29 |
| 95% CI (mean) | (-9.51, -7.30) | (-12.85, -5.98) | (-10.97, -8.19) | (-16.26, -7.72) | (-11.19, -8.77) | (-14.81, -4.50) | (-9.96, -8.62) |
| Responder rate - ≥ 50% reduction in monthly migraine days from baseline | | | | | | | |
| Week 24 (month 6) | | | | | | | |
| N1 | 184 | 23 | 122 | 11 | 128 | 13 | 481 |
| Responder – n (%) | 91 (49.5) | 10 (43.5) | 72 (59.0) | 8 (72.7) | 70 (54.7) | 7 (53.8) | 258 (53.6) |
| 95% CI | (42.3, 56.6) | (25.6, 63.2) | (50.1, 67.3) | (43.4, 90.3) | (46.1, 63.0) | (29.1, 76.8) | (49.2, 58.0) |
| Week 52 (month 13) | | | | | | | |
| N1 | 149 | 14 | 94 | 10 | 105 | 11 | 383 |
| Responder – n (%) | 81 (54.4) | 9 (64.3) | 57 (60.6) | 7 (70.0) | 66 (62.9) | 6 (54.5) | 226 (59.0) |
| 95% CI | (46.4, 62.2) | (38.8, 83.7) | (50.5, 69.9) | (39.7, 89.2) | (53.3, 71.5) | (28.0, 78.7) | (54.0, 63.8) |
| Monthly acute migraine-specific medication treatment days | | | | | | | |
| Change from Study 20120295 baseline | | | | | | | |
| Week 24 (month 6) | | | | | | | |
| n | 184 | 23 | 122 | 11 | 128 | 13 | 481 |
| Mean | -4.28 | -2.49 | -3.92 | -4.82 | -5.42 | -3.33 | -4.39 |
| 95% CI (mean) | (-4.98, -3.58) | (-4.06, -0.91) | (-4.84, -3.00) | (-7.64, -2.01) | (-6.33, -4.51) | (-6.42, -0.24) | (-4.84, -3.95) |
| Week 52 (month 13) | | | | | | | |
| n | 149 | 14 | 94 | 10 | 105 | 11 | 383 |
| Mean | -4.78 | -2.91 | -4.70 | -4.76 | -5.97 | -3.24 | -4.97 |
| 95% CI (mean) | (-5.68, -3.88) | (-5.31, -0.51) | (-5.73, -3.68) | (-7.68, -1.85) | (-7.02, -4.92) | (-6.91, 0.43) | (-5.51, -4.44) |

表 145　有効性評価項目の要約（有効性解析対象集団）（20130255試験）（続き）

| Dose received in Study 20120295 | Placebo | | AMG 334 70 mg | | AMG 334 140 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| First dose received in Study 20130255 | 70 mg (N = 226) | 140 mg (N = 28) | 70 mg (N = 158) | 140 mg (N = 17) | 70 mg (N = 161) | 140 mg (N = 15) | Total (N = 605) |
| Cumulative monthly headache hours | | | | | | | |
| Change from Study 20120295 baseline | | | | | | | |
| Week 24 (month 6) | | | | | | | |
| n | 184 | 23 | 122 | 11 | 128 | 13 | 481 |
| Mean | -96.65 | -108.20 | -90.98 | -141.67 | -109.95 | -99.29 | -100.41 |
| 95% CI (mean) | (-113.11, -80.20) | (-167.84, -48.57) | (-109.48, -72.48) | (-201.75, -81.60) | (-130.39, -89.52) | (-165.29, -33.28) | (-110.47, -90.35) |
| Week 52 (month 13) | | | | | | | |
| n | 149 | 14 | 94 | 10 | 105 | 11 | 383 |
| Mean | -104.85 | -106.17 | -94.50 | -165.18 | -116.98 | -110.98 | -107.44 |
| 95% CI (mean) | (-123.71, -85.99) | (-194.37, -17.97) | (-115.65, -73.35) | (-281.08, -49.28) | (-137.67, -96.29) | (-191.23, -30.73) | (-118.85, -96.02) |

% = n / N1 x 100; N = number of subjects in the analysis set; N1 = number of subjects with percentage reduction calculated at corresponding visit; n = number of subjects with observed data / number of responders at corresponding visit

Source: Table 10-1; Table 10-2; Table 10-3; Table 10-4

## 16.2.4 安全性の結果

### 16.2.4.1 曝露状況

治験薬の投与回数及び曝露期間の要約をそれぞれ表 146及び表 147に示す。

本試験でエレヌマブ70 mgを投与された被験者は549例、140 mgを投与された被験者は259例であった。被験者全体のエレヌマブ曝露期間の平均値（SD）は316.1（98.1）日であり、用量別の内訳は70 mgが241.6（129.4）日、140 mgが231.0（98.7）日であった。

表 146　治験薬の投与回数の要約（安全性解析対象集団）（20130255試験）

| | AMG 334 |
|---|---|
| | Total (N = 609) |
| Total number of investigational product doses received - n (%) | |
| 1 | 7 (1.1) |
| 2 | 20 (3.3) |
| 3 | 23 (3.8) |
| 4 | 10 (1.6) |
| 5 | 19 (3.1) |
| 6 | 15 (2.5) |
| 7 | 5 (0.8) |
| 8 | 10 (1.6) |
| 9 | 11 (1.8) |
| 10 | 6 (1.0) |
| 11 | 12 (2.0) |
| 12 | 22 (3.6) |
| 13 | 449 (73.7) |

% = n / N x 100; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with non-missing values

Source: Table 12-1

表 147　治験薬の曝露期間の要約（安全性解析対象集団）（20130255試験）

| | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|
| | 70 mg (N = 549) | 140 mg (N = 259) | Total (N = 609) |
| Duration of exposure to investigational product (days) | | | |
| n | 549 | 259 | 609 |
| Mean | 241.6 | 231.0 | 316.1 |
| SD | 129.4 | 98.7 | 98.1 |
| Median | 301.0 | 225.0 | 363.0 |
| Q1, Q3 | 112.0, 364.0 | 169.0, 309.0 | 358.0, 365.0 |
| Min, max | 26, 385 | 28, 379 | 28, 385 |

% = n / N x 100; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with non-missing values

Duration of exposure was summarized based on the actual dose level subject received in that period. Some subjects switched dose from 70 mg to 140 mg during the study; therefore, the 70 mg and 140 mg columns do not add up to 609 (subjects).

Source: Table 12-2

### 16.2.4.2 有害事象

本試験では、被験者を無作為割付けせず、エレヌマブ70 mg又は140 mgを非盲検下で投与した。また、試験中に治験薬の投与量を変更したため、一部の被験者では2用量（70 mg及び140 mg）のエレヌマブが投与された。したがって、安全性データに関する用量間の比較は行わなかった。また、

エレヌマブの投与量が70 mgのみ、140 mgのみ、及び70 mgから140 mgに増量した被験者数には差がみられた。曝露期間で調整した有害事象の発現頻度は、当該事象発現時に投与されていたエレヌマブの用量別（エレヌマブ70 mg、140 mg）に要約した。

### 16.2.4.2.1 有害事象の要約

本試験で発現した有害事象の要約を表 148に示す。なお、有害事象の発現頻度は曝露期間で調整した100患者・年あたりの被験者数で示す。

被験者全体の有害事象の発現頻度は126.3例であり、エレヌマブ70 mgでは132.0例、140 mgでは148.5例であった。大部分の有害事象の重症度はCTCAEグレード1又は2であった。CTCAEグレード3以上の有害事象の発現頻度は、エレヌマブ70 mgでは6.6例、140 mgでは3.7例であった。CTCAEグレード4以上の有害事象及び死亡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及び重篤な有害事象の発現頻度は、被験者全体でそれぞれ2.5例及び3.8例であった。

表 148　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（20130255試験）

| | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|
| | 70 mg (N = 549) n (%) / e [r] | 140 mg (N = 259) n (%) / e [r] | Total (N = 609) n (%) / e [r] |
| All subjects reporting treatment-emergent adverse events | 311 (56.6) / 235.6 [132.0] | 157 (60.6) / 105.7 [148.5] | 398 (65.4) / 315.2 [126.3] |
| Grade ≥ 2 | 226 (41.2) / 296.4 [76.2] | 109 (42.1) / 145.4 [75.0] | 302 (49.6) / 414.7 [72.8] |
| Grade ≥ 3 | 28 (5.1) / 424.3 [6.6] | 8 (3.1) / 213.6 [3.7] | 34 (5.6) / 633.0 [5.4] |
| Grade ≥ 4 | 0 (0.0) / 436.2 [0.0] | 0 (0.0) / 217.8 [0.0] | 0 (0.0) / 653.9 [0.0] |
| Common treatment-emergent adverse events (≥ 5 per 100 subjects-years) | | | |
| ウイルス性上気道感染 | 68 (12.4) / 398.1 [17.1] | 35 (13.5) / 196.6 [17.8] | 96 (15.8) / 586.0 [16.4] |
| 上気道感染 | 33 (6.0) / 421.6 [7.8] | 13 (5.0) / 209.8 [6.2] | 45 (7.4) / 624.5 [7.2] |
| 副鼻腔炎 | 31 (5.6) / 415.0 [7.5] | 14 (5.4) / 209.7 [6.7] | 44 (7.2) / 620.4 [7.1] |
| Treatment-emergent adverse events leading to withdrawal of AMG 334 (> 1 subject) | 9 (1.6) / 433.4 [2.1] | 7 (2.7) / 215.2 [3.3] | 16 (2.6) / 648.5 [2.5] |
| 片頭痛 | 1 (0.2) / 435.8 [0.2] | 3 (1.2) / 216.8 [1.4] | 4 (0.7) / 652.6 [0.6] |
| Serious adverse events (> 1 subject) | 14 (2.6) / 429.7 [3.3] | 10 (3.9) / 212.5 [4.7] | 24 (3.9) / 640.0 [3.8] |
| 片頭痛 | 2 (0.4) / 435.3 [0.5] | 2 (0.8) / 217.7 [0.9] | 4 (0.7) / 652.4 [0.6] |
| 椎間板突出 | 3 (0.5) / 435.2 [0.7] | 0 (0.0) / 217.8 [0.0] | 3 (0.5) / 652.2 [0.5] |
| うつ病 | 2 (0.4) / 434.8 [0.5] | 0 (0.0) / 217.8 [0.0] | 2 (0.3) / 652.6 [0.3] |
| Fatal adverse events | 0 (0.0) / 436.2 [0.0] | 0 (0.0) / 217.8 [0.0] | 0 (0.0) / 653.9 [0.0] |

% = n / N x 100; N = number of subjects exposed to the given dose level; n = number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event in that class

e = sum across all subjects, the total time at risk in the study in years.　Time at risk during the study is the time from first dose of investigational product through to onset of first event or the minimum (end-of-study date, last investigational product dose + 112).

r = exposure-adjusted subject rate per 100 subject-years (n / e x 100)

Adverse events are presented at the dose level at which the event occurred; thus, subjects who received investigational product at more than 1 dose level during the study were counted in both dose levels of AMG 334.　Therefore, the all AMG 334 column may not be the sum of the subjects included in each of the individual dose levels.

Grading categories determined using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03.

Coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 20.0

Source: Table 12-3; Table 12-4; Table 12-6; Table 12-7

#### 16.2.4.2.2 全有害事象

被験者全体で100患者・年あたり5例以上の頻度で認められた有害事象は、ウイルス性上気道感染（16.4例）、上気道感染（7.2例）、及び副鼻腔炎（7.1例）であった（Table 14-6.4.1　モジュール5.3.5.2-1）。

#### 16.2.4.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の100患者・年あたりの発現頻度は、エレヌマブ70 mgでは2.1例、140 mgでは3.3例であった。被験者全体の発現例数が2例以上であった事象は片頭痛（4例）であり、その他の事象はいずれも1例で認められた。

#### 16.2.4.2.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象の100患者・年あたりの発現頻度は、エレヌマブ70 mgでは3.3例、140 mgでは4.7例であった。被験者全体の発現例数が2例以上であった事象は、片頭痛（4例）、椎間板突出（3例）、及びうつ病（2例）であった。

#### 16.2.4.2.5 死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。

### 16.2.4.3 臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

血液生化学検査（肝機能検査、クレアチニン）、血液学的検査（総好中球数）、心電図、及びバイタルサインでは、いずれの用量別の被験者集団でも試験期間を通じて臨床的に重要な変動はみられなかった。

### 16.2.4.4 自殺念慮及び自殺行動

C-SSRSに基づく評価では、重要な所見は認められなかった。

### 16.2.4.5 抗エレヌマブ抗体

本試験のエレヌマブ投与開始前の抗体検査結果は553例で得られ、そのうち12例（2.2%）で抗エレヌマブ抗体が陽性であった（中和抗体はいずれも陰性）。これらの抗体はすべて先行試験である20120295試験中に発現した。

本試験のエレヌマブ投与開始以降に結果が得られた被験者の5.8%（34/587例）は、本試験の投与開始前に抗エレヌマブ抗体陰性（又は未評価）、かつ投与後の結果が陽性であった（エレヌマブ70 mgでは7.7%［26/339例］、140 mgでは3.0%［3/99例］、70/140 mgでは3.4%［5/149例］）。本試験のエレヌマブ投与開始以降、中和抗体は3例（0.5%、いずれもエレヌマブの総投与期間の80%以上で70 mgが投与された被験者）で検出された。

20120295試験及び本試験を通して、被験者の7.7%（48/625例）で抗エレヌマブ抗体が、0.5%（3/625例）で中和抗体が検出された。抗エレヌマブ抗体陽性であった48例のうち、23例は最終評価時点の結果が陰性であった（最終データベースロックまでに22例、ロック後に1例）。中和抗体が陽性であった3例のうち、2例は最終評価時点の結果が陰性であった。なお、20120295試験又は本試験のエレヌマブ投与開始前に抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者は認められなかった。

本試験のいずれかの時点で抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者では、免疫系障害のSOCに分類される有害事象は認められなかった。

## 16.2.5 薬物動態の結果

薬物動態解析対象集団は、薬物濃度解析用に計1556の血液検体を採取した587例とした。ただし、このうち693検体（44.5%）は、検体採取時間違反等により要約統計量の解析対象から除外した。

Week 24及び52の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、エレヌマブ70 mgに対して140 mgではほぼ投与量に比例して上昇した（2.2～2.7倍）。

エレヌマブ投与開始以降に抗体検査結果が得られた587例のうち46例（7.8%）は薬物濃度の結果が得られ、かつ抗エレヌマブ抗体が陽性であった。抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、陰性であった被験者の42%～83%であった。抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者の血清中エレヌマブ濃度はやや低かったが、抗体陰性であった被験者で得られた濃度の範囲内であった。

## 16.3 結論

- CM被験者を対象とした本試験では、被験者全体でWeek 52までの長期にわたる持続的な有効性が認められた。20120295試験のベースラインと比較してWeek 52のMMDは9.29日減少し、片頭痛急性期治療薬の月間使用日数は4.97日減少した。また、MMDが20120295試験のベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、Week 52では59.0%であった。
- CM被験者に対してエレヌマブ140 mgを投与したときの長期にわたる有効性は、70 mgを投与したときよりも高いことが示唆された。
- 本試験で認められた有害事象は、エレヌマブの既知の安全性プロファイルから予想されるものと差はなかった。投与量に関連する安全性の懸念は認められなかった。
- 死亡した被験者はいなかった。また、臨床検査値（肝機能検査、クレアチニン、総好中球数）、バイタルサイン、心電図、及びC-SSRSに基づく評価では重要な所見は認められなかった。
- 本試験のエレヌマブ投与開始以降に抗体検査結果が得られた被験者の5.8%（34/587例）は、投与開始前に抗エレヌマブ抗体陰性（又は未評価）、かつ投与後の結果が陽性であった。本試験のエレヌマブ投与開始以降、中和抗体は0.5%（3/587例）で検出された。20120295試験及び本試験を通して、被験者の7.7%（48/625例）で抗エレヌマブ抗体が、被験者の0.5%（3/625例）で中和抗体が検出された。中和抗体を含む半数近くの陽性反応は一時的であり、最終評価時点の結果は陰性であった。なお、20120295試験又は本試験のエレヌマブ投与開始前に抗エレヌマブ抗体が陽性

であった被験者は認められなかった。抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者では、免疫系障害のSOCに分類される有害事象は認められなかった。

- 抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者の血清中エレヌマブ濃度の平均値は、陰性であった被験者の42%～83%であった。抗エレヌマブ抗体が陽性であった被験者の血清中エレヌマブ濃度はやや低かったが、抗体陰性であった被験者で得られた濃度の範囲内であった。

# 付録 1. 重篤な有害事象の叙述

## 1. 重篤な有害事象の叙述

## 1.1 20140477試験

### 1.1.1 死亡

該当なし。

### 1.1.2 その他の重篤な有害事象

**被験者番号：**[redacted]

無作為割付けされた投与群：Treatment B：Process 2による原薬を用いたPF-AI製剤

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg AI投与

有害事象名（PT［医師記載用語］）：双極性障害［双極性うつ病］

被験者[redacted]は20140477試験に参加した3[redacted]歳の白人女性であった。既往歴は、アルコール乱用、子宮内避妊具挿入、双極2型障害、不安、摂食障害、自殺企図、及び心的外傷後ストレス障害であった。

被験者は20[redacted]年2月4日に治験薬の単回投与を受けた。同年3月18日にCTCAEグレード3の双極性障害［双極性うつ病］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。本事象に対して投与された薬剤はアリピプラゾール、ラモトリギン、及びトラゾドンであった。

本事象発現前後7日間に発現した有害事象はCTCAEグレード2のビタミンD欠乏、グレード1の尿路感染、グレード3の不安、グレード1の挫傷、グレード2の自殺念慮、及びグレード1の裂傷であった。双極性障害の発現30日前から発現時までの併用薬は、グアイフェネシン、phenazopyridine hydrochloride、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、及びdoxylamine succinateであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年2月4日であり、本試験は単回投与試験であるため本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。報告によると、薬物療法の不遵守が本事象を引き起こした要因であると考えられた。本事象は同年5月12日に回復した。被験者は同年5月12日に本試験を完了した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：Treatment B：Process 2による原薬を用いたPF-AI製剤

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg AI投与

有害事象名（PT［医師記載用語］）：腱断裂［左アキレス腱断裂］

被験者[redacted]は20140477試験に参加した2[redacted]歳の黒人又はアフリカ系米国人女性であった。既往歴は、卵巣摘除、卵巣胚細胞良性奇形腫、及び卵管摘除であった。

被験者は20[redacted]年2月15日に治験薬の単回投与を受けた。同年3月20日にCTCAEグレード3の腱断裂［左アキレス腱断裂］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。本事象はバスケットボールを行っている最中に発現した。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。本事象に対して投与された薬剤はイブプロフェン、エノキサパリンナトリウム、ketorolac、オンダンセトロン塩酸塩、オキシコドン塩酸塩、ガバペンチン、ジアゼパム、及びoxycocetであった。また、膝窩部神経ブロックによる麻酔下で腱断裂修復術が実施された。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。腱断裂の発現30日前から発現時までの併用薬はなかった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年2月15日であり、本試験は単回投与試験であるため本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象の転帰日は不明であった。被験者は同年5月20日に本試験を完了した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：Treatment B：Process 2による原薬を用いたPF-AI製剤

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg AI投与

有害事象名（PT［医師記載用語］）：疲労［疲労］

被験者[redacted]は20140477試験に参加した2[redacted]歳の黒人又はアフリカ系米国人女性であった。既往歴はなかった。

被験者は20[redacted]年3月1日に治験薬の単回投与を受けた。同年4月25日にCTCAEグレード3の疲労［疲労］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。本事象に対する処置は不明であった。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。疲労の発現30日前から発現時までの併用薬はなかった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年3月1日であり、本試験は単回投与試験であるため本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年4月27日に回復した。被験者は同年5月9日に追跡不能となった。

*新承認情報提供時に置き換えた

## 1.2 20101268試験

### 1.2.1 死亡

該当なし。

### 1.2.2 その他の重篤な有害事象

**被験者番号：**[redacted]

無作為割付けされた投与群：Cohort A1（エレヌマブ70 mg投与）

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：多発性関節炎［少関節炎］

被験者[redacted]は20101268試験に参加した4[redacted]歳の白人男性であった。既往歴は、腱手術及びB型肝炎であった。

被験者は20[redacted]年11月14日に初回の治験薬投与を受けた。同年12月19日にCTCAEグレード2の多発性関節炎［少関節炎］を発現した。本事象は、当初は非重篤の有害事象とされたが、その後 *翌年4月8日に重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。被験者は入院して皮膚生検及び筋生検を受け、結果は正常であった。本事象に対して投与された薬剤はナプロキセン、メチルプレドニゾロン、ピロキシカム、セチリジン、アセトアミノフェン、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル／ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、メトトレキサート、葉酸、prednisone、及びカルシウム／コレカルシフェロールであった。

本事象発現前後7日間に発現した有害事象はCTCAEグレード1の多発性関節炎及びグレード1の発疹であった。重篤と判断された多発性関節炎の発現30日前から発現時までの併用薬はなかった。

*翌年5月13日に実施した臨床検査では、赤血球数4.71 × $10^{12}$/L、RDW 14.6%、血小板数278 × $10^{9}$/L、Hb 15.4 g/dL、C反応性蛋白10.5 mg/L、鉄93 µg/dL、フェリチン455 µg/L、葉酸6.6 µg/L、トランスフェリン2.47 g/L、プロトロンビン時間12.1秒、α1-グロブリン3.1 g/L、α2-グロブリン6.8 g/L、β-グロブリン6.9 g/L、γ-グロブリン7.5 g/L、ビタミンB12 291 ng/L、WBC数10 × $10^{9}$/L、好中球数7.9 × $10^{9}$/L、リンパ球14.9%、好酸球0.4%、単球5.7%、及び好塩基球0.2%であった。同日に実施した免疫自己抗体検査では抗核抗体が検出され、染色パターンとしてnucleus dubious, homogenous chrom. 1/40であった。また、抗細胞質抗体陰性、結合組織病スクリーニング0.10 U/mL（0.7 U/mL未満が陰性）、及び抗Jo-1抗体0.3 U/mL未満（7 U/mL未満が陰性）であった。*翌年5月31日のPET検査では、両肩及び両膝の炎症が確認され、血管炎の可能性は除外された。*翌年6月21日に実施した臨床検査では、イムノブロット法で抗ボレリアIgG抗体及びIgM抗体ともに陰性、血清学的検査でボレリア陰性であった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年12月12日であり、多発性関節炎が発現したことにより、本事象が非重篤と判断されていた時点で治験薬投与は中止された。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連ありと判断した。本事象の転帰日は不明であった。被験者は *翌年4月30日に本試験を完了した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：Cohort B2（エレヌマブ140 mg投与）

実際に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：自殺念慮［自殺念慮］及びうつ病［うつ病］

被験者[redacted]は20101268試験に参加した4[redacted]歳の白人女性であった。既往歴は、脊椎骨折、片頭痛、及びインフルエンザ様疾患であった。

被験者は20[redacted]年5月29日に初回の治験薬投与を受けた。同年10月14日にCTCAEグレード4の自殺念慮［自殺念慮］、同年10月22日にグレード2のうつ病［うつ病］を発現し、これらの事象は重篤な有害事象と判断された。これらの事象は、被験者の家族や身近に起こった多くの出来事が原因であると考えられた。重篤と判断された理由は、いずれの事象も入院又は入院期間の延長であった。これらの事象に対する処置は、トラゾドン塩酸塩の投与及び精神医学的ケアであった。

重篤と判断された自殺念慮及びうつ病の発現前後7日間に発現した有害事象はCTCAEグレード3の抑うつ気分であった。これらの重篤な有害事象の発現30日前から発現時までの併用薬は、レボノルゲストレル、インドメタシン、アセトアミノフェン、及びゾルミトリプタンであった。

重篤と判断された自殺念慮及びうつ病発現前の直近の治験薬投与日は *同年7月23日であり、これらの事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、これらの有害事象は治験薬と関連なしと判断した。自殺念慮は同年10月21日に回復し、うつ病は同年10月31日に回復した。被験者は同年12月10日に本試験を完了した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号：[redacted]（試験完了後の発現）**

無作為割付けされた投与群：Cohort A1（エレヌマブ70 mg投与）

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：肺塞栓症［肺塞栓症］

被験者[redacted]は20101268試験をすでに完了していた4[redacted]歳の白人男性であった。既往歴は、腱手術及びB型肝炎であった。

被験者は *前年11月14日に初回の治験薬投与を受けた。試験完了から6カ月後、20[redacted]年11月8日にCTCAEグレード3の肺塞栓症［肺塞栓症］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。本事象に対して投与された薬剤はヘパリンであった。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。肺塞栓症の発現30日前から発現時までの併用薬は、ピロキシカム、アセトアミノフェン、セチリジン、メトトレキサート、葉酸、prednisone、及びカルシウム／コレカルシフェロールであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *前年12月12日であり、非重篤の有害事象として多発性関節炎が発現したことにより治験薬投与は中止されていたため、本事象発現に伴う治験薬投与の変更については該当なしであった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象の転帰日は不明であった。被験者は *同年4月30日に本試験を完了していた。

## 1.3　20120309試験（主要解析）

### 1.3.1　死亡

該当なし。

### 1.3.2　その他の重篤な有害事象

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：プラセボ群

実際に投与された治験薬：プラセボ

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：乳管内増殖性病変［非浸潤性乳管癌（ステージI：TisN0M0）］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、感音性難聴、胃食道逆流性疾患、不眠症、食欲減退、及び貧血であった。本治験組入れ前の20[redacted]年2月、被験者は乳房の腫瘤に気づいたため検査を受けたが、癌は認められなかった。

被験者は二重盲検投与期の *同 年5月18日に初回の治験薬投与を受け、同年11月5日に非盲検投与期の投与を開始した。同年11月9日、右乳房腫瘤の切除生検を受けた。同年11月30日にCTCAEグレード3の乳管内増殖性病変［非浸潤性乳管癌（ステージI：TisN0M0）］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長、その他の医学的に重要な状態であった。同年12月12日に被験者は入院して右乳房切除を受け、同年12月17日に退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。乳管内増殖性病変の発現30日前から発現時までの併用薬は、セレコキシブ、リザトリプタン安息香酸塩、ドンペリドン、ジクロフェナク、クエン酸第一鉄ナトリウム、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物／L-グルタミン、レバミピド、ラベプラゾールナトリウム、六君子湯エキス、及びインフルエンザワクチンであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年11月5日であり、本事象発現により治験薬投与は中止された。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年12月27日に回復した。被験者は治験依頼者の判断により、 *翌年2月22日に本試験を中止した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：プラセボ群

実際に投与された治験薬：プラセボ

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：憩室炎［結腸憩室炎］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した3[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、鼡径ヘルニア、扁桃摘出、月経困難症、季節性アレルギー、及びアフタ性潰瘍であった。

被験者は二重盲検投与期の *前年3月1日に初回の治験薬投与を受け、*前年8月19日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年8月28日の夕方、被験者は右下腹部痛を発現した。同年8月29日に病院を受診し、CTCAEグレード3の憩室炎［結腸憩室炎］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。本事象は、血液検査（詳細不明）及びCT検査の結果に基づいて診断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。本事象に対する処置は、絶食、並びにアスコルビン酸、チアミンジスルフィド／ピリドキシン塩酸塩／ヒドロキソコバラミン酢酸塩、D-マンニトール、アセトアミノフェン、セフォチアム塩酸塩、ファモチジン、L-乳酸ナトリウムリンゲル液、セフカペンピボキシル塩酸塩、butyric acid、及び酸化マグネシウムの投与であった。下腹部痛は徐々に改善し、同年8月31日に食事を再開した。食事再開後に腹痛の再発はなく、同年9月2日に被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。憩室炎の発現30日前から発現時までの併用薬は、リザトリプタン安息香酸塩、セレコキシブ、トリアムシノロンアセトニド、エチニルエストラジオール、レボセチリジン塩酸塩、adenosine triphosphate disodium salt、イソソルビド、及びドロスピレノン／エチニルエストラジオールであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年8月17日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年10月12日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：プラセボ群

実際に投与された治験薬：プラセボ

有害事象名（PT［医師記載用語］）：片頭痛［頭痛（片頭痛の悪化）］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した5[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、筋骨格硬直、持続性抑うつ障害、うつ病、頚髄神経根障害、及び胃炎であった。

被験者は二重盲検投与期の20[redacted]年3月17日に初回の治験薬投与を受けた。同年6月9日に頭痛を発現し、リザトリプタンを服用したが改善しなかった。同年6月13日の夕方、被験者は動悸及び眼痛を伴う頭痛を発現し、救急処置室を受診した。被験者はCTCAEグレード3の片頭痛［頭痛（片頭痛の悪化）］と診断され、本事象のために入院した。本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。頭部MRI検査を実施したが、異常は認められなかった。本事象に対する処置は、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ケトプロフェン、ブドウ糖-電解質液（維持液）、ヒドロキシジン、塩酸メトクロプラミド、エソメプラゾールマグネシウム、スマトリプタン、ジクロフェナクナトリウム、及びバルプロ酸ナトリウムの投与であった。同年6月16日、被験者は退院した。同年6月30日の来院時、被験者は、頭痛は落ち着いており、バルプロ酸ナトリウムの服用を継続していることを報告した。同年7月28日、バルプロ酸ナトリウムの用量調節が行われ、頭痛は消失していた。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。片頭痛の発現30日前から発現時までの併用薬は、メコバラミン、ブドウ糖-電解質液（維持液）、ジアゼパム、ヒドロキシジン、及び塩酸メトクロプラミドであった。また、必要に応じてリザトリプタン安息香酸塩、ドンペリドン、及びケトプロフェンを投与した。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年6月9日であり、本事象発現により治験薬投与は中止された。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連ありと判断した。本事象は同年7月28日に回復した。被験者は試験参加の同意を撤回し、同年9月29日に本試験を中止した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ70 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：鎖骨骨折［左鎖骨骨折（遠位端）］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した6[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、上咽頭炎、及びコレステロール高値であった。

被験者は二重盲検投与期の *前年3月15日に初回の治験薬投与を受け *前年8月31日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年4月21日、被験者は不注意により転倒してCTCAEグレード3の鎖骨骨折［左鎖骨骨折（遠位端）］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年4月22日に被験者は入院し、同年4月24日に外科手術を受けた。本事象に対する処置は、フェンタニル、アセトアミノフェン、プロポフォール、レミフェンタニル塩酸塩、ロクロニウム臭化物、ロピバカイン塩酸塩水和物、酢酸リンゲル液、スガマデクスナトリウム、セファゾリンナトリウム、ロルノキシカム、レバミピド、及びロキソプロフェンの投与であった。同年4月27日、被験者は退院した。同年8月4日、被験者は予定されていた外科処置を受け、セファゾリンナトリウム、フルルビプロフェンアキセチル、レボブピバカイン塩酸塩、ロキソプロフェン、アセトアミノフェン、プロポフォール、レミフェンタニル塩酸塩、ロクロニウム臭化物、酢酸リンゲル液、スガマデクスナトリウム、及びロルノキシカムを投与された。同年8月5日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。鎖骨骨折の発現30日前から発現時までの併用薬はゾルミトリプタン及びスマトリプタンであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年4月17日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年8月5日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ70 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：腸炎［腸炎］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した3[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛及び不規則月経であった。

被験者は二重盲検投与期の *前年8月3日に初回の治験薬投与を受け、20[redacted]年1月21日に非盲検投与期の投与を開始した。同年8月29日、被験者は腹痛を発現し、病院を受診した。被験者は圧痛及び反跳痛を訴え、WBC数は10760 /Lであった。腹部CT検査では憩室炎が疑われた。腹部超音波検査では腫瘤病変は認められなかった。その後、被験者はCTCAEグレード3の腸炎［腸炎］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年8月30日の体温は39°Cであった。同年8月31日の大腸内視鏡検査では、回腸末端にわずかな炎症性反応がみられたが、憩室炎は認められなかった。本事象に対する処置は、フロモキセフナトリウム、アセトアミノフェン、乳酸リンゲル液、ブドウ糖-電解質液（維持液）、ブドウ糖、ランソプラゾール、colyte、ブチルスコポラミン臭化物、リドカイン、ナロキソン塩酸塩、及びペチジン塩酸塩の投与であった。抗生物質による治療後に被験者の症状は消失し、同年9月1日に退院した。

本事象発現前後7日間に発現した有害事象はCTCAEグレード2の気管支炎であった。腸炎の発現30日前から発現時までの併用薬は、イブプロフェン／アリルイソプロピルアセチル尿素／無水カフェイン、インドメタシンファルネシル、エレトリプタン臭化水素酸塩、及びレボノルゲストレル／エチニルエストラジオールであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年8月2日であり、本事象発現により治験薬投与は中断された。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年9月1日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：プラセボ群

実際に投与された治験薬：プラセボ

有害事象名（PT［医師記載用語］）：腎細胞癌［左腎細胞癌］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した5[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、頚腕症候群、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、うつ病、不眠症、及び齲歯であった。

被験者は二重盲検投与期の20[redacted]年3月6日に初回の治験薬投与を受けた。同年6月22日の腹部超音波検査で左腎腫瘍が認められたが、被験者は無症状であった。同年7月23日の造影CT検査で左腎癌が疑われた。腫瘍が悪性か否かの判断は難しかったが、専門医は被験者に腫瘍の摘出を勧めた。同年10月3日に腎部分切除術が行われた結果、CTCAEグレード3の腎細胞癌［左腎細胞癌］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。病理組織学的検査の結果、腫瘍は淡明細胞型腎細胞癌（悪性）であり、核異型度はFuhrman分類でグレード2であった。脈管侵襲はv0、ly0であり、圧排性増殖が認められた。腫瘍被膜形成はfc1、腎内転移はim0、腎線維性被膜浸潤rc-inf0、TNM分類はpT1a NX MX、切除断端は陰性であった。本事象に対する処置は、センノシドA・Bカルシウム、セファゾリンナトリウム、フェンタニル、レミフェンタニル塩酸塩、電解質輸液（1%ブドウ糖加酢酸リンゲル液）、ゾピクロン、ブドウ糖-電解質液（維持液）、メトクロプラミド、ジクロフェナクナトリウム、及びマルトース加乳酸リンゲル液の投与であった。同年10月12日、被験者は退院した。 *翌 年1月時点で、被験者は本事象に対する術後補助療法を必要としなかった。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。必要に応じて、アスピリン、カフェイン水和物、アセトアミノフェン、リザトリプタン安息香酸塩、ドンペリドン、テプレノン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、及びスボレキサントを投与した。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年6月30日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年10月20日に回復した。被験者は治験依頼者の判断により、*翌 年1月13日に本試験を中止した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ140 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：筋断裂［左示指の筋断裂］及び腱断裂［左示指の腱断裂］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人男性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、腎炎、A型肝炎、腎結石症、脂肪腫切除、歯の沈着物、及び背部痛であった。

被験者は二重盲検投与期の *前 年4月28日に初回の治験薬投与を受け、*前年10月12日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年7月7日、被験者は仕事中の事故で指を怪我し、腱及び神経を損傷した。CTCAEグレード3の筋断裂［左示指の筋断裂］及びCTCAEグレード3の腱断裂［左示指の腱断裂］を発現し、これらの事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年7月13日に被験者は入院し、同年7月14日に外科手術を受けた。被験者はリハビリを完了し、同年8月11日に退院した。

重篤と判断された筋断裂及び腱断裂の発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。筋断裂及び腱断裂の発現30日前から発現時までの併用薬は、イブプロフェン及びスマトリプタンであった。

重篤と判断された筋断裂及び腱断裂発現前の直近の治験薬投与日は *同 年6月21日であり、これらの事象発現により治験薬投与は中断された。治験責任医師は、いずれの有害事象も治験薬と関連なしと判断した。いずれの事象も同年8月11日に回復した。

有害事象名（PT［医師記載用語］）：手指拘縮［左示指の術後拘縮］

被験者は二重盲検投与期の *前年4月28日に初回の治験薬投与を受け、*前年10月12日に非盲検投与期の投与を開始した。被験者は、仕事中の事故で損傷した指の手術を受けた後、20[redacted]年9月19日にCTCAEグレード3の手指拘縮［左示指の術後拘縮］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。 *同 年9月26日に被験者は入院し、同年9月27日に外科手術を受けた。同年10月6日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。手指拘縮の発現30日前から発現時までの併用薬は、ジクロフェナク、セレコキシブ、及びボノプラザンであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年9月13日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は *同 年10月6日に回復した。

有害事象名（PT［医師記載用語］）：腱断裂［左示指の腱再断裂］

被験者は二重盲検投与期の *前 年4月28日に初回の治験薬投与を受け、*前年10月12日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年10月5日、被験者にCTCAEグレード3の腱断裂［左示指の腱再断裂］が認められ、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延

長であった。同年10月12日に被験者は入院し、同年10月13日に外科手術を受けた。同年11月3日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。腱断裂の発現30日前から発現時までの併用薬は、ジクロフェナク、セレコキシブ、及びボノプラザンであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年9月13日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は *同 年11月3日に回復した。被験者は本試験を継続した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ70 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：全身性エリテマトーデス［SLE］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、関節リウマチ　*12年前5月）、喘息、メニエール病、子宮平滑筋腫、便秘、腹部不快感、眼乾燥、倦怠感、口腔咽頭痛、湿性咳嗽、及びアレルギー性鼻炎であった。血小板減少症及び汎血球減少症の既往歴はなかったが、10歳代の半ばから挫傷しやすい体質であり、20歳代には止血困難な鼻出血があった。

被験者は二重盲検投与期の *前 年12月29日に初回の治験薬投与を受けた。被験者は関節リウマチの既往歴があり、20[redacted]年3月14日にリウマチ科で上肢の腫脹増強について相談したところ、メトトレキサートが増量された。同年4月27日、メトトレキサートの増量を機に左手の指関節の腫脹が軽減した。同年5月16日に左腕及び右肘の点状出血を認め、5月23日にリウマチ科で検査が行われた。5月23日の臨床検査結果は、血小板数8000/μL、赤血球数4110000/μL、Hb値12.7 g/dL、及びWBC数2800/μLであった。被験者は検査値異常のため病院への紹介を受け、翌日の5月24日に入院した。四肢に点状出血、左肩の紫斑、及び右肘の内出血を認めた。当初、被験者は汎血球減少症と診断された。同年5月24日の臨床検査結果は血小板数13000/μL、赤血球数4130000/μL、Hb値12.8g/dL、及びWBC数4800/μLであった。葉酸の投与及び血小板輸血が行われた。血小板輸血の後、顔面、背部及び腹部にそう痒を伴う発疹が発現し、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムが投与された。その後、両腕及び両大腿部にそう痒及び蕁麻疹が発現し、いずれも数時間後に消失した。同年5月30日の骨髄穿刺検査では、加齢による骨髄細胞減少を認めたが、細胞異形成や巨核球は認められなかった。被験者は免疫グロブリンのIV投与を受けたが、血小板数は改善しなかった。抗核抗体が陽性であり、同年6月9日にプレドニゾロンの投与を開始した。被験者はCTCAEグレード4の全身性エリテマトーデス［SLE］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、生命を脅かすもの、入院又は入院期間の延長、その他の医学的に重要な状態であった。診断は、全身性エリテマトーデス国際臨床共同研究会の分類基準の項目（WBC減少、血小板減少、抗核抗体陽性、低補体血症［6月9日のC4は12］等）に基づいて行われた。被験者はランソプラゾール、アレンドロン酸ナトリウム、及びペンタミジンイセチオン酸塩による予防的投与を開始した。プレドニゾロンを同年6月9日に投与開始後の血小板数は、6月12日には69000/μL、6月16日には161000/μLまで増加した。同年6月21日、眼科の診察を受け、網膜病変、眼圧上昇、及び白内障がないことを確認した。被験者は満月様顔貌を発現したため、同年6月23日にプレドニゾロンの用量を減量された。同年7月1日、被験者は退院した。

他に報告された臨床検査結果（単位は不明）は以下のとおりであった。

*同 年5月23日：C反応性蛋白0.08、IgG 1260、IgA 257、IgM 189、リウマトイド因子195、WBC数36、赤血球数411、ヘマトクリット37.4、MCV 91.0、MCH 30.9、MCHC 34.0、血小板数0.7、分葉核球71.5、リンパ球13.5、単球8.5、好酸球4.5、好塩基球1.5、プロトロンビン時間／国際標準比1.21、プロトロンビン時間14.0秒、B型肝炎表面抗原陰性、C型肝炎ウイルス抗体陰性。

*新承認情報提供時に置き換えた

*同 年5月24日：WBC数48、赤血球数413、ヘマトクリット37.3、MCV 90.3、MCH 31.0、MCHC 34.3、血小板数1.3、分葉核球78.5、リンパ球14.5、単球3.0、好酸球2.5、好塩基球0.5。
*同 年5月25日：WBC数47、赤血球数412、ヘマトクリット37.3、MCV 90.5、MCH 29.9、MCHC 33.0、血小板数4.8、分葉核球87.0、リンパ球6.0、単球5.5、好酸球0.0、好塩基球0.5。
*同 年5月26日：WBC数35、赤血球数375、ヘマトクリット34.7、MCV 92.5、MCH 30.7、MCHC 33.1、血小板数3.3、分葉核球63.5、リンパ球23.0、単球9.0、好酸球2.0、好塩基球2.0。
*同 年5月27日：WBC数40、赤血球数369、ヘマトクリット34.2、MCV 92.7、MCH 30.6、MCHC 33.0、血小板数3.0、分葉核球66.0、リンパ球19.0、単球8.5、好酸球5.0、好塩基球1.5。
*同 年5月29日：WBC数40、赤血球数402、ヘマトクリット36.7、MCV 91.3、MCH 30.3、MCHC 33.2、血小板数1.2、分葉核球65.0、リンパ球19.0、単球8.5、好酸球6.5、好塩基球1.0。

本事象発現前後7日間に発現した有害事象はCTCAEグレード2の蕁麻疹であった。全身性エリテマトーデスの発現30日前から発現時までの併用薬は、メトトレキサート、葉酸、センノシドA・Bカルシウム、ヒアルロン酸ナトリウム、及びフェキソフェナジンであった。また、必要に応じてリザトリプタン安息香酸塩、ロキソプロフェンナトリウム、及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルを投与した。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年5月18日であり、本事象発現により治験薬投与は中止された。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連ありと判断し、明らかな根拠はないが治験薬との因果関係を否定できないと報告した。本事象は同年7月1日に回復したが、同年7月2日に重篤な有害事象であるCTCAEグレード2の全身性エリテマトーデスを発現した旨が記録されており、同事象の転帰日は不明であった。被験者は治験実施計画書で規定した基準に該当したため、同年9月5日に本試験を中止した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：プラセボ群

実際に投与された治験薬：プラセボ

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg、140 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：プリンツメタル狭心症［冠攣縮性狭心症］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した3[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、コレステロール高値、脂質高値、腰ヘルニア、膀胱炎、慢性胃炎、不安、自閉症スペクトラム障害、双極1型障害、及び齲歯であった。アンギナ及びアルコール乱用の既往歴、喫煙歴、並びに違法薬物の使用歴はなかった。

被験者は二重盲検投与期の *前年12月12日に初回の治験薬投与を受けた。1日1回の頻度で1分間持続する胸痛が20[redacted]年5月15日から認められ、被験者は同年6月1日（Week 24の規定来院日）にこの胸痛のため循環器の専門医を受診した。血液検査、心電図、及びホルター心電図の結果はいずれも正常であった。ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N末端フラグメント値は58 pg/mlであり、トロポニンTは陰性であった。同年6月1日に非盲検投与期の投与を開始した。同年6月15日、循環器専門医への2回目の受診でも同上の検査が実施され、結果はいずれも正常であった。胸痛の併用被疑薬であると判断されたゾルミトリプタンの投与を中止した。同日、被験者は胸痛の原因を特定するために入院した。入院時に胸部X線検査及び血液検査が実施されたが結果は不明であった。同年6月16日の8:40～9:48、冠動脈造影検査でアセチルコリン負荷試験を実施した。同検査の結果からCTCAEグレード2のプリンツメタル狭心症［冠攣縮性狭心症］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。本事象に対する処置は、ゾルピデム酒石酸塩、アセチルコリン塩化物、ニトログリセリン、ヘパリンナトリウム、イオヘキソール、リドカイン、ポビドンヨード、乳酸リンゲル液、及びニフェジピンの投与であった。同年6月17日に被験者は退院した。同年6月17日からは無症状であったが、同年6月19日に胸痛が再発した。頓用のニトログリセリンを使用したが、数分後に胸痛が再度発現したためニトログリセリンを再度使用し、胸痛は改善した。同年8月13日、被験者は胸痛発作を発現し、ニトログリセリンを使用した。症状は5分後に改善した。同年8月24日、治験薬を70 mgから140 mgに増量した。同年9月4日及び9月5日（月経後毎回）、30分間持続する胸痛が発現した。治験責任医師は、胸痛の誘因は月経であると報告した。同年9月21日、被験者は循環器専門医の診察を受け、ニコランジルの投与を開始した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。プリンツメタル狭心症の発現30日前から発現時までの併用薬はファモチジンであった。また、必要に応じてゾルミトリプタン及びアセトアミノフェンを投与した。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年4月28日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。被験者は同年6月1日に非盲検投与期の投与を開始し、同年8月24日に治験薬を増量した。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象の転帰日は不明であった。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ28 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ28 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg、140 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：軟骨疾患［右膝関節軟骨遊離］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した5[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、脂質高値、脂肪肝、関節痛、及び子宮平滑筋腫であった。

被験者は二重盲検投与期の20[redacted]年1月30日に初回の治験薬投与を受け、同年7月18日に非盲検投与期の投与を開始した。同年8月10日に治験薬を70 mgから140 mgに増量した。被験者は1カ月の間、右膝の違和感及び疼痛の増強を覚えた。同年8月22日にCTCAEグレード3の軟骨疾患［右膝関節軟骨遊離］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年9月4日のMRI検査で右膝関節に遊離軟骨が認められた。同年9月14日に入院し、同年9月15日に右膝関節内の遊離軟骨を内視鏡下で除去した。被験者はブドウ糖加アセテート維持液、セファゾリンナトリウム、フェンタニル、リドカイン、炭酸水素ナトリウム／無水リン酸二水素ナトリウム（新レシカルボン）、アセトアミノフェン、プロポフォール、ロピバカイン塩酸塩水和物、セボフルラン、及び酢酸リンゲル液の投与を受けた。同年9月16日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。軟骨疾患の発現30日前から発現時までの併用薬は、エレトリプタン臭化水素酸塩であった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年8月10日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年9月17日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ28 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ28 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：手骨折［左示指の骨折］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、緊張性頭痛、不眠症、及び便秘であった。

被験者は二重盲検投与期の20[redacted]年2月18日に初回の治験薬投与を受けた。同年6月16日、被験者はバレーボールをしているときに左示指を負傷した。翌日に受診した整形外科でCTCAEグレード3の手骨折［左示指の骨折］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年6月22日、経皮的鋼線刺入固定術を受け、術後経過観察のため一晩入院した。本事象に対する処置は、メピバカイン塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム、レバミピド、ジクロフェナク、及びセフカペンピボキシル塩酸塩の投与であった。同年6月23日、被験者は退院した。同年7月13日、固定部に問題が生じたため、被験者は再度、経皮的鋼線刺入固定術を受けた。同年8月23日に抜釘した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。必要に応じてイブプロフェン／無水カフェイン／アリルイソプロピルアセチル尿素、イブプロフェン／アリルイソプロピルアセチル尿素／無水カフェイン／酸化マグネシウム、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、及びゾルピデム酒石酸塩を投与した。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年6月9日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。被験者は同年8月4日に非盲検投与期の投与を開始した。本事象は同年8月31日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ70 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：大腸ポリープ［大腸ポリープ］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した5[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、脂質高値、不眠症、緊張性膀胱、上咽頭炎、喘息、及び慢性胃炎であった。

被験者は二重盲検投与期の *前年4月16日に初回の治験薬投与を受け*前年10月1日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年7月11日、被験者は定期健康診断で消化管内視鏡検査を受け、CTCAEグレード2の大腸ポリープ［大腸ポリープ］と診断された。被験者は大腸ポリープ切除を受け、経過観察のため入院した。本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。本事象に対する処置は、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、ブドウ糖-電解質液（維持液）、ジメチコン、アドレナリン、フルニトラゼパム、グリセリン、ブチルスコポラミン臭化物、リドカイン、ナファゾリン、モビプレップ、プロナーゼ、重炭酸ナトリウム、ピコスルファートナトリウム、ビタミンB1・糖・電解質・アミノ酸液、及びトラネキサム酸の投与であった。同年7月12日に被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。大腸ポリープの発現30日前から発現時までの併用薬は、rectolmin antitermico、スマトリプタン、及びエスゾピクロンであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年7月8日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年7月12日に回復した。被験者は本試験を継続した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ140 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：胃腸炎［急性胃腸炎］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、コレステロール高値、メニエール病、及び卵巣嚢胞であった。

被験者は二重盲検投与期の20[redacted]年5月11日に初回の治験薬投与を受けた。同年8月29日、被験者は腹痛のために病院を受診した。腹部CT検査及び腹部･心エコー検査では明らかな異常は認められなかったが、血液検査では炎症反応が認められ、C反応性蛋白は0.41 mg/dL、WBC数は$127 \times 10^{12}/\mu L$であった。CTCAEグレード2の胃腸炎［急性胃腸炎］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。被験者は同年8月30日に入院した。本事象に対する処置は、酪酸菌、ランソプラゾール、レボフロキサシン、塩酸メトクロプラミド、レバミピド、セフォチアム塩酸塩、チアミンジスルフィド／ピリドキシン塩酸塩／ヒドロキソコバラミン酢酸塩、及びブドウ糖加アセテートリンゲル液の投与であった。被験者は同年9月5日に退院し、経口薬による治療へ切り替えられた。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。必要に応じてスマトリプタンを投与した。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年8月3日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年9月13日に回復した。

有害事象名（PT［医師記載用語］）：腸結核［腸結核］

被験者は二重盲検投与期の20[redacted]年5月11日に初回の治験薬投与を受けた。同年9月27日、被験者は小腸潰瘍と診断され、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸、及びレバミピドを投与された。同年11月17日、被験者は腹痛のため入院し、ビタミンB1・糖・電解質・アミノ酸液、アスコルビン酸、セフォチアム塩酸塩、酪酸菌、ランソプラゾール、チアミンジスルフィド／ピリドキシン塩酸塩／ヒドロキソコバラミン酢酸塩、ペンタゾシン、ポラプレジンク、及びブドウ糖加アセテートリンゲル液の投与を受けた。同年11月25日、症状が安定したため、被験者は退院した。同年12月7日に実施した大腸内視鏡検査及び病理学的検査でグループ1の肉芽腫性炎症が認められた。同年12月26日に実施したインターフェロンγ遊離試験の結果は陽性であり、最終的にCTCAEグレード2の腸結核［腸結核］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。被験者はエタンブトール塩酸塩、イソニアジド、ピラジナミド、ピリドキサールリン酸エステル、リファンピシン、及び酸化マグネシウムの投与を受けた。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。腸結核の発現30日前から発現時までの併用薬は、酪酸菌、ランソプラゾール、レボフロキサシン、塩酸メトクロプラミド、レバミピド、セフォチアム塩酸塩、チアミンジスルフィド／ピリドキシン塩酸塩／ヒドロキソコバラミン酢酸塩、及びブドウ糖加アセテートリンゲル液であった。また、必要に応じてスマトリプタンを投与した。

*新承認情報提供時に置き換えた

本事象発現前の直近の治験薬投与日は*同 年9月26日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象の転帰日は不明であった。被験者は試験参加の同意を撤回し、 *翌 年1月18日に本試験を中止した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ28 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ28 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：咽頭炎［急性咽頭炎］及び扁桃炎［急性扁桃炎］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、コレステロール高値、非定型マイコバクテリア感染、季節性アレルギー、疲労、喘息、及びざ瘡であった。

被験者は二重盲検投与期の *前 年2月15日に初回の治験薬投与を受け*前 年7月30日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年1月13日、被験者はCTCAEグレード3の咽頭炎［急性咽頭炎］及びグレード3の扁桃炎［急性扁桃炎］を発現し、いずれの事象も重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。被験者は同年1月14日に入院した。血液培養の結果からレンサ球菌感染陽性が示され、治験責任医師はこれらの重篤な有害事象の原因として指摘した。これらの事象に対する処置は、ロキソプロフェンナトリウム水和物、酢酸ナトリウム水和物、ブドウ糖、アセトアミノフェン、塩化ナトリウム、アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム、butyric acid、及びアモキシシリン水和物の投与であった。

重篤と判断された咽頭炎及び扁桃炎の発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。これらの重篤な有害事象の発現30日前から発現時までの併用薬は、リザトリプタン安息香酸塩、アセトアミノフェン、エレトリプタン臭化水素酸塩、アダパレン、ドンペリドン、エペリゾン塩酸塩、及びベポタスチンベシル酸塩であった。

重篤と判断された咽頭炎及び扁桃炎発現前の直近の治験薬投与日は *前年12月21日であり、これらの事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、いずれの有害事象も治験薬と関連なしと判断した。これらの事象は *同年2月3日に回復した。被験者は本試験を継続した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：プラセボ群

実際に投与された治験薬：プラセボ

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：脱水［脱水］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した2[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、急性中耳炎、胃潰瘍、うつ病、乳アレルギー、ゴム過敏症、薬物過敏症（セフジニル）、季節性アレルギー、及びコレステロール高値であった。

被験者は二重盲検投与期の *前 年5月17日に初回の治験薬投与を受け*前 年11月2日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年8月20日、被験者は浮動性めまいを発現し、意識消失に陥ったため病院に救急搬送された。浮動性めまいは約12時間、意識消失は1時間持続した。被験者はCTCAEグレード3の脱水［脱水］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。入院中にその他の症状は認められなかった。本事象に対する処置は、ヒドロキシジン塩酸塩、塩酸メトクロプラミド、アセトアミノフェン、酢酸リンゲル液、及びベタヒスチンメシル酸塩の投与であった。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。脱水の発現30日前から発現時までの併用薬は、ジクロフェナクナトリウム、リザトリプタン安息香酸塩、及びナプロキセンであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年8月9日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年8月21日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ70 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：出血性腸憩室［腸憩室の出血］及び大腸腺腫［結腸ポリープ（ローグレード管状腺腫）］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人男性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、盲腸切除、コレステロール高値、及び脂質高値であった。

被験者は二重盲検投与期の20[redacted]年3月30日に初回の治験薬投与を受け、同年9月14日に非盲検投与期の投与を開始した。同年12月11日、被験者は歩行中に肛門からの出血に気がついた。同年12月12日に救急科を受診し、入院した。入院期間中に受けた消化管検査でCTCAEグレード3の出血性腸憩室［腸憩室の出血］と診断された。出血性腸憩室に対する処置は、点滴静注を含む薬物治療であったが、詳細は不明であった。また、同日にCTCAEグレード3の大腸腺腫［結腸ポリープ（ローグレード管状腺腫）］と診断された。同年12月16日、被験者は退院した。 *翌 年1月24日に再度入院し、内視鏡下ポリープ切除術、並びにフルニトラゼパム及びブドウ糖-電解質液（維持液）の投与を受けた。手術中に、大腸憩室に出血等の異常所見は認められなかった。*翌年1月25日、被験者は退院した。組織学的診断の結果、結腸ポリープはローグレードの管状腺腫であった。これらの事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。

重篤と判断された出血性腸憩室及び大腸腺腫の発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。これらの重篤な有害事象の発現30日前から発現時までの併用薬は、イブプロフェン及びリザトリプタン安息香酸塩であった。

重篤と判断された出血性腸憩室及び大腸腺腫発現前の直近の治験薬投与日は *同年12月7日であり、これらの事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、出血性腸憩室は治験薬と関連あり、大腸腺腫は治験薬と関連なしと判断した。出血性腸憩室は同年12月16日、大腸腺腫は *翌 年1月25日に回復した。被験者は本試験を継続した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ140 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：歯牙破折［歯牙破折］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、気管支炎、及び歯周炎であった。

被験者は二重盲検投与期の20[redacted]年3月5日に初回の治験薬投与を受け、同年8月20日に非盲検投与期の投与を開始した。被験者は本試験の参加以前から、義歯プレートに起因した急性化膿性根尖性歯周炎のため外来で定期的に治療を受けていた。歯科治療中の同年9月20日、CTCAEグレード3の歯牙破折［歯牙破折］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。また、破折した歯の抜歯が必要と判断された。重篤と判断された理由は、その他の医学的に重要な状態であった。被験者に自覚症状はなかった。同年11月26日、被験者は外来で抜歯手術を受けた。本事象に対するその他の処置は、ベンゼトニウム塩化物及びセフジニルの投与であった。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。歯牙破折の発現30日前から発現時までの併用薬は、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ナラトリプタン塩酸塩、及びレバミピドであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年9月15日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年11月26日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：プラセボ群

実際に投与された治験薬：プラセボ

有害事象名（PT［医師記載用語］）：痔核［内痔核及び外痔核の悪化］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した5[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、痔核、コレステロール高値、甲状腺機能低下症、嘔吐、アフタ性潰瘍、齲歯、及び背部痛であった。

被験者は二重盲検投与期の20[redacted]年10月17日に初回の治験薬投与を受けた。同年11月8日にCTCAEグレード3の痔核［内痔核及び外痔核の悪化］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。本事象発現時に排便中の出血、肛門部の痒み及び炎症、肛門痛、並びに肛門周辺の腫れの徴候及び症状はなかった。同年11月27日、被験者は入院し、同年11月29日に痔核の根治的手術を受けた。本事象に対するその他の処置は、ヒドロコルチゾン、ゾルピデム酒石酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、peri-colace、及び酸化マグネシウムの投与であった。同年12月11日、被験者は退院した。報告された本事象のリスク因子は、長時間の座位及び排便による慢性的刺激であった。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。必要に応じてイブプロフェン／酸化マグネシウム／アリルイソプロピルアセチル尿素／無水カフェイン、スマトリプタンコハク酸塩、ゾルミトリプタン、及び塩酸メトクロプラミドを投与した。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年10月17日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は *翌 年1月16日に回復した。被験者は*翌年3月31日に非盲検投与期をエレヌマブ70 mgの用量で開始し、*翌 年7月24日に140 mgに増量した。被験者は本試験を継続した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：プラセボ群

実際に投与された治験薬：プラセボ

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：子宮頚部上皮異形成［重症子宮頚部上皮異形成］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した2[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛であった。

被験者は二重盲検投与期の *前 年7月29日に初回の治験薬投与を受け、20[redacted]年1月5日に非盲検投与期の投与を開始した。同年2月27日に受けた婦人科検査でCTCAEグレード3の子宮頚部上皮異形成［重症子宮頚部上皮異形成］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。本事象は経過観察が必要であるが、緊急の治療は不要と判断された。同年5月18日に受けた追加の婦人科検査では、子宮頚部上皮異形成の変化は認められなかった。同年6月13日、被験者は悪性化する前に子宮頚部上皮異形成を外科的に除去するため入院し、同年6月14日に子宮頸部円錐切除術を受けた。同年6月15日、被験者は退院した。病理学的検査の結果、ハイグレードの扁平上皮内病変及び頚部上皮内腫瘍形成が認められた。子宮頚部上皮異形成が重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。本事象に対するその他の処置はトラネキサム酸の投与であった。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。子宮頚部上皮異形成の発現30日前から発現時までの併用薬は、ゾルミトリプタン、ヒアルロン酸ナトリウム、エピナスチン塩酸塩、及びロラタジンであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年1月31日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年6月27日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

## 1.4 20120309試験（最終解析）

### 1.4.1 死亡

該当なし。

### 1.4.2 その他の重篤な有害事象

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ70 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：術後イレウス［術後癒着性イレウス］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した5[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、便秘、花粉症、外耳炎、子宮頚部癌、外痔核、ヘリコバクター・ピロリ性胃炎、及び不安であった。

被験者は二重盲検投与期の *前年5月23日に初回の治験薬投与を受け、*前年11月14日に非盲検期の投与を開始した。20[redacted]年10月8日、被験者は夜間に腸閉塞を発現したが、本事象の事象名はCTCAEグレード3の術後イレウス［術後癒着性イレウス］と変更され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年10月8日、被験者は入院して胃管挿入を受けた。本事象に対する処置は、ロキソプロフェンナトリウム二水和物、パレプラス（アセチルシステイン、アラニン、アルギニン、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ビオチン、塩化カルシウム水和物、シアノコバラミン、葉酸、ブドウ糖、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン塩酸塩、硫酸マグネシウム水和物、メチオニン、ニコチン酸アミド、パンテノール、フェニルアラニン、リン酸二カリウム、プロリン、ピリドキシン塩酸塩、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、セリン、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、チアミン塩化物塩酸塩、トレオニン、トリプトファン、L-チロシン、バリン、硫酸亜鉛水和物）、ランソプラゾール、フルルビプロフェンアキセチル、Popion、及びフィジオ35輸液の投与であった　*同年10月15日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。術後イレウスの発現30日前から発現時までの併用薬は、リザトリプタン安息香酸塩、ジクロフェナク、ドンペリドン、及び酸化マグネシウムであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年9月25日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は *翌年1月15日に回復した。被験者は治験責任医師の判断で *同 年9月25日に本試験を中止した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ28 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ28 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：手指の骨折［骨折（右第五指）］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人男性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、緊張性頭痛、腰痛症、尿路結石症、湿疹、適応障害、及び花粉症であった。

被験者は二重盲検投与期の20[redacted]年3月6日に初回の治験薬投与を受け、同年8月21日に非盲検投与期の投与を開始した。同年12月17日に、被験者は（家の）壁にぶつかり、CTCAEグレード3の手指の骨折［右第五指の骨折］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年12月21日に被験者は入院し、骨折経皮的鋼線刺入固定術を受けた。本事象に対する処置は、セファゾリンナトリウム、リドカイン、プロポフォール、フェンタニル、エフェドリン塩酸塩、及びアセトアミノフェンの投与であった。同年12月22日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に発現した有害事象はCTCAEグレード2の感冒であった。手指の骨折の発現30日前から発現時までの併用薬は、スマトリプタン、フルコートF、及びロキソプロフェンナトリウムであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年12月15日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は *翌年2月19日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ70 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：半月板損傷［半月板損傷（左膝）の悪化］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した3[redacted]歳のアジア人男性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、慢性副鼻腔炎、過敏性腸症候群、腰椎椎間板ヘルニア、頚部硬直、関節痛、半月板損傷、及び膝痛であった。

被験者は二重盲検投与期の *前 年2月2日に初回の治験薬投与を受け、*前年7月19日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年9月25日、被験者はCTCAEグレード2の半月板損傷［左膝半月板損傷の悪化］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。 *翌 年2月4日に被験者は入院し、半月板切除術を受けた。本事象に対する処置は、プロポフォール、フェンタニルクエン酸塩、セボフルラン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、セファゾリンナトリウム、テモカプリル塩酸塩、アセトアミノフェン、レバミピド、セファレキシン、及びロキソプロフェンナトリウム水和物の投与であった。*翌年2月6日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に発現した有害事象はCTCAEグレード2の急性気管支炎であった。半月板損傷の発現30日前から発現時までの併用薬は、リザトリプタン安息香酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アンブロキソール塩酸塩、アスコルビン酸、カフェイン、マレイン酸クロルフェニラミン、ジヒドロコデインリン酸塩、イブプロフェン、dl-塩酸メチルエフェドリン、リボフラビン、チアミン、タンニン酸ベルベリン、及びscopolia spp.であった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年9月12日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は *翌 年2月5日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ70 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：ウイルス性髄膜炎［ウイルス性髄膜炎］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、及び肩こりであった。

被験者は二重盲検投与期の ***前** 年4月7日に初回の治験薬投与を受け、***前** 年9月22日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年2月5日、被験者はCTCAEグレード3のウイルス性髄膜炎［ウイルス性髄膜炎］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年2月10日、被験者は入院し臨床検査を受け、WBC数が5300/μL、C反応性蛋白が0.03 mg/dL未満であることが示された。同日、被験者はバラシクロビルの投与を受けた。同年2月13日、被験者の体温は36.5℃であった。同日、被験者は頭頂部にそう痒を伴う新たな皮疹を発現した。被験者は皮膚科で診察を受け、腕の単純ヘルペスウイルス感染又は単純皮疹と診断された。同年2月14日の臨床検査で、WBC数が5100/μL、C反応性蛋白が0.03 mg/dL未満、血清水痘ヘルペスIgGが21.7、血清水痘ヘルペスIgMが1.16であることが示された。同日、被験者はそう痒を発現し、左眼瞼に違和感を発現した。同年2月15日、左眼内に麦粒腫様の皮疹が発現した。同年2月16日、脳脊髄液のポリメラーゼ連鎖反応検査でヘルペスウイルス陰性となったため、バラシクロビルの静脈内投与を中止した。同日、被験者は眼科の診察を受け、左眼のヘルペス感染と診断された。同年2月20日、脳脊髄液に細胞（単球）59個、蛋白質45 mg/dL、及びブドウ糖56 mg/dLが認められた。同年2月21日、臨床検査で水痘ヘルペスIgG 0.86、IgM 0.12、及び単純ヘルペスIgG 1.42が示された。本事象に対する処置は、アセトアミノフェン、ビダラビン、レバミピド、バラシクロビル塩酸塩、炭水化物NOS、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、アシクロビル、塩化カルシウム水和物、マルトース水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジフェンヒドラミン、ヒアルロン酸ナトリウム、ガチフロキサシン、及びメトクロプラミドの投与であった。同年2月22日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に発現した有害事象は、CTCAEグレード1の帯状疱疹ウイルス感染及びCTCAEグレード1の蕁麻疹であった。ウイルス性髄膜炎の発現30日前から発現時までの併用薬は、ナラトリプタン塩酸塩であった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は ***同** 年1月12日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年4月6日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ70 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：頭痛［頭痛］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、及び肩こりであった。

被験者は二重盲検投与期の*2年前4月7日に初回の治験薬投与を受け*2年前9月22日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年4月4日、被験者はCTCAEグレード3の頭痛［頭痛］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年4月7日、被験者は肩こりのような異なる種類の頭痛を発現し、微熱及び全身疲労を伴った。同年4月23日、頭痛のため外来受診した。同日に被験者は入院し、臨床検査でWBC数5000/μL、C反応性蛋白0.73 mg/dL、ブドウ糖58 mg/dL、及び脳脊髄液細胞7/μLが示された。また被験者は胸部CT検査を受け、両肺にびまん性小結節及びリンパ節症が認められ、サルコイドーシスと一致した。同年4月25日、被験者は頭部MRI検査を受け、髄膜炎は除外された。本事象に対する処置は、アセトアミノフェン、レバミピド、塩化カルシウム水和物、マルトース水和物、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、及び炭水化物NOSの投与であった。同年4月27日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に発現した有害事象は、CTCAEグレード1の後頭神経痛であった。頭痛の発現30日前から発現時までの併用薬は、ナラトリプタン塩酸塩、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、トロピカミド、ブリンゾラミド、チモロールマレイン酸塩、レバミピド、及びアセトアミノフェンであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年2月8日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年5月31日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：プラセボ群

実際に投与された治験薬：プラセボ

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：軟骨損傷［右膝の半月板損傷］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した5[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、筋骨格硬直、上咽頭炎、寒冷蕁麻疹、高血圧、及び胃食道逆流性疾患であった。

被験者は二重盲検投与期の***2年前**7月27日に初回の治験薬投与を受け ***前** 年1月11日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年2月22日、被験者はMRI検査でCTCAEグレード3の右膝半月板損傷［軟骨損傷］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。 ***同** 年3月10日、被験者は入院し、同年3月12日に関節鏡下で右膝滑膜の部分的切除術を受けた。同年3月13日に被験者はリハビリテーションを開始した。本事象に対する処置は、ケトチフェンフマル酸塩の投与であった。同年3月15日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に発現した有害事象はCTCAEグレード1の右の変形性膝関節症であった。軟骨損傷の発現30日前から発現時までの併用薬は、エレトリプタン臭化水素酸塩、モサプリドクエン酸塩、炭酸マグネシウム、オセルタミビルリン酸塩、ジプロフィリン、ジヒドロコデインリン酸塩、dl-メチルエフェドリン塩酸塩、Lカルボシステイン、アセトアミノフェン、セレコキシブ、フェルビナク、スマトリプタンコハク酸塩、ケトプロフェン、エソメプラゾールマグネシウム水和物、アスピリン、及びアルミニウム グリシネートであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は ***同**年2月7日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年3月15日に回復した。被験者は本試験を継続した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ140 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：子宮平滑筋腫［子宮筋腫の悪化］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、結節性変形性関節症、子宮平滑筋腫、卵巣嚢胞、季節性アレルギー、及び上咽頭炎であった。

被験者は二重盲検投与期の *前 年7月26日に初回の治験薬投与を受け、20[redacted]年1月11日に非盲検投与期の投与を開始した。同年5月1日、被験者はCTCAEグレード2の子宮筋腫の悪化［子宮平滑筋腫］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。1年と2週間後の *翌 年5月20日に被験者は入院し *翌 年5月22日に腹腔鏡下手術を受けた。本事象に対する処置は、センノシドA＋B、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェン、酸化マグネシウム、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、及びレスタミンコーワ（クロルヘキシジン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ichthammol、酸化亜鉛）クリームの投与であった。*翌 年5月27日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に発現した有害事象はCTCAEグレード2の下腹部痛であった。子宮平滑筋腫の発現30日前から発現時までの併用薬は、リザトリプタン安息香酸塩、ノイロトロピン（シアノコバラミン、塩酸リドカイン、塩酸ピリドキシン、塩酸チアミン）、セレコキシブ、アスコルビン酸／パントテン酸カルシウム、ドンペリドン、ビタノイリン（フルスルチアミン塩酸塩、ヒドロキソコバラミン酢酸塩、リン酸ピリドキサール、リボフラビン）、酪酸菌、ケトプロフェン、クエン酸第一鉄ナトリウム、レバミピド、レボセチリジン塩酸塩、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、オロパタジン塩酸塩、デキサメタゾン、クラリスロマイシン、カルボシステイン、モンテルカスト、バラシクロビル、メチルプレドニゾロン／ネオマイシン硫酸塩、セフジトレンピボキシル、ボウイオウギトウ、及びブシ末（薬草）であった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年4月7日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は *翌 年5月27日に回復した。被験者は本試験を継続した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ28 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ28 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：脊髄症［頚髄症］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した5[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、筋骨格硬直、脂質異常症、及び変形性関節症であった。

被験者は二重盲検投与期の *前 年5月7日に初回の治験薬投与を受け*前年10月22日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年7月19日、被験者は手にしびれ感を発現し、その後近医を受診し、CTCAEグレード3の頚髄症［脊髄症］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。 *翌 年4月4日、被験者は頚椎X線検査及びMRI検査を受け、頚椎に軽度の症状が示された。同年4月10日、被験者は下垂手のため整形外科を受診した。同年4月24日、被験者は運動神経伝導検査を受け、左後方の神経麻痺が疑われた。同日、被験者は前腕の超音波検査を受けたが異常所見は認められなかった。同年6月6日、被験者は入院し、詳細不明の外科手術を受けた。本事象に対する処置は、メコバラミン及びレバミピドの投与であった。被験者は同年6月23日に退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。脊髄症の発現30日前から発現時までの併用薬は、ナラトリプタン塩酸塩、リザトリプタン安息香酸塩、ロキソプロフェンナトリウム、及びケトプロフェンであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年7月1日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は *翌年6月23日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ70 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：痔核［痔核］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、咽頭炎、慢性気管支炎、季節性アレルギー、悪心、過敏症、及び不安であった。

被験者は二重盲検投与期の*2年前 4月21日に初回の治験薬投与を受け*2年前10月5日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年3月27日、被験者はCTCAEグレード3の痔核［痔核］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年3月27日、被験者は排便痛を発現した。同年3月30日、被験者は肛門科を受診し痔核と診断された。同年4月2日、被験者は強い痛みが現れたため肛門科を受診し、外科手術を勧められた。同年4月13日、被験者は外科手術を受けた。本事象に対する処置は、ブロメライン／トコフェロール酢酸エステル、レバミピド、大腸菌／ヒドロコルチゾン、及びヘモレックス（cinchocaine hydrochloride、エスクロシド、ヒドロコルチゾン、フラジオマイシン硫酸塩）の投与であった。同年4月22日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。痔核の発現30日前から発現時までの併用薬は、ジメモルファンリン酸塩、ロキソプロフェンナトリウム、スマトリプタン、ラニナミビルオクタン酸エステル、オロパタジン塩酸塩、フルオロメトロン、ジクロフェナクナトリウム、アセチルサリチル酸／ヒドロタルサイト、バファリンプレミアム（水酸化アルミニウム、アリルイソプロピルアセチル尿素、カフェイン、イブプロフェン、アセトアミノフェン）、加味逍遙散（トウキ、蒼朮、柴胡、梔、カンゾウ、mentha canadensis herb、シャクヤク、paeonia x suffruticosa root bark、poria cocos sclerotium、ショウキョウ）、酪酸菌、及びデカリニウム塩化物であった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年2月22日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は継続中であり、被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ140 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg、140 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：骨壊死［両側大腿骨壊死の悪化］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した6[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、アレルギー性鼻炎、結節性変形性関節症、季節性アレルギー、B型肝炎、アレルギー性結膜炎、上咽頭炎、骨壊死、変形性脊椎症、壊死、喘息、特発性間質性肺炎、筋骨格硬直、アトピー性皮膚炎、及び骨粗鬆症であった。

被験者は二重盲検投与期の *前 年1月13日に初回の治験薬投与を受け*前年6月30日に非盲検投与期の投与を開始した。その後、*前年7月28日に治験薬が140 mgに増量された。20[redacted]年4月6日、被験者はCTCAEグレード3の両側大腿骨壊死の悪化［骨壊死］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年8月2日、被験者は右人工大腿骨頭置換のために入院し、同年8月3日に外科手術を受けた。同年8月4日、被験者はリハビリテーション科に転科した。本事象に対する処置は、フェンタニルクエン酸塩、塩酸リドカイン、スガマデクスナトリウム、エフェドリン塩酸塩、生理食塩水、ミダゾラム、ロクロニウム臭化物、セボフルラン、レミフェンタニル塩酸塩、フィジオ、ヒドロキシエチルデンプン130000、セファゾリンナトリウム、ロピバカイン塩酸塩水和物、トラネキサム酸、ソルアセトF、トリアムシノロンアセトニド、アセトアミノフェン、メトクロプラミド、ペンタゾシン、ヒドロキシジン、グリセリン、ノイロトロピン（シアノコバラミン、塩酸リドカイン、塩酸ピリドキシン、塩酸チアミン）、及びリマプロストアルファデクスの投与であった。同年8月24日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。骨壊死の発現30日前から発現時までの併用薬は、ゾルミトリプタン、レバミピド、オロパタジン塩酸塩、エメダスチンフマル酸塩、リセドロン酸ナトリウム、フドステイン、ベポタスチンベシル酸塩、クロベタゾールプロピオン酸エステル、デキストロメトルファン臭化水素酸塩、SG（アリルイソプロピルアセチル尿素、カフェイン、アセトアミノフェン、イソプロピルアンチピリン）、ナラトリプタン塩酸塩、リザトリプタン安息香酸塩、エプラジノン塩酸塩、レボセチリジン塩酸塩、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、リン酸コデイン、エピナスチン塩酸塩、モンテルカストナトリウム、エレトリプタン臭化水素酸塩、アンブロキソール塩酸塩、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールトリフェニル酢酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物、デスロラタジン、メコバラミン、及びカルボシステインであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年3月9日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は継続中であり、被験者は本試験を継続した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ140 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：頭蓋内動脈瘤［右脳底動脈-上小脳動脈瘤］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、子宮付属器捻転、便秘、悪心、頚動脈瘤、不安、高血圧、脳血管発作、及びくも膜下出血であった。

被験者は二重盲検投与期の *前年2月25日に初回の治験薬投与を受け*前年8月10日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年6月7日、被験者はCTCAEグレード3の右脳底動脈-上小脳動脈瘤［頭蓋内動脈瘤］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。*4年前にくも膜下出血を発症して以来、被験者は2年ごとにモニタリングを受けていた。 *同年4月2日、被験者は3D-CTAを受け、未破裂の右脳底動脈-上小脳動脈瘤が疑われた。同年8月21日、被験者は入院し、同年8月23日に未破裂脳動脈瘤のクリッピング手術を受けた。術後合併症は動眼神経麻痺であった。本事象に対する処置は、メチコバール、セファゾリンナトリウム、ファモチジン、アセトアミノフェン、ホスフェニトインナトリウム水和物、レミフェンタニル、フェンタニル、セボフルラン、プロポフォール、スガマデクスナトリウム、ドロペリドール、リドカイン、ロクロニウム、エフェドリン、ヘパリンナトリウム、フルルビプロフェン アキセチル、エリスロマイシンラクトビオン酸塩・コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム眼軟膏、及びロキソプロフェンの投与であった。同年9月10日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。頭蓋内動脈瘤の発現30日前から発現時までの併用薬は、ナラトリプタン塩酸塩、イソプロピルアンチピリン、エチゾラム、センノシドA,B、ドンペリドン、及び加味逍遙散であった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同年5月19日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年9月10日に回復した。被験者は本試験を継続した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ28 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ28 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：左眼瞼下垂［眼瞼下垂］及び右眼瞼下垂［眼瞼下垂］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した4[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、嘔吐、閉経、関節痛、慢性胃炎、及び下肢静止不能症候群であった。

被験者は二重盲検投与期の *前 年4月1日に初回の治験薬投与を受け、*前年9月16日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年5月9日、被験者はCTCAEグレード3の左眼瞼下垂［眼瞼下垂］及びCTCAEグレード3の右眼瞼下垂［眼瞼下垂］を発現し、両事象とも重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年9月12日、被験者は左眼瞼下垂のために入院し、詳細不明の外科的治療を受けた。本事象に対する処置は、DL-メチルエフェドリン塩酸塩、リン酸ジヒドロコデイン、オフロキサシン、セレコキシブ、セフカペンピボキシル塩酸塩、ビオフェルミン、メコバラミン、レボフロキサシン水和物、生理食塩水、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、ヒドロキシジン塩酸塩、セファゾリンナトリウム、オキシブプロカイン塩酸塩、リドカイン、ヨウ素、ポリビニルアルコール、及びクロルフェニラミンの投与であった。同年9月13日、被験者は左眼瞼下垂のための入院から退院した。同年12月12日、被験者は右眼瞼下垂のために入院し、外科的治療を受けた。本事象に対する処置は、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物、耐性乳酸菌、セレコキシブ、メコバラミン、レボフロキサシン水和物、オフロキサシン、ヨウ素、ポリビニルアルコール、生理食塩水、ヒドロキシジン塩酸塩、セファゾリンナトリウム、キシロカイン、及びカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物の投与であった。同年12月13日、被験者は右眼瞼下垂のための入院から退院した。

本事象発現前後7日間に発現した有害事象はCTCAEグレード2の感冒であった。眼瞼下垂の発現30日前から発現時までの併用薬は、リザトリプタン安息香酸塩、イブプロフェン、エストラジオール、及びファモチジンであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年4月28日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。左眼瞼下垂及び右眼瞼下垂はそれぞれ *同 年10月5日及び *翌 年2月2日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ140 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：頭位性回転性めまい［良性発作性頭位性回転性めまい］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した5[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、虫垂炎及び虫垂切除、骨新生物（頭蓋骨腫瘍）、メニエール病、風疹、及び胆石症であった。

被験者は二重盲検投与期の *前 年2月27日に初回の治験薬投与を受け*前年8月16日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年10月25日、被験者はCTCAEグレード3の良性発作性頭位性回転性めまい［頭位性回転性めまい］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年10月25日、被験者は原因不明の回転性めまい及び悪心の症状のため入院した。本事象に対する処置は、ベタヒスチンメシル酸塩、メコバラミン、及びアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物の投与であった。同年10月29日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。頭位性回転性めまいの発現30日前から発現時までの併用薬は、ナラトリプタン塩酸塩及びロキソプロフェンナトリウム水和物であった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年10月9日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は *翌 年1月11日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ28 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ28 mg

非盲検投与期に投与された治験薬：エレヌマブ140 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：うつ病［うつ病］

被験者[redacted]は20120309試験に参加した3[redacted]歳のアジア人男性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、頚腕症候群、不眠症、便秘、椎間板突出、及び抑うつ気分であった。

被験者は二重盲検投与期の *前年4月10日に初回の治験薬投与を受け*前 年9月25日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年9月6日、被験者はCTCAEグレード2のうつ病［うつ病］を発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年9月6日、被験者は職場でのストレスに二次的に関連した抑うつ気分の悪化のため入院した。入院期間中、本事象に対する新たな薬物投与は行われなかった。同年10月5日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。うつ病の発現30日前から発現時までの併用薬は、ゾルミトリプタン、ドンペリドン、ゾルピデム酒石酸塩、フルニトラゼパム、クエチアピン、及びアリピプラゾールであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年8月23日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年10月5日に回復した。

有害事象名（PT［医師記載用語］）：うつ病［うつ病］

被験者は二重盲検投与期の *2年前4月10日に初回の治験薬投与を受け*2年前9月25日に非盲検投与期の投与を開始した。20[redacted]年2月20日、被験者はCTCAEグレード2のうつ病［うつ病］の別のエピソードを発現し、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年3月2日に被験者は入院した。本事象に対する処置は、ビペリデン塩酸塩、センノシド、ブロナンセリン、及び酸化マグネシウムの投与であり、オランザピンの用量が2.5 mgから5 mgに増量された。同年4月18日、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。うつ病の発現30日前から発現時までの併用薬は、ゾルミトリプタン、ドンペリドン、ゾルピデム酒石酸塩、フルニトラゼパム、ブロチゾラム、クエチアピン、センノシド、アリピプラゾール、及びオランザピンであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *同 年2月15日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は同年4月18日に回復した。被験者は本試験を継続した。

## 1.5　20170609試験（主要解析）

### 1.5.1　死亡

該当なし。

### 1.5.2　その他の重篤な有害事象

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：プラセボ群

実際に投与された治験薬：プラセボ

有害事象名（PT［医師記載用語］）：卵巣腺腫［卵巣漿液性嚢胞腺腫］

被験者[redacted]は20170609試験に参加した4[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、緊張性頭痛、回転性めまい、更年期障害、AST増加、ALT増加、脂肪肝、及び高血圧であった。

被験者は二重盲検投与期の *前年8月19日に初回の治験薬投与を受けた。*前年10月15日、被験者は肝臓に損傷がないか検査するため腹部エコー検査を受けた。検査の結果から卵巣嚢胞が示され、同日、被験者にCTCAEグレード3の左卵巣多房性嚢胞性腫瘍［卵巣腺腫］が認められ、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、20[redacted]年4月14日に行った入院又は入院期間の延長であった。 *同 年1月6日に実施した血液検査では、CA-125、CA 19-9及びCEAは陰性であった。同年1月14日、腹部MRIによる卵巣嚢胞の精密検査の結果、左多房性嚢胞性良性腫瘍と診断され、手術が適応とされた。被験者に本事象に伴う症状は認められなかった。

本事象に対する処置は、エレトリプタン、ロキソプロフェン、アジルサルタン、ガドブトロール、ブチルスコポラミン臭化物、リザトリプタン、及びurodeoxycholic acidの投与であった。

重篤と判断された卵巣漿液性嚢胞腺腫の発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。卵巣腺腫の発現30日前から発現時までの併用薬は、エレトリプタン、ロキソプロフェン、リザトリプタン、及びアジルサルタンであった。

本事象発現前の直近の治験薬投与日は *前年9月17日であった。本事象は治験薬と関連ありと判断された。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ70 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：椎間板突出［椎間板ヘルニアの悪化］

被験者[redacted]は20170609試験に参加した3[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、頚肩腕症候群、緊張性頭痛、白血球増加症、花粉症、浮動性めまい、咽頭炎、口内炎、及び椎間板ヘルニアであった。

被験者は二重盲検投与期の20[redacted]年5月18日に初回の治験薬投与を受けた。同年4月17日、被験者は椎間板ヘルニアの症状を発現し、同年4月23日に診断が確定されていた。被験者は入院し、同年10月25日にCTCAEグレード3の椎間板ヘルニア［椎間板突出］の外科的修復術を受け、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。翌日、被験者は退院し帰宅した。本事象に対する処置は、ノイロトロピン、プレガバリン、トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン、セレコキシブ、イルソグラジン、リドカイン、コンドリアーゼ、アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム、生理食塩液、及びL-乳酸ナトリウムリンゲル液の投与であった。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。椎間板突出の発現30日前から発現時までの併用薬は、リザトリプタン、ドンペリドン、及びバファリンプレミアム（水酸化アルミニウム、アリルイソプロピルアセチル尿素、カフェイン、イブプロフェン、アセトアミノフェン）であった。

外科的修復術施行前の直近の治験薬投与日は *同年10月7日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬、医療機器又は治験の実施との関連なしと判断し、本事象の誘因は長時間の運転であったと報告した。本事象は同年10月26日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：エレヌマブ70 mg群

実際に投与された治験薬：エレヌマブ70 mg

有害事象名（PT［医師記載用語］）：くも膜下出血［くも膜下出血］、創傷［左側頭部のCONFUSED WOUND］、頭蓋骨骨折［頭蓋骨骨折］、鎖骨骨折［左鎖骨骨折］及び脳挫傷［脳挫傷］

被験者[redacted]は20170609試験に参加した5[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、胃炎、及び胃ポリープであった。

被験者は二重盲検投与期の20[redacted]年8月17日に初回の治験薬投与を受けた。約3週間後の同年9月11日、被験者は自転車走行中に転倒し、CTCAEグレード3のくも膜下出血［くも膜下出血］、CTCAEグレード2の左側頭部の“confused” wound［創傷］、CTCAEグレード2の左鎖骨骨折［鎖骨骨折］、CTCAEグレード1の脳挫傷［脳挫傷］、及びCTCAEグレード1の頭蓋骨骨折［頭蓋骨骨折］を発現し、これらの事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。被験者は緊急外来を受診し、頭部創傷の縫合を受け、くも膜下出血のため鎮静を行った。翌日、被験者は入院した。同日実施したCT検査の結果、頭蓋骨骨折、左鎖骨骨折、第3・第4肋骨骨折、及びくも膜下出血が示された。MRI検査及びX線検査が実施されたが、結果は報告されなかった。同年9月13日、鎮静終了後、被験者に外傷による一時的な「攪乱行動」が発現し、鎮静の調節及び身体抑制が行われた。同年9月14日、被験者は意識を回復し、4日後の同年9月18日、被験者は手すりを用いた歩行が可能となった。本事象に対する処置は、メトクロプラミド、ビタミンB1・糖・電解質・アミノ酸液、senna alexandrina leaf、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ブドウ糖-電解質液（開始液）、ジアゼパム、及びプロポフォールの投与であった。左鎖骨骨折のためバンドが装着された。同年10月1日、左鎖骨骨折に対し外科的修復術が予定された。 *翌 年1月25日、被験者は退院した。 *翌年2月21日、頭部の再CT検査が実施されたが、結果は報告されなかった。*翌年2月21日、くも膜下出血、創傷、鎖骨骨折、脳挫傷、及び頭蓋骨骨折の転帰は回復と報告された。

重篤と判断されたくも膜下出血、創傷、鎖骨骨折、脳挫傷、及び頭蓋骨骨折の発現前後7日間に発現した有害事象はCTCAEグレード1の便秘及びCTCAEグレード1の第3・第4肋骨骨折であった。これらの事象の発現30日前から発現時までの併用薬は、エレトリプタン臭化水素酸塩、メトクロプラミド、セレコキシブ、ベタヒスチンメシル酸塩、及びリザトリプタン安息香酸塩であった。

重篤と判断されたくも膜下出血、創傷、鎖骨骨折、脳挫傷、及び頭蓋骨骨折の直近の治験薬投与日は *同年8月17日であり、これらの事象発現により治験薬投与は中断された。治験責任医師は、いずれの有害事象も治験薬、医療機器又は治験の実施との関連なしと判断した。これらの事象は *翌年2月21日に回復し、同日、被験者は本試験を中止した。

**被験者番号**：[redacted]

無作為割付けされた投与群：プラセボ群

実際に投与された治験薬：プラセボ

有害事象名（PT［医師記載用語］）：虫垂炎［急性虫垂炎］

被験者[redacted]は20170609試験に参加した6[redacted]歳のアジア人女性であった。既往歴は、前兆を伴わない片頭痛、肩こり、不眠症、及び腰痛であった。

被験者は二重盲検投与期の20[redacted]年6月14日に初回の治験薬投与を受けた。同年10月26日、被験者は胃痛を発現し、その後CTCAEグレード4の急性虫垂炎［急性虫垂炎］と診断され、本事象は重篤な有害事象と判断された。重篤と判断された理由は、入院又は入院期間の延長であった。同年10月27日、被験者のC反応性蛋白は0.18 mg/dLであった。同日、被験者は入院し、腹腔鏡下虫垂切除術を受けた。本事象に対する追加の処置は、ロクロニウム、エフェドリン、スガマデクスナトリウム、生理食塩液、ブドウ糖加酢酸リンゲル液（フィジオ140及びソルアセトD）、セフメタゾール、リドカイン、ロキソプロフェン、ブプレノルフィン、総合電解質輸液、アスコルビン酸、バメタン、パラセタモール、メトクロプラミド、デスフルラン、レミフェンタニル、及びプロポフォールの投与であった。同年10月30日、被験者のC反応性蛋白は0.92 mg/dLであり、被験者は退院した。

本事象発現前後7日間に他の有害事象は発現しなかった。急性虫垂炎の発現30日前から発現時までの併用薬は、ゾルミトリプタン、バファリンプレミアム（水酸化アルミニウム、アリルイソプロピルアセチル尿素、カフェイン、イブプロフェン、アセトアミノフェン）、ケトプロフェン、及びゾルピデムであった。

虫垂切除術施行前の直近の治験薬投与日は *同 年10月4日であり、本事象発現に伴う治験薬投与の変更はなかった。治験責任医師は、本有害事象は治験薬、医療機器又は治験の実施との関連なしと判断した。本事象は同年11月1日に回復した。被験者は本試験を継続した。

*新承認情報提供時に置き換えた

# 付録 2. 有害事象の集計表

表 付録2-1　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（20120309試験：二重盲検投与期）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 136)<br>n (%) | AMG 334<br>28 mg QM<br>(N = 66)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 135)<br>n (%) | AMG 334<br>140 mg QM<br>(N = 137)<br>n (%) | AMG 334<br>Overall<br>(N = 338)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events | 92 (67.6) | 40 (60.6) | 95 (70.4) | 95 (69.3) | 230 (68.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 3 (2.2) | 4 (1.2) |
| 貧血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| リンパ節症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 心臓障害 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 4 (2.9) | 5 (1.5) |
| 心房細動 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 動悸 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 3 (0.9) |
| プリンツメタル狭心症 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 心室性期外収縮 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 耳および迷路障害 | 4 (2.9) | 1 (1.5) | 5 (3.7) | 4 (2.9) | 10 (3.0) |
| 難聴 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 感音性難聴 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 耳痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 内耳障害 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| メニエール病 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 突発性難聴 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 2 (0.6) |
| 耳鳴 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.2) | 0 (0.0) | 3 (0.9) |
| 回転性めまい | 2 (1.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 頭位性回転性めまい | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 眼障害 | 3 (2.2) | 2 (3.0) | 3 (2.2) | 4 (2.9) | 9 (2.7) |
| アレルギー性角膜炎 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 眼瞼炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 霰粒腫 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |

表 付録2-1　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（20120309試験：二重盲検投与期）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 136)<br>n (%) | AMG 334<br>28 mg QM<br>(N = 66)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 135)<br>n (%) | AMG 334<br>140 mg QM<br>(N = 137)<br>n (%) | AMG 334<br>Overall<br>(N = 338)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 眼乾燥 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 眼瞼湿疹 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 角膜炎 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 黄斑変性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 硝子体浮遊物 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 胃腸障害 | 19 (14.0) | 9 (13.6) | 26 (19.3) | 19 (13.9) | 54 (16.0) |
| 腹部膨満 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 腹痛 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 下腹部痛 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 上腹部痛 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 5 (3.7) | 2 (1.5) | 8 (2.4) |
| 慢性胃炎 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 大腸炎 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 便秘 | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 6 (4.4) | 7 (5.1) | 13 (3.8) |
| 齲歯 | 3 (2.2) | 2 (3.0) | 6 (4.4) | 2 (1.5) | 10 (3.0) |
| 下痢 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 口内乾燥 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 十二指腸潰瘍 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 排便困難 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 小腸炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 食中毒 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃炎 | 3 (2.2) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 3 (2.2) | 5 (1.5) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 痔核 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口腔内潰瘍形成 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 悪心 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 歯周病 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 2 (0.6) |
| 口内炎 | 1 (0.7) | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 4 (1.2) |
| 埋伏歯 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 歯痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |

表 付録2-1　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（20120309試験：二重盲検投与期）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 136)<br>n (%) | AMG 334<br>28 mg QM<br>(N = 66)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 135)<br>n (%) | AMG 334<br>140 mg QM<br>(N = 137)<br>n (%) | AMG 334<br>Overall<br>(N = 338)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (3.7) | 4 (6.1) | 11 (8.1) | 8 (5.8) | 23 (6.8) |
| 胸部不快感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 悪寒 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 疲労 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 異常感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| インフルエンザ様疾患 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 注射部位紅斑 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.2) | 3 (0.9) |
| 注射部位出血 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 注射部位知覚低下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.7) | 2 (3.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 注射部位そう痒感 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 3 (0.9) |
| 注射部位発疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 注射部位反応 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 注射部位腫脹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 倦怠感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 浮腫 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 末梢性浮腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 末梢腫脹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 発熱 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口渇 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 原発性胆汁性肝硬変 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 薬物性肝障害 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 脂肪肝 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 56 (41.2) | 28 (42.4) | 53 (39.3) | 62 (45.3) | 143 (42.3) |
| アデノウイルス結膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 口角口唇炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 気管支炎 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 3 (0.9) |

表 付録2-1　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（20120309試験：二重盲検投与期）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 136)<br>n (%) | AMG 334<br>28 mg QM<br>(N = 66)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 135)<br>n (%) | AMG 334<br>140 mg QM<br>(N = 137)<br>n (%) | AMG 334<br>Overall<br>(N = 338)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 結膜炎 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 細菌性結膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 膀胱炎 | 3 (2.2) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 4 (1.2) |
| 蓄膿 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感染性腸炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| ウイルス性腸炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 毛包炎 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 胃腸炎 | 4 (2.9) | 2 (3.0) | 2 (1.5) | 5 (3.6) | 9 (2.7) |
| ノロウイルス性胃腸炎 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 陰部ヘルペス | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 歯肉炎 | 0 (0.0) | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 3 (0.9) |
| Ｅ型肝炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| ヘルペスウイルス感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 帯状疱疹 | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 麦粒腫 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| インフルエンザ | 4 (2.9) | 1 (1.5) | 3 (2.2) | 1 (0.7) | 5 (1.5) |
| 腸結核 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 上咽頭炎 | 40 (29.4) | 22 (33.3) | 39 (28.9) | 45 (32.8) | 106 (31.4) |
| 口腔ヘルペス | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 外耳炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 中耳炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 会陰膿瘍 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 歯周炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 扁桃周囲膿瘍 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 咽頭炎 | 3 (2.2) | 3 (4.5) | 5 (3.7) | 3 (2.2) | 11 (3.3) |
| マイコプラズマ性肺炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 鼻炎 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| ロタウイルス感染 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 付録2-1　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（20120309試験：二重盲検投与期）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 136)<br>n (%) | AMG 334<br>28 mg QM<br>(N = 66)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 135)<br>n (%) | AMG 334<br>140 mg QM<br>(N = 137)<br>n (%) | AMG 334<br>Overall<br>(N = 338)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 足部白癬 | 0 (0.0) | 2 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 扁桃炎 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 上気道感染 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 尿路感染 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 (3.7) | 3 (4.5) | 6 (4.4) | 7 (5.1) | 16 (4.7) |
| 節足動物咬傷 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 節足動物刺傷 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 耳擦過傷 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 上顎炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 腓骨骨折 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 手骨折 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 靭帯損傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 靭帯捻挫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 半月板損傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 肉離れ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 処置による疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 肋骨骨折 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 皮膚擦過傷 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 創傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 臨床検査 | 2 (1.5) | 2 (3.0) | 5 (3.7) | 3 (2.2) | 10 (3.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 心電図Ｔ波逆転 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 好中球数減少 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 便潜血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |

表 付録2-1　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（20120309試験：二重盲検投与期）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 136)<br>n (%) | AMG 334<br>28 mg QM<br>(N = 66)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 135)<br>n (%) | AMG 334<br>140 mg QM<br>(N = 137)<br>n (%) | AMG 334<br>Overall<br>(N = 338)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 体重減少 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 白血球数減少 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 食欲減退 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高脂血症 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 16 (11.8) | 7 (10.6) | 19 (14.1) | 11 (8.0) | 37 (10.9) |
| 関節痛 | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 関節炎 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 背部痛 | 2 (1.5) | 3 (4.5) | 7 (5.2) | 1 (0.7) | 11 (3.3) |
| 筋膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 椎間板障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 椎間板突出 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 筋肉疲労 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 筋痙縮 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 筋骨格痛 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 筋骨格硬直 | 2 (1.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 筋肉痛 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 筋膜疼痛症候群 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頚部痛 | 2 (1.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 4 (1.2) |
| 変形性関節症 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 骨粗鬆症 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 四肢痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 関節周囲炎 | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 脊椎靭帯骨化症 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 変形性脊椎症 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 全身性エリテマトーデス | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 腱炎 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腱鞘炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |

表 付録2-1　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（20120309試験：二重盲検投与期）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 136)<br>n (%) | AMG 334<br>28 mg QM<br>(N = 66)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 135)<br>n (%) | AMG 334<br>140 mg QM<br>(N = 137)<br>n (%) | AMG 334<br>Overall<br>(N = 338)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 3 (0.9) |
| アクロコルドン | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 肝臓血管腫 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腎細胞癌 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 子宮平滑筋腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 2 (0.6) |
| 神経系障害 | 15 (11.0) | 2 (3.0) | 11 (8.1) | 5 (3.6) | 18 (5.3) |
| 頚髄神経根障害 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頚腕症候群 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 浮動性めまい | 4 (2.9) | 1 (1.5) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 3 (0.9) |
| 頭痛 | 5 (3.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 4 (1.2) |
| 肋間神経痛 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 片頭痛 | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 錯感覚 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 失神寸前の状態 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 坐骨神経痛 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 傾眠 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 3 (2.2) | 0 (0.0) | 3 (0.9) |
| 精神障害 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 3 (2.2) | 2 (1.5) | 6 (1.8) |
| 急性ストレス反応 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 不安 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 不安障害 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 抑うつ気分 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 腎結石症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 尿管結石症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |

表 付録2-1　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（20120309試験：二重盲検投与期）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 136)<br>n (%) | AMG 334<br>28 mg QM<br>(N = 66)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 135)<br>n (%) | AMG 334<br>140 mg QM<br>(N = 137)<br>n (%) | AMG 334<br>Overall<br>(N = 338)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.7) | 2 (3.0) | 4 (3.0) | 0 (0.0) | 6 (1.8) |
| 子宮頚管ポリープ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 月経困難症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 性器出血 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 不規則月経 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 不正子宮出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 卵巣機能不全 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 排卵痛 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 7 (5.1) | 4 (6.1) | 6 (4.4) | 6 (4.4) | 16 (4.7) |
| 喘息 | 4 (2.9) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 咳嗽 | 2 (1.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 4 (1.2) |
| 喉頭肉芽腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 口腔咽頭不快感 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口腔咽頭痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.2) | 1 (0.7) | 4 (1.2) |
| 逆流性喉頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 鼻漏 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 上気道の炎症 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 3 (0.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (4.4) | 5 (7.6) | 9 (6.7) | 10 (7.3) | 24 (7.1) |
| ざ瘡 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 皮脂欠乏症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 接触皮膚炎 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 3 (0.9) |
| 皮膚乾燥 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 湿疹 | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 3 (2.2) | 2 (1.5) | 5 (1.5) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |

表 付録2-1　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（20120309試験：二重盲検投与期）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 136)<br>n (%) | AMG 334<br>28 mg QM<br>(N = 66)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 135)<br>n (%) | AMG 334<br>140 mg QM<br>(N = 137)<br>n (%) | AMG 334<br>Overall<br>(N = 338)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 皮下出血 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 過角化 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 発疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| そう痒性皮疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 日光皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 中毒性皮疹 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 血管障害 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 4 (1.2) |
| 高血圧 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 内出血 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 起立性低血圧 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 静脈瘤 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n / N * 100
Coded using MedDRA version 20.1

[redacted]

表 付録2-2　治験薬と関連がある有害事象（安全性解析対象集団）（20120309試験：二重盲検投与期）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 136)<br>n (%) | AMG 334<br>28 mg QM<br>(N = 66)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 135)<br>n (%) | AMG 334<br>140 mg QM<br>(N = 137)<br>n (%) | AMG 334<br>Overall<br>(N = 338)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment-related treatment-emergent adverse events | 6 (4.4) | 5 (7.6) | 17 (12.6) | 13 (9.5) | 35 (10.4) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 貧血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 動悸 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 胃腸障害 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 6 (4.4) | 7 (5.1) | 14 (4.1) |
| 下腹部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 上腹部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 慢性胃炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 5 (3.6) | 7 (2.1) |
| 排便困難 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 胃炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 口内炎 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (0.7) | 1 (1.5) | 4 (3.0) | 6 (4.4) | 11 (3.3) |
| 異常感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| インフルエンザ様疾患 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 注射部位紅斑 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 2 (0.6) |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注射部位そう痒感 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 注射部位発疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 注射部位反応 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 倦怠感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |

表 付録2-2　治験薬と関連がある有害事象（安全性解析対象集団）（20120309試験：二重盲検投与期）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 136)<br>n (%) | AMG 334<br>28 mg QM<br>(N = 66)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 135)<br>n (%) | AMG 334<br>140 mg QM<br>(N = 137)<br>n (%) | AMG 334<br>Overall<br>(N = 338)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 3 (0.9) |
| 胃腸炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 上咽頭炎 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 5 (1.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 好中球数減少 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 体重減少 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 白血球数減少 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高脂血症 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 5 (1.5) |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 筋肉疲労 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 四肢痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.6) |
| 全身性エリテマトーデス | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 神経系障害 | 3 (2.2) | 1 (1.5) | 3 (2.2) | 0 (0.0) | 4 (1.2) |
| 浮動性めまい | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感覚鈍麻 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 片頭痛 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 傾眠 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 3 (2.2) | 0 (0.0) | 3 (0.9) |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 喉頭肉芽腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 逆流性喉頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |

表 付録2-2　治験薬と関連がある有害事象（安全性解析対象集団）（20120309試験：二重盲検投与期）（続き）

| | | AMG 334 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 136)<br>n (%) | 28 mg QM<br>(N = 66)<br>n (%) | 70 mg QM<br>(N = 135)<br>n (%) | 140 mg QM<br>(N = 137)<br>n (%) | Overall<br>(N = 338)<br>n (%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| そう痒性皮疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n / N * 100
Coded using MedDRA version 20.1



## 表 付録2-3　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）
## （20170609試験：二重盲検投与期）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 131)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 130)<br>n (%) |
|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events | 78 (59.5) | 86 (66.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| リンパ節炎 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.8) | 2 (1.5) |
| 耳管狭窄 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 頭位性回転性めまい | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 耳鳴 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 眼障害 | 3 (2.3) | 2 (1.5) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 眼痛 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 眼瞼痙攣 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 角膜炎 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 硝子体出血 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 14 (10.7) | 31 (23.8) |
| 便秘 | 2 (1.5) | 6 (4.6) |
| 口内炎 | 2 (1.5) | 5 (3.8) |
| 下痢 | 1 (0.8) | 5 (3.8) |
| 齲歯 | 2 (1.5) | 4 (3.1) |
| 胃炎 | 2 (1.5) | 3 (2.3) |
| 腹部不快感 | 0 (0.0) | 3 (2.3) |
| 腹痛 | 1 (0.8) | 2 (1.5) |
| 上腹部痛 | 1 (0.8) | 2 (1.5) |
| 歯痛 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| 腹部膨満 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 下腹部痛 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 口角口唇炎 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 慢性胃炎 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 消化不良 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 歯肉腫脹 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 大腸ポリープ | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 悪心 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 食道炎 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 食中毒 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 腰ヘルニア | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (3.1) | 8 (6.2) |
| 注射部位紅斑 | 0 (0.0) | 2 (1.5) |
| 発熱 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| 悪寒 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 注射部位内出血 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 注射部位そう痒感 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 注射部位腫脹 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 倦怠感 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 無力症 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 温度変化不耐症 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |

表 付録2-3　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）
（20170609試験：二重盲検投与期）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 131)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 130)<br>n (%) |
|---|---|---|
| 肝胆道系障害 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 胆嚢ポリープ | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 肝機能異常 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 免疫系障害 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 節足動物刺傷アレルギー | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 53 (40.5) | 49 (37.7) |
| 上咽頭炎 | 37 (28.2) | 35 (26.9) |
| 胃腸炎 | 4 (3.1) | 5 (3.8) |
| 咽頭炎 | 4 (3.1) | 5 (3.8) |
| 副鼻腔炎 | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 膀胱炎 | 1 (0.8) | 2 (1.5) |
| ヘルペスウイルス感染 | 0 (0.0) | 2 (1.5) |
| 帯状疱疹 | 0 (0.0) | 2 (1.5) |
| 気管支炎 | 2 (1.5) | 1 (0.8) |
| インフルエンザ | 2 (1.5) | 1 (0.8) |
| 上気道感染 | 2 (1.5) | 1 (0.8) |
| 結膜炎 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 歯肉炎 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| ヘリコバクター性胃炎 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| ヘリコバクター感染 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 単純ヘルペス | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 口腔ヘルペス | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| レンサ球菌感染 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 尿道炎 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 耳下腺炎 | 2 (1.5) | 0 (0.0) |
| 歯膿瘍 | 2 (1.5) | 0 (0.0) |
| 虫垂炎 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 毛包炎 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 麦粒腫 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 中耳炎 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 膿疱 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 足部白癬 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 (5.3) | 8 (6.2) |
| 挫傷 | 2 (1.5) | 1 (0.8) |
| 肋骨骨折 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| 節足動物刺傷 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 脳挫傷 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 鎖骨骨折 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 角膜擦過傷 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 骨折 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 手骨折 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 靭帯捻挫 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 筋挫傷 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 頭蓋骨骨折 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 熱傷 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 創傷 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 動物咬傷 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 転倒 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 熱中症 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |

表 付録2-3　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）
（20170609試験：二重盲検投与期）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 131)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 130)<br>n (%) |
|---|---|---|
| 関節損傷 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 半月板損傷 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 高血糖 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 14 (10.7) | 22 (16.9) |
| 背部痛 | 6 (4.6) | 7 (5.4) |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.8) | 5 (3.8) |
| 足底筋膜炎 | 1 (0.8) | 3 (2.3) |
| 筋肉痛 | 0 (0.0) | 2 (1.5) |
| 腱鞘炎 | 0 (0.0) | 2 (1.5) |
| 関節炎 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| 四肢痛 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| 椎間板突出 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 四肢腫瘤 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 脛骨内側過労性症候群 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 変形性脊椎症 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 関節雑音 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 頚部痛 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 骨粗鬆症 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 顎関節症候群 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 腱炎 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 卵巣腺腫 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 4 (3.1) | 8 (6.2) |
| 後頭神経痛 | 0 (0.0) | 2 (1.5) |
| 傾眠 | 0 (0.0) | 2 (1.5) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| 味覚不全 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 肋間神経痛 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 神経痛 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| くも膜下出血 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 片頭痛 | 2 (1.5) | 0 (0.0) |
| 浮動性めまい | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 製品の問題 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 医療機器破損 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 精神障害 | 3 (2.3) | 2 (1.5) |
| 不眠症 | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| 不安 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 3 (2.3) | 3 (2.3) |
| 乳房障害 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 不正子宮出血 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |

## 表 付録2-3　発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団）（20170609試験：二重盲検投与期）（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 131)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 130)<br>n (%) |
|---|---|---|
| 多嚢胞性卵巣 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 性器出血 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 卵巣嚢胞 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 頻発月経 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 (4.6) | 5 (3.8) |
| 鼻漏 | 0 (0.0) | 3 (2.3) |
| 咳嗽 | 3 (2.3) | 1 (0.8) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| 発声障害 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 息詰まり | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (3.8) | 13 (10.0) |
| 接触皮膚炎 | 1 (0.8) | 2 (1.5) |
| 皮膚炎 | 0 (0.0) | 2 (1.5) |
| 湿疹 | 0 (0.0) | 2 (1.5) |
| 丘疹状蕁麻疹 | 0 (0.0) | 2 (1.5) |
| 円形脱毛症 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 薬疹 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 特発性蕁麻疹 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 発疹 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 蕁麻疹 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 水疱 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 異汗性湿疹 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 紅斑 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 日光皮膚炎 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 血管障害 | 2 (1.5) | 0 (0.0) |
| 高血圧 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 起立性低血圧 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n / N * 100
Coded using MedDRA version 22.1

[redacted]

## 表 付録2-4　治験薬と関連がある有害事象（安全性解析対象集団）
## （20170609試験：二重盲検投与期）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N = 131)<br>n (%) | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 130)<br>n (%) |
|---|---|---|
| Number of subjects reporting treatment-related treatment-emergent adverse events | 5 (3.8) | 10 (7.7) |
| 眼障害 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 硝子体出血 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 1 (0.8) | 2 (1.5) |
| 便秘 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| 悪心 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (0.8) | 5 (3.8) |
| 注射部位紅斑 | 0 (0.0) | 2 (1.5) |
| 注射部位そう痒感 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 注射部位腫脹 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 発熱 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 背部痛 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 卵巣腺腫 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 2 (1.5) |
| 後頭神経痛 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 傾眠 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| 円形脱毛症 | 0 (0.0) | 1 (0.8) |
| 紅斑 | 1 (0.8) | 0 (0.0) |

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n / N * 100
Coded using MedDRA version 22.1

[redacted]

表 付録2-5　虚血性中枢神経系血管障害に該当する有害事象（安全性解析対象集団）
（20120178試験：非盲検投与期）

| | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | 70 mg QM<br>(N = 383)<br>n (%) / e [r] | 140 mg QM<br>(N = 250)<br>n (%) / e [r] | 70/140 mg QM<br>(N = 383)<br>n (%) / e [r] |
| --- No data to report --- | - (-) / - [-] | - (-) / - [-] | - (-) / - [-] |

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in that category during corresponding dose period
% = n/N * 100
e = Sum across all subjects, the total time to first event or total follow-up time if no event (years)
r = Exposure adjusted subject rate per 100 subject years (n/e*100)
Coded using MedDRA version 22.1.
Sort by descending order of 'r' in the column 'AMG 334 70/140 mg', 'AMG 334 140 mg' and 'AMG 334 70 mg'.
This table is based on the following search criterion: Ischaemic Central Nervous System Vascular Conditions SMQ (Narrow).

[redacted]

表 付録2-6　高血圧に該当する有害事象（安全性解析対象集団）
（20120178試験：非盲検投与期）

| | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | 70 mg QM<br>(N = 383)<br>n (%) / e [r] | 140 mg QM<br>(N = 250)<br>n (%) / e [r] | 70/140 mg QM<br>(N = 383)<br>n (%) / e [r] |
| All treatment-emergent hypertension adverse events | 16 (4.2) / 672.7 [2.4] | 12 (4.8) / 673.8 [1.8] | 27 (7.0) / 1321.0 [2.0] |
| 血管障害 | 14 (3.7) / 672.8 [2.1] | 11 (4.4) / 674.0 [1.6] | 25 (6.5) / 1321.2 [1.9] |
| 　高血圧 | 14 (3.7) / 672.8 [2.1] | 11 (4.4) / 674.0 [1.6] | 25 (6.5) / 1321.2 [1.9] |
| 臨床検査 | 1 (0.3) / 686.6 [0.1] | 1 (0.4) / 690.9 [0.1] | 2 (0.5) / 1377.5 [0.1] |
| 　レニン増加 | 0 (0.0) / 686.8 [0.0] | 1 (0.4) / 690.9 [0.1] | 1 (0.3) / 1377.6 [<0.1] |
| 　拡張期血圧上昇 | 1 (0.3) / 686.6 [0.1] | 0 (0.0) / 691.1 [0.0] | 1 (0.3) / 1377.7 [<0.1] |
| 心臓障害 | 1 (0.3) / 686.8 [0.1] | 0 (0.0) / 691.1 [0.0] | 1 (0.3) / 1377.9 [<0.1] |
| 　高血圧性心疾患 | 1 (0.3) / 686.8 [0.1] | 0 (0.0) / 691.1 [0.0] | 1 (0.3) / 1377.9 [<0.1] |

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in that category during corresponding dose period
% = n/N * 100
e = Sum across all subjects, the total time to first event or total follow-up time if no event (years)
r = Exposure adjusted subject rate per 100 subject years (n/e*100)
Coded using MedDRA version 22.1.
Sort by descending order of 'r' in the column 'AMG 334 70/140 mg', 'AMG 334 140 mg' and 'AMG 334 70 mg'.
This table is based on the following search criterion: hypertension SMQ (narrow and broad).

[redacted]

## 表 付録2-7 便秘に該当する有害事象（安全性解析対象集団）
## （20120178試験：非盲検投与期）

| | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | 70 mg QM<br>(N = 383)<br>n (%) / e [r] | 140 mg QM<br>(N = 250)<br>n (%) / e [r] | 70/140 mg QM<br>(N = 383)<br>n (%) / e [r] |
| All treatment-emergent constipation adverse events | 11 (2.9) / 675.1 [1.6] | 18 (7.2) / 654.9 [2.7] | 29 (7.6) / 1308.6 [2.2] |
| 胃腸障害 | 11 (2.9) / 675.1 [1.6] | 18 (7.2) / 654.9 [2.7] | 29 (7.6) / 1308.6 [2.2] |
| 便秘 | 9 (2.3) / 677.1 [1.3] | 15 (6.0) / 660.9 [2.3] | 24 (6.3) / 1322.3 [1.8] |
| 腹部膨満 | 0 (0.0) / 686.8 [0.0] | 2 (0.8) / 687.2 [0.3] | 2 (0.5) / 1373.9 [0.1] |
| 糞塊 | 1 (0.3) / 685.2 [0.1] | 0 (0.0) / 691.1 [0.0] | 1 (0.3) / 1373.3 [<0.1] |
| 便習慣変化 | 1 (0.3) / 686.3 [0.1] | 0 (0.0) / 691.1 [0.0] | 1 (0.3) / 1374.8 [<0.1] |
| 鼓腸 | 0 (0.0) / 686.8 [0.0] | 1 (0.4) / 689.0 [0.1] | 1 (0.3) / 1375.8 [<0.1] |
| 腸閉塞 | 0 (0.0) / 686.8 [0.0] | 1 (0.4) / 690.6 [0.1] | 1 (0.3) / 1377.3 [<0.1] |

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in that category during corresponding dose period
% = n/N * 100
e = Sum across all subjects, the total time to first event or total follow-up time if no event (years)
r = Exposure adjusted subject rate per 100 subject years (n/e*100)
Coded using MedDRA version 22.1.
Sort by descending order of 'r' in the column 'AMG 334 70/140 mg', 'AMG 334 140 mg' and 'AMG 334 70 mg'.
This table is based on the following search criterion: constipation AMQ (narrow and broad).

[redacted]

## 表 付録2-8 末梢性動脈疾患に該当する有害事象（安全性解析対象集団）
## （20120178試験：非盲検投与期）

| | AMG 334 | | |
|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | 70 mg QM<br>(N = 383)<br>n (%) / e [r] | 140 mg QM<br>(N = 250)<br>n (%) / e [r] | All<br>(N = 383)<br>n (%) / e [r] |
| All treatment-emergent peripheral arterial disease adverse events | 0 (0.0) / 686.8 [0.0] | 1 (0.4) / 689.7 [0.1] | 1 (0.3) / 1376.5 [<0.1] |
| 血管障害 | 0 (0.0) / 686.8 [0.0] | 1 (0.4) / 689.7 [0.1] | 1 (0.3) / 1376.5 [<0.1] |
| 末梢動脈血栓症 | 0 (0.0) / 686.8 [0.0] | 1 (0.4) / 689.7 [0.1] | 1 (0.3) / 1376.5 [<0.1] |

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in that category during corresponding dose period
% = n/N * 100
e = Sum across all subjects, the total time to first event or total follow-up time if no event (years)
r = Exposure adjusted subject rate per 100 subject years (n/e*100)
Coded using MedDRA version 22.1.
Sort by descending order of 'r' in the column 'AMG 334 70/140 mg', 'AMG 334 140 mg' and 'AMG 334 70 mg'.
This table is based on the following search criterion: peripheral arterial disease AMQ (narrow).

[redacted]

## 表 付録2-9 虚血性心疾患に該当する有害事象（安全性解析対象集団）（20120178試験：非盲検投与期）

| System Organ Class<br>Preferred Term | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 383)<br>n (%) / e [r] | <br>140 mg QM<br>(N = 250)<br>n (%) / e [r] | <br>70/140 mg QM<br>(N = 383)<br>n (%) / e [r] |
|---|---|---|---|
| All treatment-emergent ischaemic heart disease adverse events | 9 (2.3) / 679.3 [1.3] | 7 (2.8) / 681.0 [1.0] | 15 (3.9) / 1344.5 [1.1] |
| 臨床検査 | 8 (2.1) / 679.4 [1.2] | 5 (2.0) / 683.1 [0.7] | 12 (3.1) / 1346.7 [0.9] |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 6 (1.6) / 680.2 [0.9] | 5 (2.0) / 683.1 [0.7] | 10 (2.6) / 1350.9 [0.7] |
| 心電図Ｔ波逆転 | 1 (0.3) / 686.4 [0.1] | 0 (0.0) / 691.1 [0.0] | 1 (0.3) / 1374.2 [<0.1] |
| 血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加 | 1 (0.3) / 686.3 [0.1] | 0 (0.0) / 691.1 [0.0] | 1 (0.3) / 1377.4 [<0.1] |
| 心臓障害 | 1 (0.3) / 686.6 [0.1] | 2 (0.8) / 689.0 [0.3] | 3 (0.8) / 1375.6 [0.2] |
| 心筋梗塞 | 0 (0.0) / 686.8 [0.0] | 1 (0.4) / 689.3 [0.1] | 1 (0.3) / 1376.0 [<0.1] |
| 冠動脈狭窄 | 0 (0.0) / 686.8 [0.0] | 1 (0.4) / 690.8 [0.1] | 1 (0.3) / 1377.6 [<0.1] |
| 狭心症 | 0 (0.0) / 686.8 [0.0] | 1 (0.4) / 690.9 [0.1] | 1 (0.3) / 1377.7 [<0.1] |
| 心筋虚血 | 1 (0.3) / 686.6 [0.1] | 0 (0.0) / 691.1 [0.0] | 1 (0.3) / 1377.8 [<0.1] |

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in that category during corresponding dose period
% = n/N * 100
e = Sum across all subjects, the total time to first event or total follow-up time if no event (years)
r = Exposure adjusted subject rate per 100 subject years (n/e*100)
Coded using MedDRA version 22.1.
Sort by descending order of 'r' in the column 'AMG 334 70/140 mg', 'AMG 334 140 mg' and 'AMG 334 70 mg'.
This table is based on the following search criterion: ischaemic heart disease SMQ (narrow and broad).

[redacted]

## 表 付録2-10 脱毛症に該当する有害事象（安全性解析対象集団）（20120178試験：非盲検投与期）

| System Organ Class<br>Preferred Term | AMG 334<br>70 mg QM<br>(N = 383)<br>n (%) / e [r] | <br>140 mg QM<br>(N = 250)<br>n (%) / e [r] | <br>70/140 mg QM<br>(N = 383)<br>n (%) / e [r] |
|---|---|---|---|
| All treatment-emergent alopecias adverse events | 1 (0.3) / 684.5 [0.1] | 1 (0.4) / 690.0 [0.1] | 2 (0.5) / 1371.7 [0.1] |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.3) / 684.5 [0.1] | 1 (0.4) / 690.0 [0.1] | 2 (0.5) / 1371.7 [0.1] |
| 脱毛症 | 1 (0.3) / 684.5 [0.1] | 1 (0.4) / 690.0 [0.1] | 2 (0.5) / 1371.7 [0.1] |

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event in that category during corresponding dose period
% = n/N * 100
e = Sum across all subjects, the total time to first event or total follow-up time if no event (years)
r = Exposure adjusted subject rate per 100 subject years (n/e*100)
Coded using MedDRA version 22.1.
Sort by descending order of 'r' in the column 'AMG 334 70/140 mg', 'AMG 334 140 mg' and 'AMG 334 70 mg'.
This table is based on the following search criterion: alopecias AMQ (broad)

[redacted]