2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 1
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 背景 7
2.7.3.1.2 試験デザイン 14
2.7.3.1.2.1 M22-056 試験 14
2.7.3.1.2.2 3101-303-002 試験 15
2.7.3.1.2.3 CGP-MD-01 試験 15
2.7.3.1.2.4 3101-301-002 試験 16
2.7.3.1.2.5 3101-304-002 試験 17
2.7.3.1.2.6 3101-306-002 試験 18
2.7.3.1.2.7 3101-302-002 試験 19
2.7.3.1.3 解析対象集団 20
2.7.3.1.4 有効性評価項目 21
2.7.3.1.4.1 評価項目の定義 21
2.7.3.1.4.2 主要評価項目 23
2.7.3.1.4.3 副次評価項目 23
2.7.3.1.4.4 その他の評価項目 24
2.7.3.1.4.5 長期安全性試験の評価項目 24
2.7.3.1.5 統計解析 25
2.7.3.1.5.1 主要評価項目の解析 25
2.7.3.1.5.2 副次評価項目の解析 25
2.7.3.1.5.3 部分集団解析 26
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 27
2.7.3.2.1 M22-056 試験（12 週） 27
2.7.3.2.2 3101-303-002 試験 27
2.7.3.2.3 CGP-MD-01 試験 27
2.7.3.2.4 3101-301-002 試験 29
2.7.3.2.5 3101-304-002 試験 30
2.7.3.2.6 3101-306-002 試験 30
2.7.3.2.7 3101-302-002 試験 31
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1 試験対象集団 32

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 32
2.7.3.3.1.1.1 M22-056 試験（12 週） 32
2.7.3.3.1.1.2 3101-303-002 試験 32
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性 33
2.7.3.3.1.2.1 M22-056 試験（12 週） 33
2.7.3.3.1.2.2 3101-303-002 試験 33
2.7.3.3.2 全試験を通しての有効性の結果の比較 33
2.7.3.3.2.1 主要評価項目 33
2.7.3.3.2.1.1 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量 33
2.7.3.3.2.1.1.1 M22-056 試験（12 週） 33
2.7.3.3.2.1.1.2 3101-303-002 試験 35
2.7.3.3.2.2 副次評価項目 36
2.7.3.3.2.2.1 12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの変化量 36
2.7.3.3.2.2.1.1 M22-056 試験（12 週） 36
2.7.3.3.2.2.1.2 3101-303-002 試験 36
2.7.3.3.2.2.2 12 週間の二重盲検期間での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量 36
2.7.3.3.2.2.2.1 M22-056 試験（12 週） 36
2.7.3.3.2.2.2.2 3101-303-002 試験 36
2.7.3.3.2.2.3 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合 36
2.7.3.3.2.2.3.1 M22-056 試験（12 週） 36
2.7.3.3.2.2.3.2 3101-303-002 試験 37
2.7.3.3.2.2.4 12 週時の MSQ v2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの変化量 37
2.7.3.3.2.2.4.1 M22-056 試験（12 週） 37
2.7.3.3.2.2.4.2 3101-303-002 試験 37
2.7.3.3.2.2.5 12 週間の二重盲検期間での AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量 37
2.7.3.3.2.2.5.1 M22-056 試験（12 週） 37
2.7.3.3.2.2.5.2 3101-303-002 試験 37
2.7.3.3.2.2.6 12 週間の二重盲検期間での AIM-D の身体障害ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量 38
2.7.3.3.2.2.6.1 M22-056 試験（12 週） 38

2.7.3.3.2.2.6.2 3101-303-002 試験 38
2.7.3.3.2.3 その他の評価項目 38
2.7.3.3.2.3.1 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少率の累積分布関数 38
2.7.3.3.2.3.1.1 M22-056 試験（12 週） 38
2.7.3.3.2.3.1.2 3101-303-002 試験 38
2.7.3.3.2.3.2 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 25%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合 39
2.7.3.3.2.3.2.1 M22-056 試験（12 週） 39
2.7.3.3.2.3.2.2 3101-303-002 試験 39
2.7.3.3.2.3.3 4 週ごとの MMD が 25%以上，50%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合 39
2.7.3.3.2.3.3.1 M22-056 試験（12 週） 39
2.7.3.3.2.3.3.2 3101-303-002 試験 39
2.7.3.3.2.3.4 12 週間の二重盲検期間での 4 週ごとの有効性 40
2.7.3.3.2.3.4.1 M22-056 試験（12 週） 40
2.7.3.3.2.3.4.2 3101-303-002 試験 40
2.7.3.3.2.3.5 投与開始後最初の 1 ヵ月間での週ごとの有効性 40
2.7.3.3.2.3.5.1 M22-056 試験（12 週） 40
2.7.3.3.2.3.5.2 3101-303-002 試験 41
2.7.3.3.2.3.6 投与開始後最初の 1 週間での日ごとの有効性 41
2.7.3.3.2.3.6.1 M22-056 試験（12 週） 41
2.7.3.3.2.3.6.2 3101-303-002 試験 41
2.7.3.3.2.3.7 月間累積頭痛時間のベースラインからの変化量 41
2.7.3.3.2.3.7.1 M22-056 試験（12 週） 41
2.7.3.3.2.3.7.2 3101-303-002 試験 42
2.7.3.3.2.3.8 トリプタンの月間使用日数のベースラインからの変化量 42
2.7.3.3.2.3.8.1 M22-056 試験（12 週） 42
2.7.3.3.2.3.8.2 3101-303-002 試験 42
2.7.3.3.2.3.9 悪心及び / 又は嘔吐症状を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量 42
2.7.3.3.2.3.9.1 M22-056 試験（12 週） 42
2.7.3.3.2.3.9.2 3101-303-002 試験 43
2.7.3.3.2.3.10 光過敏又は音過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量 43
2.7.3.3.2.3.10.1 M22-056 試験（12 週） 43

2.7.3.3.2.3.10.2 3101-303-002 試験 43
2.7.3.3.2.3.11 その他の健康アウトカム評価項目 44
2.7.3.3.2.3.11.1 HIT-6 44
2.7.3.3.2.3.11.1.1 M22-056 試験（12 週） 44
2.7.3.3.2.3.11.1.2 3101-303-002 試験 44
2.7.3.3.2.3.11.2 患者満足度 44
2.7.3.3.2.3.11.2.1 M22-056 試験（12 週） 44
2.7.3.3.2.3.11.2.2 3101-303-002 試験 44
2.7.3.3.2.3.11.3 WPAI: MIGRAINE 45
2.7.3.3.2.3.11.3.1 M22-056 試験（12 週） 45
2.7.3.3.2.3.11.3.2 3101-303-002 試験 45
2.7.3.3.2.3.11.4 MIDAS 46
2.7.3.3.2.3.11.4.1 M22-056 試験（12 週） 46
2.7.3.3.2.3.11.4.2 3101-303-002 試験 46
2.7.3.3.2.3.11.5 MSQ v2.1 46
2.7.3.3.2.3.11.5.1 M22-056 試験（12 週） 46
2.7.3.3.2.3.11.5.2 3101-303-002 試験 47
2.7.3.3.3 部分集団解析 47
2.7.3.3.3.1 年齢 47
2.7.3.3.3.1.1 M22-056 試験（12 週） 47
2.7.3.3.3.1.2 3101-303-002 試験 47
2.7.3.3.3.2 性別 48
2.7.3.3.3.2.1 M22-056 試験（12 週） 48
2.7.3.3.3.2.2 3101-303-002 試験 48
2.7.3.3.3.3 人種 48
2.7.3.3.3.3.1 M22-056 試験（12 週） 48
2.7.3.3.3.3.2 3101-303-002 試験 48
2.7.3.3.3.4 体格指数 48
2.7.3.3.3.4.1 M22-056 試験（12 週） 48
2.7.3.3.3.4.2 3101-303-002 試験 49
2.7.3.3.3.5 ベースラインの MMD 49
2.7.3.3.3.5.1 M22-056 試験（12 週） 49
2.7.3.3.3.5.2 3101-303-002 試験 49
2.7.3.3.3.6 片頭痛予防薬の使用歴 49
2.7.3.3.3.6.1 M22-056 試験（12 週） 49

2.7.3.3.3.6.2 3101-303-002 試験 49
2.7.3.3.3.7 片頭痛予防薬で効果不十分の経験 50
2.7.3.3.3.7.1 M22-056 試験（12 週） 50
2.7.3.3.3.7.2 3101-303-002 試験 50
2.7.3.3.3.8 前兆の有無 50
2.7.3.3.3.8.1 M22-056 試験（12 週） 50
2.7.3.3.3.8.2 3101-303-002 試験 51
2.7.3.3.3.9 日本人集団及び全体集団の結果の一貫性 51
2.7.3.3.3.9.1 被験者の内訳 51
2.7.3.3.3.9.2 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性 51
2.7.3.3.3.9.3 有効性の結果 51
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 53
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 55
2.7.3.5.1 被験者の内訳 55
2.7.3.5.2 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性 55
2.7.3.5.3 有効性の結果 55
2.7.3.5.3.1 MMD のベースラインからの変化量 55
2.7.3.5.3.2 月間頭痛日数のベースラインからの変化量 57
2.7.3.5.3.3 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量 57
2.7.3.5.3.4 MMD が 25%以上，50%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合 58
2.7.3.5.3.5 MSQ v2.1 の各ドメインスコアのベースラインからの変化量 58
2.7.3.5.3.6 AIM-D の日常活動機能ドメイン及び身体障害ドメインの月間スコアのベースラインからの変化量 58
2.7.3.5.3.7 HIT-6 合計スコアのベースラインからの変化量 59
2.7.3.6 付録 60

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
AIM-D	Activity Impairment in Migraine–Diary	片頭痛による活動障害－ダイアリー
BID	twice daily	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
CGRP	calcitonin gene-related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CI	confidence interval	信頼区間
CM	chronic migraine	慢性片頭痛
CSR	clinical study report	治験総括報告書
eDiary	electronic diary	電子日誌
EM	episodic migraine	反復性片頭痛
HIT-6	Headache Impact Test	–
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders, 3rd edition	国際頭痛分類第 3 版
JA	Japan Analysis	–
J-CSE	Japan Summary of Clinical Efficacy	–
LS	least squares	最小二乗
MIDAS	Migraine Disability Assessment	–
mITT	modified intent-to-treat	–
MMD	monthly migraine days	月間片頭痛日数
MMRM	mixed-effect model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MSQ v2.1	Migraine Specific Quality of Life Questionnaire, version 2.1	片頭痛特有の生活の質に関する質問票第 2.1 版
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OTHE	off-treatment hypothetical estimand	–
QD	once daily	1 日 1 回
RFR	Role Function-Restrictive	日常役割機能の制限
SE	standard error	標準誤差
WPAI: MIGRAINE	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Migraine v2.0	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：片頭痛第 2.0 版

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

片頭痛予防を目的としたアトゲパント水和物（以下「アトゲパント」）の有効性評価に用いた臨床試験を，表 2.7.3-1（評価資料）及び表 2.7.3-2（参考資料）に示す。

有効性の評価資料は，日本で実施した第 II/III 相試験（M22-056 試験），日本を含む国際共同試験として実施した第 III 相試験（3101-303-002 試験），及び日本で実施した第 III 相長期継続投与試験（3101-306-002 試験）の 3 試験とした。

M22-056 試験（5.3.5.1-1 項）では，日本人の反復性片頭痛（以下「EM」）患者を対象としてアトゲパント 10，30 及び 60 mg 1 日 1 回（以下「QD」）12 週間経口投与時の有効性及び用量反応性を評価した。3101-303-002 試験（5.3.5.1-2 項）では，日本人を含む慢性片頭痛（以下「CM」）患者を対象としてアトゲパント 30 mg 1 日 2 回（以下「BID」）及び 60 mg QD 12 週間経口投与時の有効性を評価した。また，3101-306-002 試験（5.3.5.2-1 項）では，日本人の CM 患者及び EM 患者を対象としてアトゲパント 60 mg QD 52 週間長期経口投与時の有効性を評価した。

有効性の参考資料は，海外で実施した EM 患者を対象とした第 II/III 相 CGP-MD-01 試験（5.3.5.1-3 項），第 III 相 3101-301-002 試験（5.3.5.1-4 項），第 III 相 3101-304-002 試験（5.3.5.1-5 項），及び第 III 相長期継続投与の 3101-302-002 試験（5.3.5.2-2 項）の 4 試験とし，各試験結果の要約を 2.7.3.2 項に記載した。

本申請時点で M22-056 試験のみが実施中のため，本概要では，すべての被験者が 12 週間の二重盲検期間を完了した後の，データカットオフ（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に基づく有効性主要解析（二重盲検 12 週間）の結果の要約を記載した。

表 2.7.3-1. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）

試験番号 / 施設数 / 実施国 / 実施期間	開始日 / 登録状況 / 終了日 / 登録例数 / 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び対照薬の用量 投与経路及び投与方法	試験の主な目的	投与群ごとの登録例数 / 完了例数 [b]	性別：男性 / 女性 年齢の中央値（最小値，最大値）	診断 主な選択基準	有効性の主要評価項目
M22-056 / 48 施設 / 日本 / 24 週間（12 週間二重盲検投与 + 12 週間実薬継続投与）	2023 年 7 月 12 日/ 登録終了 / 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日 [a] / 524 例 / 520 例	第 II/III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	アトゲパント 10，30 及び 60 mg QD 又はプラセボを 12 週間経口投与後，実薬（アトゲパント 10，30 又は 60 mg QD）を 12 週間継続投与（用量盲検化）	日本人 EM 患者を対象として片頭痛予防のためのアトゲパント（10，30 及び 60 mg QD）投与の安全性，有効性及び忍容性を評価する。	アトゲパント 10 mg QD 群 127 例 / 124 例 30 mg QD 群 131 例 / 126 例 60 mg QD 群 132 例 / 130 例 プラセボ群 134 例 / 131 例	86 例 / 437 例 44.0 歳（18, 74）	18–80 歳の男女 ICHD-3 に基づく前兆の有無を問わない片頭痛の病歴が 1 年以上，発症年齢が 50 歳未満，スクリーニング前 3 ヵ月間の平均 MMD が 4–14 日，ベースライン期間の eDiary（入力が 28 日中 20 日以上）による片頭痛日数が 4–14 日	12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量

試験番号 / 施設数 / 実施国 / 実施期間	開始日 / 登録状況 / 終了日 / 登録例数 / 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の主な目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数 [b]	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 （最小値，最大値）	診断 主な選択基準	有効性の 主要評価項目
3101-303-002 / 142 施設 / 米国，イギリス，カナダ，中国，チェコ，デンマーク，フランス，ドイツ，イタリア，日本，韓国，ポーランド，ロシア，スペイン，スウェーデン，台湾/ 12 週間（二重盲検）投与	2019 年 3 月 11 日 / 登録終了 / 2022 年 1 月 20 日 / 778 例（うち日本人 157 例） / 750 例	第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	アトゲパント 30 mg BID 及び 60 mg QD 又はプラセボを 12 週間経口投与	CM 患者を対象として片頭痛予防のためのアトゲパント（30 mg BID 及び 60 mg QD）投与の有効性，安全性及び忍容性を評価する。	アトゲパント 30 mg BID 群 257 例 / 231 例 アトゲパント 60 mg QD 群 262 例 / 233 例 プラセボ群 259 例 / 230 例	96 例 / 677 例 43.0 歳 （18, 74）	18–80 歳の男女 ICHD-3 に基づく前兆の有無を問わない片頭痛の病歴が 1 年以上，発症年齢が 50 歳未満，スクリーニング前 3 ヵ月間の平均月間頭痛日数が 15 日以上，ベースライン期間の頭痛日数が 15 日以上（片頭痛の特徴を持つ頭痛が 8 日以上）	12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量

試験番号 / 施設数 / 実施国 / 実施期間	開始日 / 登録状況 / 終了日 / 登録例数 / 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の主な目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数 [b]	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 （最小値，最大値）	診断 主な選択基準	有効性の 主要評価項目
3101-306-002 / 24 施設 / 日本 / 52 週間（非盲検）投与	2020 年 6 月 18 日 / 登録終了 / 2024 年 6 月 11 日 / 186 例（CM 155 例，EM 31 例） / 170 例（CM 140 例，EM 30 例）	第 III 相，多施設共同，非盲検，長期投与	アトゲパント 60 mg QD を 52 週間経口投与	日本人の CM 又は EM 患者を対象として片頭痛予防のためのアトゲパント 60 mg QD 52 週間経口投与の長期安全性及び忍容性を評価する。	アトゲパント 60 mg QD 群 186 例 / 158 例	16 例 / 170 例 44.5 歳 （20, 74）	3101-303-002 試験を完了した CM 患者： 重大な治験実施計画書逸脱がなく，かつ許容できない安全性リスクを示す有害事象を発現していない EM 患者（新規）： 18–80 歳の男女。ICHD-3 に基づく前兆の有無を問わない片頭痛の病歴が 1 年以上，発症年齢が 50 歳未満，スクリーニング前 3 ヵ月間の平均 MMD が 4–14 日，ベースライン期間の eDiary（入力が 28 日中 20 日以上）による片頭痛日数が 4–14 日	主要，副次又はその他を分類せず 2.7.3.1.4.5 項参照

a. 試験実施中のため，データカットオフ日を示している。

b. M22-056 試験では，カットオフ日時点での二重盲検期間完了被験者数を示している。

表 2.7.3-2. 臨床的有効性試験の要約（参考資料）

試験番号 / 施設数 / 実施国 / 実施期間	開始日 / 登録状況 / 終了日 / 登録例数 / 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び対照薬の用量 投与経路及び投与方法	試験の主な目的	投与群ごとの登録例数 / 完了例数	性別：男性 / 女性 年齢の中央値（最小値，最大値）	診断 主な選択基準	有効性の主要評価項目
CGP-MD-01 / 78 施設 / 米国 / 12 週間（二重盲検）投与	2016 年 9 月 6 日 / 登録終了 / 2018 年 4 月 23 日 / 834 例 / 810 例	第 II/III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	アトゲパント 10，30 及び 60 mg QD，アトゲパント 30 及び 60 mg BID，又はプラセボを 12 週間経口投与	EM 患者を対象として片頭痛予防のためのアトゲパント経口投与の有効性，安全性及び忍容性を評価する。	アトゲパント 10 mg QD 群 94 例 / 80 例 30 mg QD 群 185 例 / 149 例 30 mg BID 群 89 例 / 70 例 60 mg QD 群 187 例 / 164 例 60 mg BID 群 93 例 / 73 例 プラセボ群 186 例 / 148 例	111 例 / 714 例 39.0 歳（18, 74）	18–75 歳の男女 ICHD-3 beta 版に基づく前兆の有無を問わない片頭痛の病歴が 1 年以上，発症年齢が 50 歳未満，スクリーニング前 3 ヵ月間の平均月間片頭痛 / 片頭痛の疑いの日数が 4–14 日，ベースライン期間の eDiary（入力が 28 日中 20 日以上）による片頭痛 / 片頭痛の疑いの日数が 4–14 日	12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量
3101-301-002 / 136 施設 / 米国 / 12 週間（二重盲検）投与	2018 年 12 月 14 日 / 登録終了 / 2020 年 6 月 19 日 / 910 例 / 872 例	第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	アトゲパント 10，30 及び 60 mg QD，又はプラセボを 12 週間経口投与	同上	アトゲパント 10 mg QD 群 222 例 / 193 例 30 mg QD 群 230 例 / 207 例 60 mg QD 群 235	101 例 / 801 例 41.0 歳（18, 73）	18–80 歳の男女 ICHD-3 に基づく前兆の有無を問わない片頭痛の病歴が 1 年以上，発症年齢が 50 歳未満，スクリーニング前 3 ヵ月	12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量

試験番号 / 施設数 / 実施国 / 実施期間	開始日 / 登録状況 / 終了日 / 登録例数 / 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の 主な目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値（最小値，最大値）	診断 主な選択基準	有効性の 主要評価項目
					例 / 204 例 プラセボ群 223 例 / 201 例		間の平均 MMD が 4–14 日，ベースライン期間の eDiary（入力が 28 日中 20 日以上）による片頭痛日数が 4–14 日	
3101-304-002 / 73 施設 / カナダ，チェコ，デンマーク，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，オランダ，ポーランド，ロシア，スペイン，イギリス，米国 / 12 週間（二重盲検）投与	2021 年 3 月 5 日 / 登録終了 / 2022 年 8 月 4 日 / 315 例 / 300 例	第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	アトゲパント 60 mg QD 又はプラセボを 12 週間経口投与	過去に 2–4 種類の片頭痛予防薬で効果不十分であった EM 患者を対象として片頭痛予防のためのアトゲパント 60 mg QD 経口投与の有効性，安全性及び忍容性を評価する。	アトゲパント 60 mg QD 群 157 例 / 144 例 プラセボ群 158 例 / 151 例	33 例 / 280 例 43.0 歳（18, 68）	18–80 歳の男女 ICHD-3 に基づく前兆の有無を問わない片頭痛の病歴が 1 年以上，発症年齢が 50 歳未満，スクリーニング前 3 ヵ月間の平均 MMD が 4–14 日，ベースライン期間の eDiary（入力が 28 日中 20 日以上）による片頭痛日数が 4–14 日	12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量

試験番号 / 施設数 / 実施国 / 実施期間	開始日 / 登録状況 / 終了日 / 登録例数 / 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の 主な目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 （最小値，最大値）	診断 主な選択基準	有効性の 主要評価項目
3101-302-002 / 111 施設 / 米国 / 52 週間（非盲検）投与	2018 年 10 月 8 日 / 登録終了 / 2020 年 5 月 29 日 / 744 例 / 700 例	第 III 相，多施設共同，無作為化，非盲検，長期投与	アトゲパント 60 mg QD 52 週間経口投与 標準治療薬 52 週間経口投与	EM 患者を対象として片頭痛予防のためのアトゲパント 52 週間経口投与の長期安全性及び忍容性を評価する。	アトゲパント 60 mg QD 群 546 例 / 373 例 標準治療群 198 例 / 136 例	88 例 / 651 例 42.0 歳 （18, 78）	CGP-MD-01 試験を完了した EM 患者： 重大な治験実施計画書逸脱がなく，かつ許容できない安全性リスクを示す有害事象を発現していない EM 患者（新規）： 18–80 歳の男女。 ICHD-3 に基づく前兆の有無を問わない片頭痛の病歴が 1 年以上，発症年齢が 50 歳未満，スクリーニング前 3 ヵ月間の平均 MMD が 4–14 日，ベースライン期間の eDiary（入力が 28 日中 20 日以上）による片頭痛日数が 4–14 日	主要，副次又はその他を分類せず

2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 M22-056 試験

試験デザインの概略を図 2.7.3-1 に示す。

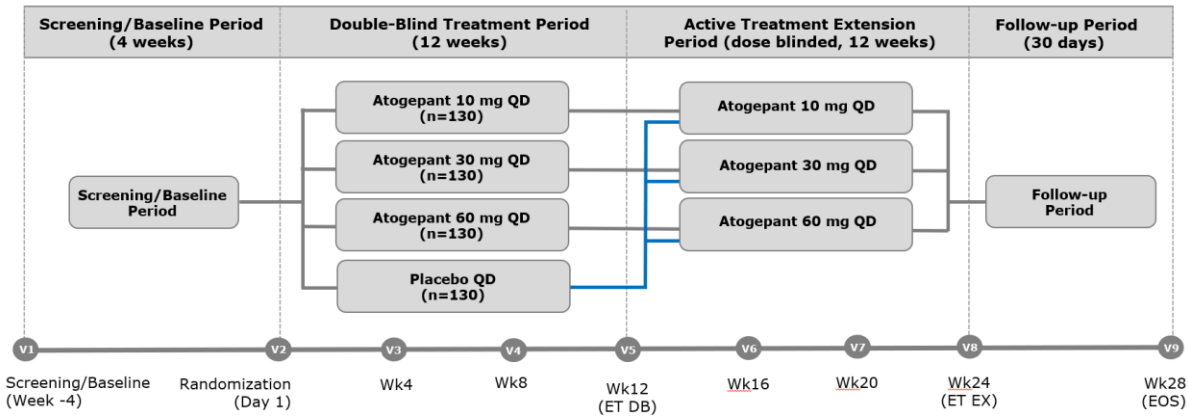
本試験は，日本人の EM 患者を対象として，片頭痛予防を目的としたアトゲパント経口投与の有効性，安全性及び忍容性を評価する，実薬継続投与を伴う第 II/III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。

本試験は，4 週間のスクリーニング / ベースライン期間，12 週間の二重盲検期間，12 週間の実薬盲検下継続投与期間，及び治験薬最終投与後 30 日間の追跡調査期間から構成され，合計で約 32 週間であった。

適格な被験者は，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群，60 mg QD 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けられ，二重盲検下で 12 週間の投与を受けた。片頭痛予防薬を 1 種類以上使用している被験者が無作為化された被験者の約 70%になるように本試験へ組み入れた。無作為化は，片頭痛予防薬の使用歴（あり / なし）及び施設により層別化した。

二重盲検期間を完了したすべての被験者は，引き続き治験薬の用量が盲検化される実薬継続投与期間に移行した。二重盲検期間にアトゲパント群に無作為化された被験者は，実薬継続投与期間も同じ用量の治験薬投与を受けた。二重盲検期間にプラセボ群に無作為化された被験者は，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群又は 60 mg QD 群に 1：1：1 の比で再度無作為に割り付けられ，実薬継続投与期間に移行した。

図 2.7.3-1. 試験デザインの概略－M22-056 試験



DB = double-blind，EOS = end of study，ET = early termination，EX = Extension，V = visit，Wk = week

Cross reference: M22-056 12w CSR Figure 1

2.7.3.1.2.2 3101-303-002 試験

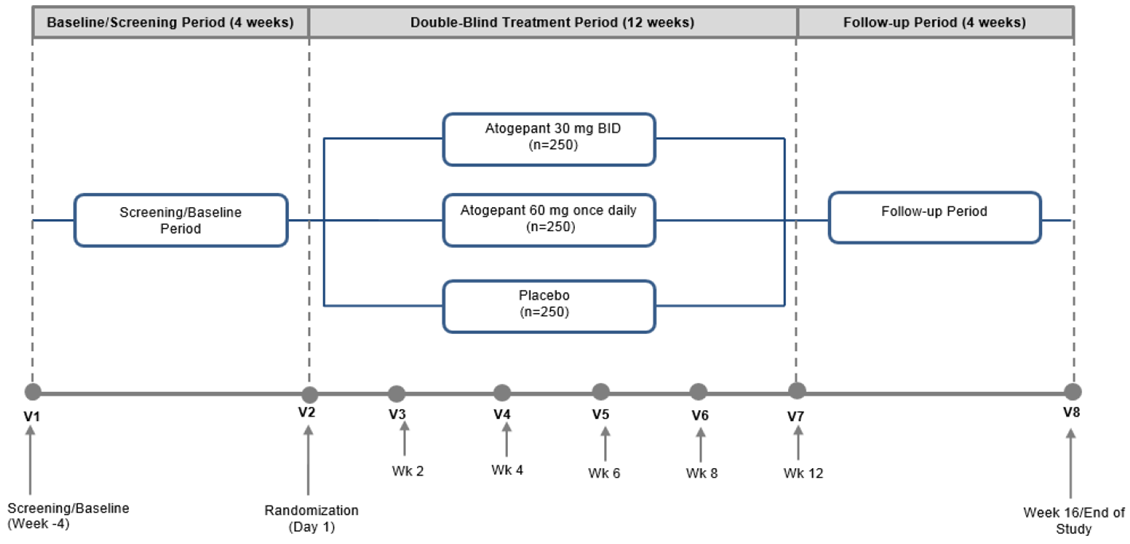
試験デザインの概略を図 2.7.3-2 に示す。

本試験は，CM 患者を対象として，片頭痛予防を目的としたアトゲパント経口投与の有効性，安全性及び忍容性を評価する，第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，日本を含む国際共同試験として実施した。

本試験は，4 週間のスクリーニング / ベースライン期間，12 週間の二重盲検期間，及び 4 週間の追跡調査期間から構成され，合計 20 週間であった。

適格な被験者は，アトゲパント 30 mg BID 群，60 mg QD 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けられ，二重盲検下で 12 週間の投与を受けた。片頭痛予防薬を 1 種類以上使用している被験者が無作為化された被験者の約 70%になるように本試験へ組み入れた。無作為化は，ベースライン期間での急性期片頭痛治療薬（過剰投与あり / なし），片頭痛予防薬の使用歴（現在使用中 / 使用歴あり / 使用歴なし），及び地域（北米，欧州，中国，日本，及びアジア太平洋）により層別化した。片頭痛予防薬の使用歴が現在使用中又は使用歴ありの被験者は，効果不十分な薬剤数（同一作用機序で効果不十分な薬剤数が 0 又は 1 種類以上 / 異なる作用機序で効果不十分な薬剤数が 2–4 種類）により更に層別化した。

図 2.7.3-2. 試験デザインの概略－3101-303-002 試験



V = visit, Wk = week

Cross reference: 3101-303-002 final CSR Figure 1

2.7.3.1.2.3 CGP-MD-01 試験

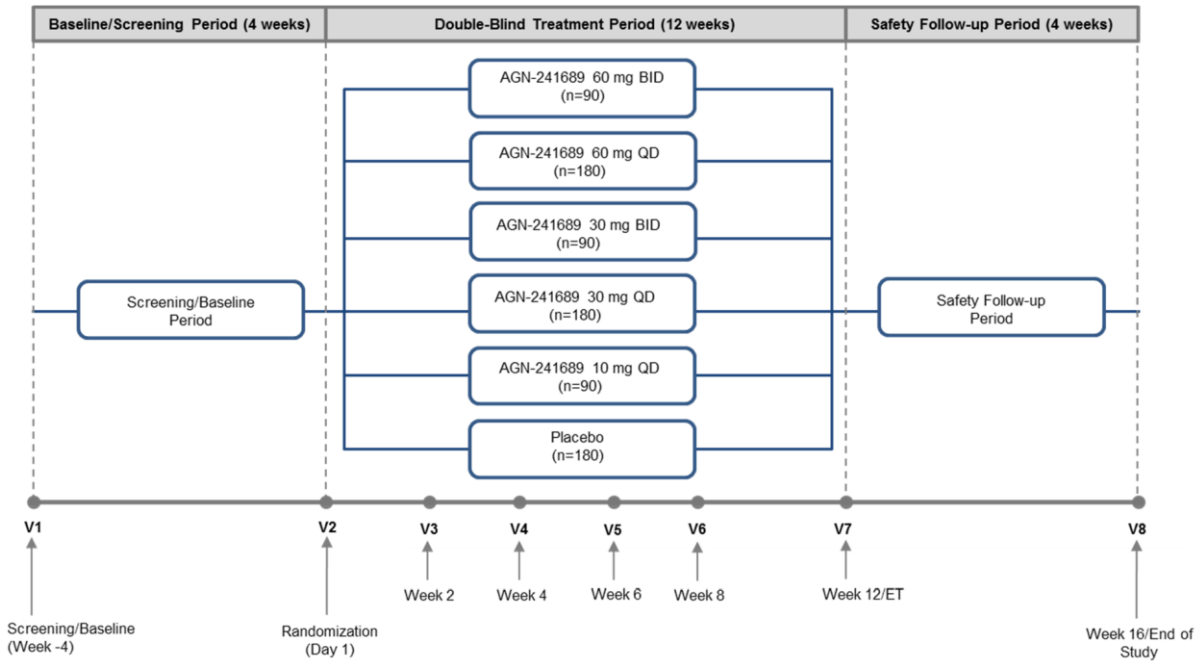
試験デザインの概略を図 2.7.3-3 に示す。

本試験は，EM 患者を対象として，片頭痛予防を目的としたアトゲパント経口投与の有効性，安全性及び忍容性を評価する第 II/III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。

本試験は，4 週間のスクリーニング / ベースライン期間，12 週間の二重盲検期間，及び 4 週間の安全性追跡調査期間から構成された。

適格な被験者は，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群，30 mg BID 群，60 mg QD 群，60 mg BID 群又はプラセボ群のいずれかに 1：2：1：2：1：2 の比で無作為に割り付けられ，二重盲検下で 12 週間の投与を受けた。

図 2.7.3-3. 試験デザインの概略－CGP-MD-01 試験



ET = early termination，V = visit
Cross reference: CGP-MD-01 final CSR Figure 9-1

2.7.3.1.2.4 3101-301-002 試験

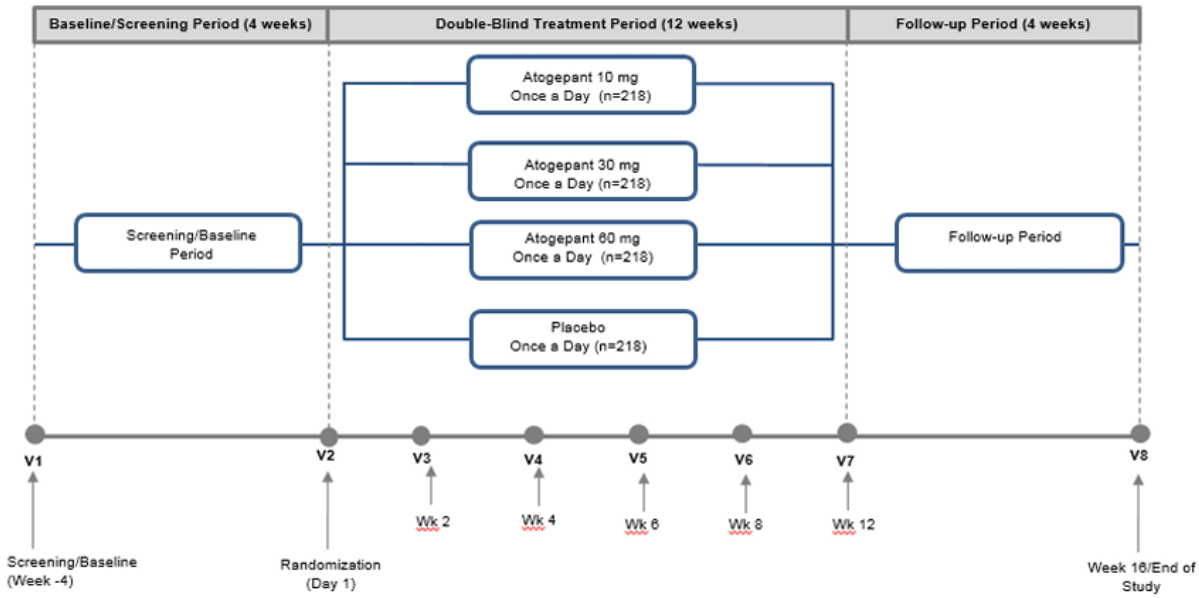
試験デザインの概略を図 2.7.3-4 に示す。

本試験は，EM 患者を対象として，片頭痛予防を目的としたアトゲパント経口投与の有効性，安全性及び忍容性を評価する第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。

本試験は，4 週間のスクリーニング / ベースライン期間，12 週間の二重盲検期間，及び 4 週間の安全性追跡調査期間から構成された。

適格な被験者は，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群，60 mg QD 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けられ，二重盲検下で 12 週間の投与を受けた。

図 2.7.3-4. 試験デザインの概略－3101-301-002 試験



V = visit, Wk = week
Cross Reference: 3101-301-002 final CSR Figure 9-1

2.7.3.1.2.5 3101-304-002 試験

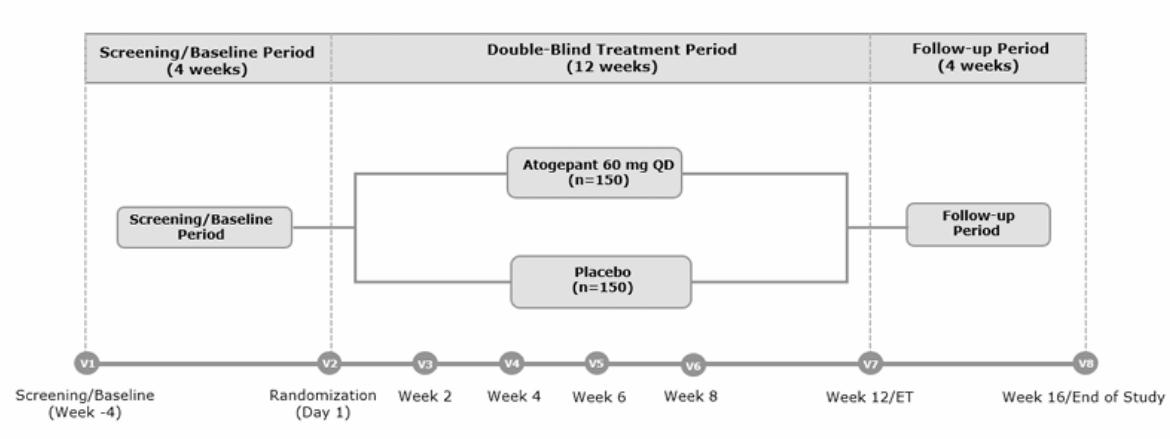
試験デザインの概略を図 2.7.3-5 に示す。

本試験は，過去に 2–4 種類の片頭痛予防薬で効果不十分であった EM 患者を対象として，片頭痛予防を目的としたアトゲパント経口投与の有効性，安全性及び忍容性を評価する第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，国際共同試験として実施した。

本試験は，4 週間のスクリーニング / ベースライン期間，12 週間の二重盲検期間，及び 4 週間の安全性追跡調査期間から構成された。

適格な被験者は，アトゲパント 60 mg QD 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けられ，二重盲検下で 12 週間の投与を受けた。

図 2.7.3-5. 試験デザインの概略－3101-304-002 試験



ET = early termination，V = visit
Cross Reference: 3101-304-002 final CSR Figure 1

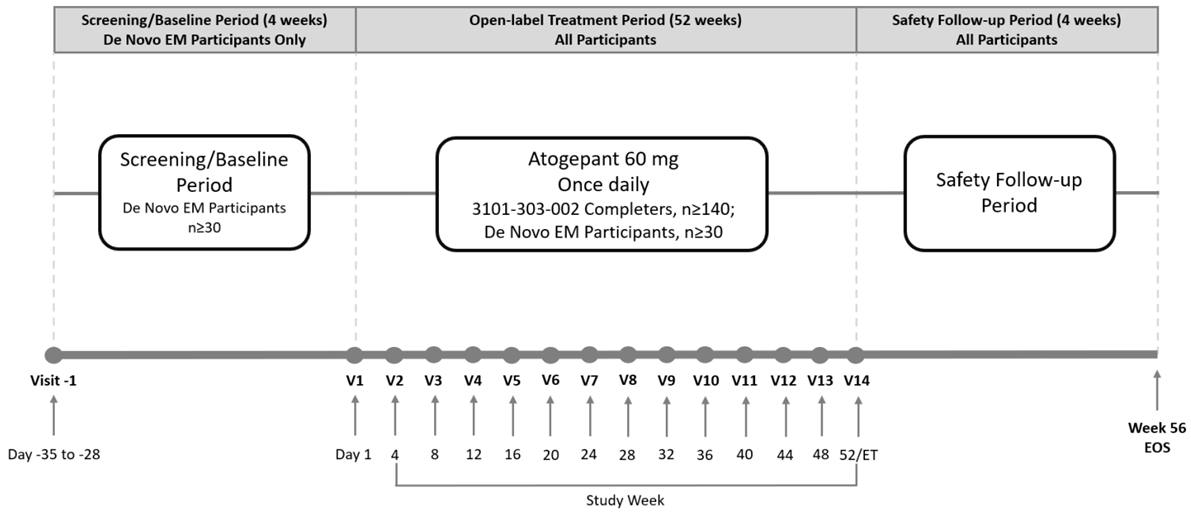
2.7.3.1.2.6 3101-306-002 試験

試験デザインの概略を図 2.7.3-6 に示す。

本試験は，日本人の CM 患者及び EM 患者を対象として，片頭痛予防を目的としたアトゲパント経口投与の長期的安全性及び忍容性を評価する，52 週の第 III 相，多施設共同，非盲検，長期継続投与試験であった。本試験には，3101-303-002 試験を完了した CM 患者及び新規の EM 患者を組み入れ，すべての被験者にアトゲパント 60 mg QD を非盲検下で投与した。3101-303-002 試験を完了した CM 被験者は，3101-303-002 試験の Visit 7（二重盲検期間の終了時）に本試験に移行し，本試験の Visit 1 とした。EM 被験者は特定の実施医療機関でのみ新たに組み入れた。

本試験は，52 週間の非盲検投与期間及び 4 週間の安全性追跡調査期間で構成された。新規に組み入れた EM 被験者のみ 4 週間のスクリーニング / ベースライン期間を要するため，合計の試験期間は 56–60 週間であった。

図 2.7.3-6. 試験デザインの概略－3101-306-002 試験



EOS = end of study, ET = early termination, V = visit
Cross reference: 3101-306-002 final CSR Figure 1

2.7.3.1.2.7 3101-302-002 試験

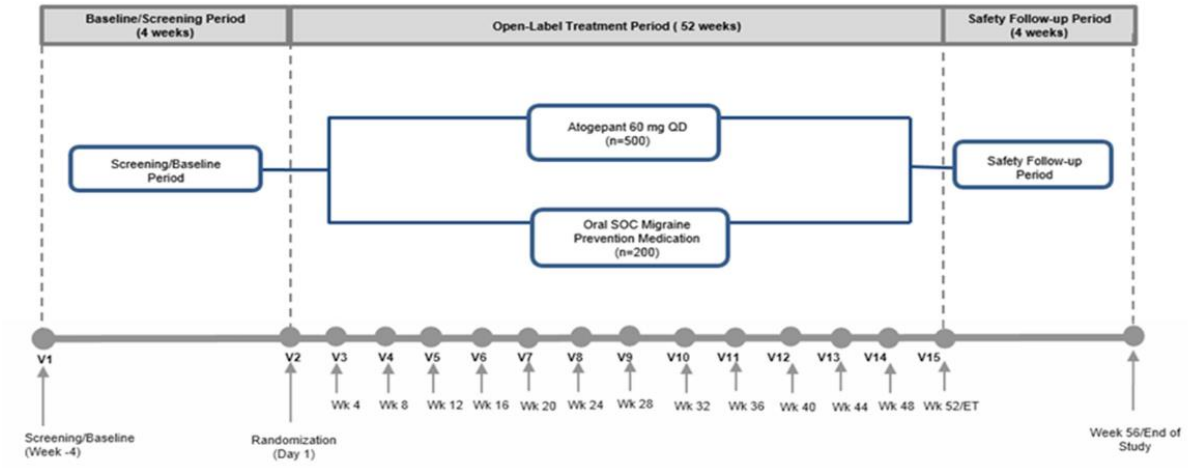
試験デザインの概略を図 2.7.3-7 に示す。

本試験は，EM 患者を対象として，片頭痛予防を目的としたアトゲパント経口投与の長期的安全性及び忍容性を評価する，52 週の第 III 相，多施設共同，非盲検，長期継続投与試験であった。本試験には，CGP-MD-01 試験を完了した EM 患者及び新規の EM 患者を組み入れた。

本試験は，4 週間のスクリーニング / ベースライン期間，52 週間の非盲検投与期間，及び 4 週間の安全性追跡調査期間から構成された。

適格な被験者は，アトゲパント 60 mg QD 群又は片頭痛予防薬標準治療群に 5：2 の比で無作為に割り付けられた。

図 2.7.3-7. 試験デザインの概略－3101-302-002 試験



ET = early termination, SOC = standard of care, V = visit, Wk = week
Cross Reference: 3101-302-002 final CSR Figure 9-1

2.7.3.1.3 解析対象集団

本承認申請の有効性評価に用いた 7 試験の有効性解析対象集団は，いずれも，modified intent-to-treat（以下「mITT」）集団とした。ただし，国際共同試験である 3101-303-002 試験及び 3101-301-002 試験の有効性評価の主要解析集団は，欧州以外の地域（日本を含む）では mITT 集団としたが，欧州では off-treatment hypothetical estimand（以下「OTHE」）集団とした。また，3101-304-002 試験では，mITT 集団に加え，OTHE 集団でも有効性を評価した。

本概要では，mITT 集団を用いた有効性の解析結果を示した。また，3101-303-002 試験では，mITT 集団の日本人被験者を対象とした部分集団解析も実施した。OTHE 集団の定義及び解析結果の詳細は，各試験の統計解析計画書に示した（3101-303-002 final CSR Appendix 16.1__9.1 Section 6.4，3101-301-002 final CSR Appendix 16.1__9.1 Section 6，3101-304-002 final CSR Appendix 16.1__9.1 Section 4.0）。

5 つの二重盲検試験での mITT 集団はいずれも，無作為化されたすべての被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，評価可能なベースライン期間の電子日誌（以下「eDiary」）データを有し，かつ評価可能なベースライン後 4 週間（1–4 週，5–8 週，9–12 週）の eDiary データを 1 回以上有する被験者で構成された。

2 つの非盲検長期継続試験（3101-306-002 試験，3101-302-002 試験）での mITT 集団は，当該継続試験で治験薬（アトゲパント）を 1 回以上投与され，評価可能なベースライン期間の eDiary データを有し，かつ評価可能なベースライン後 4 週間の eDiary データを 1 回以上有する被験者で構成された。なお，導入試験を完了して継続試験に移行した被験者の場合，ベースライン期間は導入試験のものとした。

2.7.3.1.4 有効性評価項目

2.7.3.1.4.1 評価項目の定義

有効性の評価項目に用いた用語の定義を以下に示す。

片頭痛日

片頭痛日は，被験者の eDiary に基づき，以下に示す基準 A，B 及び C をすべて満たす，又は基準 D 及び E を満たす頭痛が発現した暦日と定義した。1 暦日は午前 0 時から午後 11:59（23:59）までとした。

A 頭痛は以下の 4 つの特徴のうち 2 項目以上を満たす：

i. 片側性，ii. 拍動性，iii. 中等度～重度の頭痛，iv. 日常的な動作（歩行や階段昇降など）により頭痛が増悪する，又は頭痛のために日常的な動作を避ける

B 以下の 1 項目以上を満たす：

i. 悪心及び / 又は嘔吐，ii. 光過敏及び音過敏，iii. 典型的な前兆（視覚症状，感覚症状又は言語症状）を伴う，又は頭痛が始まる前の 60 分以内にこれらの前兆がある

C 急性期治療用の片頭痛特異的な薬剤（トリプタン，エルゴタミン誘導体又はジタン系）を頭痛開始後に使用しない場合に頭痛が 1 暦日に 2 時間以上続く。急性期治療用の片頭痛特異的な薬剤を頭痛開始後に使用した場合には最短の持続時間は問わない

D 以下の 1）の基準の 1 項目を満たし，2）の基準の 1 項目以上を満たす頭痛，又は 1）の基準の 2 項目を満たし，2）の基準に該当しない頭痛

1） 頭痛の特徴：

i. 片側性，ii. 拍動性，iii. 中等度～重度の頭痛，iv. 日常的な動作（歩行や階段昇降など）により頭痛が増悪する，又は頭痛のために日常的な動作を避ける

2） 症状：

i. 悪心及び / 又は嘔吐，ii. 光過敏及び音過敏，iii. 典型的な前兆（視覚症状，感覚症状又は言語症状）を伴う，又は頭痛が始まる前の 60 分以内にこれらの前兆がある

E 急性期治療用の片頭痛特異的な薬剤（トリプタン，エルゴタミン誘導体又はジタン系）を頭痛開始後に使用しない場合に頭痛が 1 暦日に 2 時間以上続く。急性期治療用の片頭痛特異的な薬剤を頭痛開始後に使用した場合には最短の持続時間は問わない

頭痛日

頭痛日とは，急性期頭痛治療薬（例：イブプロフェン，トリプタン）を頭痛開始後に使用しない場合，頭痛が 2 時間以上続いた歴日と定義した。急性期頭痛治療薬を頭痛開始後に使用した場合，最短の持続時間を問わず，その暦日を頭痛日と定義した。1 暦日は午前 0 時から午後 11:59（23:59）までとした。

急性期治療薬使用日

急性期治療薬使用日とは，eDiary によって，被験者が急性期片頭痛の治療として，併用可能薬の服用を報告した日と定義した。併用可能薬には，次のカテゴリーの薬剤が含まれる：トリプ

タン系薬剤，エルゴタミン製剤，ジタン系薬剤，オピオイド，鎮痛薬（アセトアミノフェンを含む），非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）（アスピリンを含む）及び制吐薬。

片頭痛特有の生活の質に関する質問票第 2.1 版

片頭痛特有の生活の質に関する質問票第 2.1 版（以下「MSQ v2.1」）は，14 項目からなる質問票で，過去 4 週間の片頭痛により低下した健康関連の生活の質を評価する。質問票は 3 つの項目から構成される：「日常役割機能の制限（以下「RFR」）」では，毎日の社会的活動及び労働関連の活動が片頭痛によりどの程度制限されるのかを評価する。「日常役割機能の妨げ」では，これらの活動が片頭痛によりどの程度妨げられるのかを評価する。「感情的機能」の項目では，片頭痛に関する感情について評価する。被験者は，「全くない」から「常に」までの 6 段階の評価尺度を使用して項目に回答する。各項目の素点を回答の合計として計算し，0–100 の尺度に変更する（スコアが高いほど生活の質が高いことを示す）。

片頭痛による活動障害－ダイアリー

片頭痛による活動障害－ダイアリー（以下「AIM-D」）は，片頭痛の影響を評価する 11 項目の日誌尺度であり，日常活動機能（7 項目）及び身体障害（4 項目）を評価する 2 つの項目から構成される。被験者は，過去 24 時間の日常活動機能障害（家事 / 用事 / 自宅での余暇活動 / 自宅外での余暇又は社会的活動 / 体力を要する身体活動で生じた困難，集中困難，明瞭に思考できない）及び身体障害（歩く / 体を動かす / 前かがみになる / 頭を動かす時に生じた困難）について経験した困難の程度について，6 段階の評価尺度（「全く困難ではなかった」，「わずかに困難だった」，「ある程度困難だった」，「非常に困難だった」，「極めて困難だった」，「まったくできなかった」）を使用して評価する。2 つの項目スコアに加えて，11 項目すべてを合わせた合計スコアも算出することができる。毎日の各項目スコアの素点及び毎日の合計スコアの素点を 0–100 の尺度に換算し，スコアが高いほど片頭痛の影響が大きい（疾病負荷が高い）ことが示される。

Headache Impact Test

Headache Impact Test（以下「HIT-6」）は，6 つの質問からなる評価で，これにより，仕事，学校，自宅，社会的状況での被験者の機能的能力に頭痛が及ぼす影響を評価する。日常生活及び被験者の機能的能力に頭痛が及ぼす影響について評価する。各質問項目について経験する頻度に基づいて回答し，回答には 5 段階の評価尺度（「全くない / なかった」から「いつもそうだ / だった」）を使用する。回答には，6 点「全くない / なかった」から 13 点「いつもそうだ / だった」が割り当てられており，HIT-6 の合計スコア（36–78 点）は回答の合計点となる。

治験薬に対する患者の満足度

片頭痛予防としての治験薬に関する全般的な満足度について，1 項目からなり，7 段階の評価尺度「非常に満足している（0）」から「非常に不満である（6）」で評価する。

仕事の生産性及び活動障害に関する質問票

仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：片頭痛第 2.0 版（以下「WPAI: MIGRAINE」）を用いて，片頭痛に特化した仕事の生産性を評価する。本評価では，1 週間を振り返ってもらい，仕事の生産性に関する 6 つの質問を行う。WPAI は，疾病就業及び欠勤の両方について評価する。この評価では，次の 4 つのスコアが得られ，0%–100%の障害の割合として表す：片頭痛による欠勤した労働時間の割合，労働中に障害のあった割合，労働全体での障害の割合，活動障害の割合。

Migraine Disability Assessment

Migraine Disability Assessment（以下「MIDAS」）は 7 項目の質問からなり，3 ヵ月間での頭痛に関連する障害を数値化する。MIDAS のスコアは，過去 3 ヵ月間に，頭痛を原因として，仕事又は学校を休んだ日，仕事又は学校で生産性が半分以上低下した日，家事労働で生産性が半分以上低下した日，家事労働を休んだ日，及びその他の活動ができなかった日の合計である。

2.7.3.1.4.2 主要評価項目

本項では，5 つの二重盲検試験（M22-056 試験，3101-303-002 試験，CGP-MD-01 試験，3101-301-002 試験，3101-304-002 試験）の主要評価項目を記載した。なお，2 つの非盲検長期継続試験（3101-306-002 試験，3101-302-002 試験）は，アトゲパント経口投与時の長期的安全性及び忍容性の評価を主要目的としており，有効性評価項目は「主要」，「副次」又は「その他」という分類を行わなかった。

二重盲検試験の有効性の主要評価項目は，いずれも 12 週間の二重盲検期間での平均月間片頭痛日数（以下「MMD」）のベースラインからの変化量とした。ベースラインは，無作為化日より前 28 日間での片頭痛日数と定義した。

2.7.3.1.4.3 副次評価項目

本項では，二重盲検試験の副次評価項目を記載した。

M22-056 試験，3101-303-002 試験（欧州及びカナダ以外の地域［日本を含む］），3101-301-002 試験及び 3101-304-002 試験（米国）では，6 つの副次評価項目を設定した。評価項目は 4 試験とも同じであったが，予め設定した検定の順序が試験によって異なっていた。

M22-056 試験，3101-303-002 試験（欧州及びカナダ以外の地域）及び 3101-301-002 試験では，副次評価項目は第 1 から第 6 の順に以下のとおりとした（M22-056 試験，3101-303-002 試験［日本］は副次評価項目での多重性調整を行っていないため，順序は該当しない）。

- 第 1：12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの変化量
- 第 2：12 週間の二重盲検期間での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量

- 第 3：12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合
- 第 4：12 週時の MSQ v2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの変化量
- 第 5：12 週間の二重盲検期間での AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量
- 第 6：12 週間の二重盲検期間での AIM-D の身体障害ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量

3101-304-002 試験（米国）では，副次評価項目は第 1 から第 6 の順に以下のとおりとした。

- 第 1：12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合
- 第 2：12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの変化量
- 第 3：12 週間の二重盲検期間での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量
- 第 4：12 週時の MSQ v2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの変化量
- 第 5：12 週間の二重盲検期間での AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量
- 第 6：12 週間の二重盲検期間での AIM-D の身体障害ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量

CGP-MD-01 試験では 3 つの副次評価項目を設定した。副次評価項目は第 1 から第 3 の順に以下のとおりとした。

- 第 1：12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの変化量
- 第 2：12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合
- 第 3：12 週間の二重盲検期間での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量

2.7.3.1.4.4 その他の評価項目

M22-056 試験及び 3101-303-002 試験のその他の評価項目をそれぞれ表 2.7.3.6-1 及び表 2.7.3.6-2 に示す。

それ以外の二重盲検試験については，各試験の統計解析計画書を参照（CGP-MD-01 final CSR Appendix 16.1__9.1 Section 5.1.1.3.1，3101-301-002 final CSR Appendix 16.1__9.1 Section 10.4，3101-304-002 final CSR Appendix 16.1__9.1 Section 3.3）。

2.7.3.1.4.5 長期安全性試験の評価項目

3101-306-002 試験の有効性評価項目には，MMD のベースラインからの変化量，平均月間頭痛日数のベースラインからの変化量，MMD が 50%以上減少した被験者の割合，及び複数のその他の評価項目が含まれた。その詳細を表 2.7.3.6-3 に示す。なお，本継続投与試験のベースラインは，導入試験（3101-303-002 試験）を完了した CM 被験者では導入試験のベースライン値，新規組入れの EM 被験者ではスクリーニング / ベースライン期間の最後の 28 日間と定義した。

3101-302-002 試験の評価項目は，統計解析計画書（3101-302-002 final CSR Appendix 16.1__9.1 Section 10.3）を参照。

2.7.3.1.5 統計解析

2.7.3.1.5.1 主要評価項目の解析

いずれの二重盲検試験でも，主要評価項目（12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量）の主要解析には反復測定混合効果モデル（以下「MMRM」）を用いた。

M22-056 試験では，主要評価項目に関してアトゲパントの各用量（アトゲパント 10，30 又は 60 mg QD）がプラセボよりも効果が高いという主要仮説を検証した。MMRM には，投与群，来院（月ごと），片頭痛予防薬の使用歴（あり / なし）及び投与群と来院の交互作用をカテゴリー変数の固定効果，ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量として含めた。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定の共分散をモデル化した。分母の自由度の推定には Kenward-Roger[1] の近似を用いた。欠測値を補完せずに観察値のみを用いて，ベースライン後のすべての値に基づき解析を行った。MMRM に基づき，アトゲパントの各用量とプラセボの対比較を行った。各治療効果及び投与群間比較の推定には，最小二乗（以下「LS」）平均値及びその差，これらの標準誤差（以下「SE」）及び 95%信頼区間（以下「CI」），並びに投与群間の差に対応する *P* 値を算出した。主要評価項目に関するアトゲパントの各用量とプラセボの多重比較では，Hochberg 法[2] を用いて全体の第 I 種過誤率を有意水準 0.05（両側）に制御し，調整済み *P* 値を示した。詳細な手順を統計解析計画書に示した（M22-056 12w CSR Appendix 16.1__9.1 Section 12.0）。

3101-303-002 試験でも，無構造共分散行列を用いた MMRM に基づき，アトゲパント各群とプラセボ群の対比較を行った。MMRM には，投与群，来院，地域，ベースライン期間中の急性期片頭痛治療薬（過剰投与の有無），片頭痛予防薬の使用歴別での効果不十分な薬剤数（同一作用機序で効果不十分な薬剤数が 0 又は 1 種類以上 / 異なる作用機序で効果不十分な薬剤数が 2–4 種類），並びに投与群と来院の交互作用をカテゴリー変数の固定効果，ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量として含めた。日本では，主要評価項目のアトゲパント 2 用量とプラセボとの多重比較について，Hochberg 法[2] を用いて全体の第 I 種過誤率を有意水準 0.05（両側）に制御した。

CGP-MD-01 試験，3101-301-002 試験及び 3101-304-002 試験でも，主要評価項目に関して無構造共分散行列を用いた MMRM に基づき，アトゲパント各群とプラセボ群の対比較を行った。ただし，試験によって共変量，固定効果及び交互作用項に含まれる因子が若干異なっていた。また，アトゲパントの用量と主要評価項目及び副次評価項目間で多重性調整を行った。

2.7.3.1.5.2 副次評価項目の解析

M22-056 試験では，連続変量の副次評価項目について，主要評価項目の解析に用いた方法と同様に解析した。12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，ロ

ジスティック回帰モデルにより解析した。解析モデルには，投与群，片頭痛予防薬の使用歴及びベースライン値を含めた。ただし，M22-056 試験では，副次評価項目に対して多重性調整は行わなかった。

3101-303-002 試験では，M22-056 試験と同様の方法で解析した。ただし，ロジスティック回帰モデルには，投与群，地域，急性期片頭痛治療薬の使用歴及び片頭痛予防薬の使用歴をカテゴリー変数の固定効果，ベースライン値を共変量として含めた。また，日本では，副次評価項目に対して多重性調整は行わなかった。

CGP-MD-01 試験，3101-301-002 試験及び 3101-304-002 試験では，M22-056 試験とおおむね同様の方法で解析したが，詳細は各試験の統計解析計画書（CGP-MD-01 final CSR Appendix 16.1__9.1 Section 5.1.1.3.1，3101-301-002 final CSR Appendix 16.1__9.1 Section 10.3，3101-304-002 final CSR Appendix 16.1__9.1 Section 9.4）に示す。主要評価項目（2.7.3.1.5.1 項）で記載したとおり，アトゲパントの用量と主要評価項目及び副次評価項目間で多重性調整を行った。

2.7.3.1.5.3 部分集団解析

CGP-MD-01 試験を除く二重盲検試験では，アトゲパントの治療効果が様々な部分集団で一貫しているか否かを判定するため，有効性の主要評価項目及び一部の副次評価項目について部分集団解析を mITT 集団で行い，アトゲパントの各群とプラセボ群の投与群間の治療効果（及び 95%CI）を推定した。

M22-056 試験，3101-303-002 試験及び 3101-301-002 試験では，以下に示す主要評価項目及び副次評価項目，3101-304-002 試験では主要評価項目について部分集団解析を行った。

- 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量（主要評価項目）
- 12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの変化量
- 12 週間の二重盲検期間での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量
- 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少，75%以上減少（3101-301-002 試験のみ）及び 100%減少（3101-301-002 試験のみ）した被験者の割合

各試験で検討した部分集団を以下に示す。

- M22-056 試験：年齢，性別，体格指数（以下「BMI」），ベースラインの MMD，片頭痛予防薬の使用歴，片頭痛予防薬で効果不十分の経験，及び片頭痛の前兆の有無
- 3101-303-002 試験：地域，年齢，性別，人種，BMI，ベースラインの MMD，急性期片頭痛治療薬の過剰投与の有無，片頭痛予防薬の現在の使用の有無，片頭痛予防薬の過去の使用の有無，片頭痛予防薬の使用歴と過去の使用で効果不十分な薬剤数，現在又は過去の使用で効果不十分な薬剤数，及び片頭痛の前兆の有無
- 3101-301-002 試験：片頭痛予防薬の過去の使用の有無
- 3101-304-002 試験：地域，片頭痛予防薬の過去の使用で効果不十分な薬剤数，及びベースラインの MMD

また，3101-303-002 試験では，日本人部分集団及び全体集団の結果の一貫性を評価するため，日本人被験者を対象として全体集団と同様の解析を行った（2.7.3.3.3.9 項）。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 M22-056 試験（12 週）

本試験は，日本人の EM 患者を対象としてアトゲパント 10，30 及び 60 mg QD を経口投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。

主要評価項目で，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群のいずれも，プラセボ群と比較して，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少が統計学的に有意に大きく（多重性調整後），臨床的に意義のある差が認められた。すべての副次評価項目で，いずれのアトゲパント群も，プラセボ群と比較して，大きな改善を示した。また，主要評価項目及び AIM-D を除く副次評価項目で，アトゲパント 60 mg QD 群は，アトゲパント 10 mg QD 群及び 30 mg QD 群と比較して一貫して大きな改善を示し，用量反応関係が認められた。詳細は 2.7.3.3 項に記載した。

2.7.3.2.2 3101-303-002 試験

本試験は，日本人を含む CM 患者を対象としてアトゲパント 30 mg BID 及び 60 mg QD を経口投与する多施設国際共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。

主要評価項目では，アトゲパント 30 mg BID 及び 60 mg QD はプラセボよりも優れていることが示された。12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群でそれぞれ–7.46 日及び–6.88 日，プラセボ群で –5.05 日であった。平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ $P < 0.0001$ 及び $P = 0.0009$，Hochberg 法による多重性調整済み）。また，6 つの副次評価項目すべてで，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群でプラセボ群と比較して，ベースラインからの改善が認められた（いずれも $P \leq 0.0025$，名目上の P 値）。その他の有効性評価項目の結果は，概して主要評価項目及び副次評価項目の結果と一致していた。詳細は 2.7.3.3 項に記載した。

2.7.3.2.3 CGP-MD-01 試験

本試験は，EM 患者を対象としてアトゲパント 10，30 及び 60 mg QD 並びにアトゲパント 30 及び 60 mg BID を経口投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。

本試験に無作為化された被験者 834 例のうち，825 例（98.9%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。全体で 684 例（82%）が 12 週間の二重盲検期間を完了した。投与期間中に中止した主な理由は同意撤回（全体で 6.7%）であった（CGP-MD-01 final CSR Table 14.1-1.3）。

mITT 集団は，アトゲパント 10，30 及び 60 mg QD 群でそれぞれ 92 例，182 例及び 177 例，アトゲパント 30 及び 60 mg BID 群でそれぞれ 79 例及び 87 例，プラセボ群で 178 例であった（CGP-MD-01 final CSR Table 14.1-1.1）。

多重性調整済みの主要及び副次有効性解析の概要を表 2.7.3.6-4 に示す。

アトゲパント 10，30 及び 60 mg QD 並びにアトゲパント 30 及び 60 mg BID のすべてで，主要評価項目及び副次評価項目の最初の 1 項目に関して，多重性調整後にプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた。

- 主要評価項目：12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，アトゲパント 10 mg QD 群で–4.00 日，30 mg QD 群で–3.76 日，60 mg QD 群で–3.55 日，30 mg BID 群で–4.23 日，60 mg BID 群で–4.14 日及びプラセボ群で–2.85 日であった（CGP-MD-01 final CSR Table 14.2-1.2）。変化量（LS 平均値）のプラセボ群との差は，アトゲパント 10 mg QD 群で–1.15 日，30 mg QD 群で–0.91 日，60 mg QD 群で–0.70 日，30 mg BID 群で–1.39 日，60 mg BID 群で–1.29 日であり，平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で統計学的に有意に大きかった（いずれも $P \leq 0.0390$，多重性調整済み）。
- 第 1 副次評価項目：12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で統計学的に有意に大きかった（いずれも $P \leq 0.0390$，多重性調整済み）。また，平均月間頭痛日数の改善はアトゲパント各群で同程度であった。
- 第 2 副次評価項目：12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で高かった。このうち，プラセボ群と比較してアゲパント 30 及び 60 mg BID の両群で統計学的に有意な差が示された（いずれも $P \leq 0.0339$，多重性調整済み）。また，プラセボ群と比較してアトゲパント 10，30 及び 60 mg QD の 3 群ではいずれも統計学的に有意な差は示されなかったが，数値的な改善が認められた（いずれも $P \leq 0.1537$，多重性調整済み）。
- 第 3 副次評価項目：12 週間の二重盲検期間での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減少は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で大きかった。このうち，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 及び 60 mg BID の両群で統計学的に有意な差が示された（いずれも $P \leq 0.0339$，多重性調整済み）。一方，アトゲパント 10，30 及び 60 mg QD の 3 群ではプラセボ群と比較して数値的に改善していたが，いずれも統計学的に有意な差は示されなかった。これは，グラフィカルアプローチ [3] で上位に設定された第 2 副次評価項目（平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合）の解析で，アトゲパント 10，30 及び 60 mg QD の 3 群とプラセボ群の対比較の結果，統計学的に有意な差を示さなかったためであった。なお，MMRM に基づいた解析結果では，プラセボ群と比較してアトゲパント 10，30 及び 60 mg QD の 3 群のいずれでも統計学的に有意な差が示された（名目上の P 値はいずれも $P \leq 0.0002$）であった（CGP-MD-01 final CSR Table 14.2-2.3）。

2.7.3.2.4 3101-301-002 試験

本試験は，EM 患者を対象としてアトゲパント 10，30 及び 60 mg QD を経口投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。

本試験に無作為化された被験者 910 例のうち，902 例（99.1%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。全体で 805 例（88.5%）が 12 週間の二重盲検期間を完了した。完了した被験者の割合は 4 群で 86.8%–90.1%と同様であった。二重盲検期間中に中止した主な理由は同意撤回（3.8%），有害事象（2.7%）及び治験実施計画書からの逸脱（2.6%）であった（3101-301-002 final CSR Table 14.1-1.4）。

mITT 集団は，アトゲパント 10，30 及び 60 mg QD 群でそれぞれ 214 例，223 例及び 222 例，プラセボ群で 214 例であった（3101-301-002 final CSR Table 14.1-1.1）。

多重性調整済みの主要及び副次有効性解析の概要を表 2.7.3.6-5 に示す。

アトゲパント 10，30 及び 60 mg QD のすべてで，主要評価項目及び副次評価項目の最初の 4 項目まで，多重性調整後にプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた。

- 主要評価項目：12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，アトゲパント 10 mg QD 群で–3.69 日，30 mg QD 群で–3.86 日，60 mg QD 群で–4.20 日及びプラセボ群で–2.48 日であった（3101-301-002 final CSR Table 14.2-1.2）。変化量（LS 平均値）のプラセボ群との差は，アトゲパント 10 mg QD 群で–1.21 日，30 mg QD 群で–1.38 日，60 mg QD 群で–1.72 日であり，平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で統計学的に有意に大きかった（いずれも $P < 0.0001$，多重性調整済み）。
- 第 1 副次評価項目：12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で統計学的に有意に大きかった（いずれも $P < 0.0001$，多重性調整済み）。
- 第 2 副次評価項目：12 週間の二重盲検期間での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減少は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で統計学的に有意に大きかった（いずれも $P < 0.0001$，多重性調整済み）。
- 第 3 副次評価項目：12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で統計学的に有意に高かった（いずれも $P < 0.0001$，多重性調整済み）。
- 第 4 副次評価項目：12 週時の MSQ v2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの改善は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で統計学的に有意に大きかった（いずれも $P < 0.0001$，多重性調整済み）。
- 第 5 副次評価項目：12 週間の二重盲検期間での AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの改善は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 及び 60 mg QD 群で統計学的に有意に大きかった（いずれも $P \leq 0.0005$，多重性調整済み）。アトゲパント 10 mg QD 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差はなかったものの，数値的な改善は認められた。
- 第 6 副次評価項目：12 週間の二重盲検期間での AIM-D の身体障害ドメイン平均月間スコアのベースラインからの改善は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 及び 60 mg QD 群で統計学的に有意に大きかった（いずれも $P \leq 0.0021$，多重性調整済

み）。アトゲパント 10 mg QD 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差はなかったものの，数値的な改善は認められた。

その他の有効性の評価項目では，主要及び副次評価項目の結果と一致する結果が得られた。

2.7.3.2.5 3101-304-002 試験

本試験は，過去に 2–4 種類の片頭痛予防薬で効果不十分であった EM 患者を対象として，アトゲパント 60 mg QD を経口投与する多施設国際共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。

本試験に無作為化された被験者 315 例のうち，313 例（99.4%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。全体で 295 例（93.7%）が 12 週間の二重盲検期間を完了した。二重盲検期間中に中止した主な理由は治験実施計画書からの逸脱（2.5%），有害事象（1.9%）及び同意撤回（1.3%）であった（3101-304-002 final CSR Table 14.1-1.4）。

mITT 集団は，アトゲパント 60 mg QD 群で 151 例，プラセボ群で 154 例であった（3101-304-002 final CSR Table 14.1-1.1）。

多重性調整済みの主要及び副次有効性解析の概要を表 2.7.3.6-6 に示す。

アトゲパント 60 mg QD 群では，主要評価項目及びすべての副次評価項目に関して，多重性調整後にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

- 主要評価項目：12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，アトゲパント 60 mg QD 群で–4.29 日及びプラセボ群で–1.86 日であった（3101-304-002 final CSR Table 14.2-1.2）。変化量（LS 平均値）のプラセボ群との差は，アトゲパント 60 mg QD 群で–2.43 日であり，平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 60 mg QD 群で統計学的に有意に大きかった（$P < 0.0001$，多重性調整済み）。
- 6 つの副次評価項目すべてで，プラセボ群と比較して，アトゲパント 60 mg QD 群でベースラインからの改善が統計的に有意に大きかった（いずれも $P < 0.0001$，多重性調整済み）。

その他の評価項目では，主要及び副次評価項目の結果と一致する結果が得られた。

2.7.3.2.6 3101-306-002 試験

本試験は，導入試験である 3101-303-002 試験を完了した日本人 CM 患者及び新規に組み入れられた日本人 EM 患者を対象として，アトゲパント 60 mg QD を経口投与する多施設共同，非盲検，52 週の長期継続投与試験であった。

新規に組み入れられた EM 被験者では，アトゲパント 60 mg QD の経口投与により，MMD，月間頭痛日数及び急性期治療薬の月間使用日数の減少，並びに MMD が 50%以上減少した被験者の高い割合などが投与後 1 ヵ月で認められ，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した。導入試験を完了した CM 被験者では，導入試験で認められた有効性は，継続投与試験でも 52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した。被験者の健康アウトカム評価では，EM 及び CM のい

ずれの被験者でも，MSQ v2.1 の各ドメインスコア，AIM-D の日常活動機能ドメインスコア，AIM-D の身体障害ドメインスコア及び HIT-6 合計スコアについてベースラインからの改善が示された。詳細は 2.7.3.5 項に記載した。

2.7.3.2.7 3101-302-002 試験

本試験は，導入試験である CGP-MD-01 試験を完了した EM 患者及び新規に組み入れられた EM 患者を対象として，アトゲパント 60 mg QD 又は片頭痛予防の標準治療薬を経口投与する多施設共同，非盲検，52 週の長期継続投与試験であった。

本試験に無作為化された被験者 744 例（新規組入れ 637 例，CGP-MD-01 試験完了 107 例［3101-302-002 final CSR Table 14.1-1.2.1］）のうち，739 例（99.3%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。全体で 68.4%の被験者が 52 週間の非盲検投与期間を完了し，31.6%の被験者が中止した。主な中止理由は同意撤回（14.0%），追跡不能（5.2%），治験実施計画書からの逸脱（5.1%）及び有害事象（4.8%）であった（2.7.6 項 3101-302-002 試験 表 1）。

新規組入れの被験者 637 例は，アトゲパント 60 mg QD 群（467 例）又は標準治療群（170 例）に，CGP-MD-01 試験の完了被験者 107 例は，アトゲパント 60 mg QD 群（79 例）又は標準治療群（28 例）に無作為化された（3101-302-002 final CSR Table 14.1-1.2.1）。

有効性の評価はアトゲパント 60 mg QD 群のみを対象に行った。mITT 集団は 521 例であり，その内訳は，CGP-MD-01 試験のアトゲパント群完了例が 63 例（アトゲパントを既に投与された被験者），CGP-MD-01 試験のプラセボ群完了例及び本試験の新規組入れ例が 458 例（アトゲパントを初めて投与された被験者）であった。

MMD のベースラインからの変化量の推移（MMRM）では，1–4 週で臨床的に意味のある減少がみられ，52 週間の非盲検投与期間にわたってその減少が持続した（3101-302-002 final CSR Figure 14.2-1.1）。MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，1–4 週で–3.84 日，49–52 週では–5.19 日であった（3101-302-002 final CSR Table 14.2-1.1）。また，MMD のベースラインからの変化量の推移を，アトゲパントを既に投与された被験者（導入試験でアトゲパントのいずれかの投与群）及び初めて投与された被験者（導入試験でプラセボ群及び本試験の新規組入れ）別でみた結果を図 2.7.3.6-1 に示す。2 つの部分集団でも全体と同様の推移が示され，MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，アトゲパントを既に投与された被験者では 1–4 週で–4.34 日，49–52 週で–5.03 日であり，アトゲパントを初めて投与された被験者ではそれぞれ–3.77 日及び–5.21 日であった。2 つの部分集団では明らかな差はみられなかった（3101-302-002 final CSR Table 14.2-1.2）。

MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，49–52 週で 84.2%（282/335 例）であり，100%減少した被験者の割合は，49–52 週で 48.4%（162/335 例）であった（3101-302-002 final CSR Table 14.2-4.1，Table 14.2-4.6）。

月間頭痛日数のベースラインからの変化量（LS 平均値）は MMD と同様の推移を示した（3101-302-002 final CSR Figure 14.2-2.1）。月間頭痛日数のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，1–4 週で–4.00 日，49–52 週では–5.99 日であった（3101-302-002 final CSR Table

14.2-2.1）。月間累積頭痛時間のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，1–4 週で–25.55 時間，49–52 週では–32.97 時間であった（3101-302-002 final CSR Table 14.2-5.1）。

急性期治療薬の月間使用日数及びトリプタンの月間使用日数は，アトゲパント 60 mg QD 投与により減少した。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量（LS 平均値）は，1–4 週で–4.04 日，49–52 週では–4.93 日であった（3101-302-002 final CSR Table 14.2-3.1）。トリプタンの月間使用日数のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，1–4 週で–1.26 日，49–52 週では–1.48 日であった（3101-302-002 final CSR Table 14.2-5.2）。

被験者の健康アウトカム評価では，MSQ v2.1 の RFR ドメインスコア，AIM-D の日常活動機能ドメインスコア及び AIM-D の身体障害ドメインスコアは，アトゲパント 60 mg QD 投与により改善が示された。これらの改善は 1–4 週でみられ，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した。MSQ v2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの変化量（LS 平均値［SE］）は，12 週時で 30.02（0.944），52 週時では 34.70（0.997）であった（3101-302-002 final CSR Table 14.2-6.1）。AIM-D の日常活動機能ドメインスコアのベースラインからの月間変化量（LS 平均値［SE］）は，1–4 週で–7.61（0.329），49–52 週では–10.17（0.370）であり（3101-302-002 final CSR Table 14.2-6.2），AIM-D の身体障害ドメインスコアのベースラインからの月間変化量（LS 平均値［SE］）は，それぞれ–5.56（0.290）及び–7.20（0.357）であった（3101-302-002 final CSR Table 14.2-6.3）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，M22-056 試験（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，12 週間の二重盲検期間のみを対象）及び 3101-303-002 試験の結果を示し，3101-306-002 試験の結果を 2.7.3.5 項に示す。また，部分集団の結果の比較を 2.7.3.3.3 項に示す。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

2.7.3.3.1.1.1 M22-056 試験（12 週）

被験者の内訳を 2.7.6 項 M22-056 試験の表 1 に示す。

本試験に無作為化された被験者 524 例のうち，511 例（97.5%）が 12 週間の二重盲検期間を完了した。二重盲検期間での主な中止理由は，同意撤回（5 例，1.0%）及びその他（6 例，1.1%）であった。

mITT 集団は全体で 521 例（アトゲパント 10 mg QD 群 127 例，30 mg QD 群 130 例，60 mg QD 群 131 例，プラセボ群 133 例）であった（M22-056 12w CSR Table 14.1-1.1.1）。

2.7.3.3.1.1.2 3101-303-002 試験

被験者の内訳を 2.7.6 項 3101-303-002 試験の表 1 に示す。

本試験に無作為化された被験者 778 例のうち，773 例（99.4%）が治験薬の投与を 1 回以上受け，694 例（89.2%）が 12 週間の二重盲検期間を完了した。二重盲検期間での主な中止理由は有害事象（32 例，4.1%）及び同意撤回（29 例，3.7%）であった。

mITT 集団は，全体で 755 例（アトゲパント 30 mg BID 群 253 例，60 mg QD 群 256 例，プラセボ群 246 例）であった（3101-303-002 final CSR Table 14.1-1.1）。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性

2.7.3.3.1.2.1 M22-056 試験（12 週）

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を 2.7.6 項 M22-056 試験の表 2，表 3 及び表 4 に示す。

安全性解析対象集団（523 例）の年齢の平均値は 43.0 歳で，年齢の中央値（最小値，最大値）は 44.0 歳（18，74）であった。被験者の多くが女性（83.6%）であった。

mITT 集団（521 例）での有効性の評価項目に用いたベースライン値は，MMD の平均値が 7.21 日，月間頭痛日数の平均値が 8.45 日であった（M22-056 12w CSR Table 14.1-3.2）。

2.7.3.3.1.2.2 3101-303-002 試験

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性を 2.7.6 項 3101-303-002 試験の表 2，表 3 及び表 4 に示す。

安全性解析対象集団（773 例）では，年齢は平均値が 42.1 歳，中央値（最小値，最大値）が 43.0 歳（18，74）であった。被験者の多くが女性（87.6%）及び白人（59.4%）であった。

mITT 集団（755 例）での有効性の評価項目に用いたベースライン値は，MMD の平均値が 18.9 日，月間頭痛日数の平均値が 21.4 日であった（3101-303-002 final CSR Table 14.1-4.2.1）。

2.7.3.3.2 全試験を通しての有効性の結果の比較

2.7.3.3.2.1 主要評価項目

2.7.3.3.2.1.1 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量

2.7.3.3.2.1.1.1 M22-056 試験（12 週）

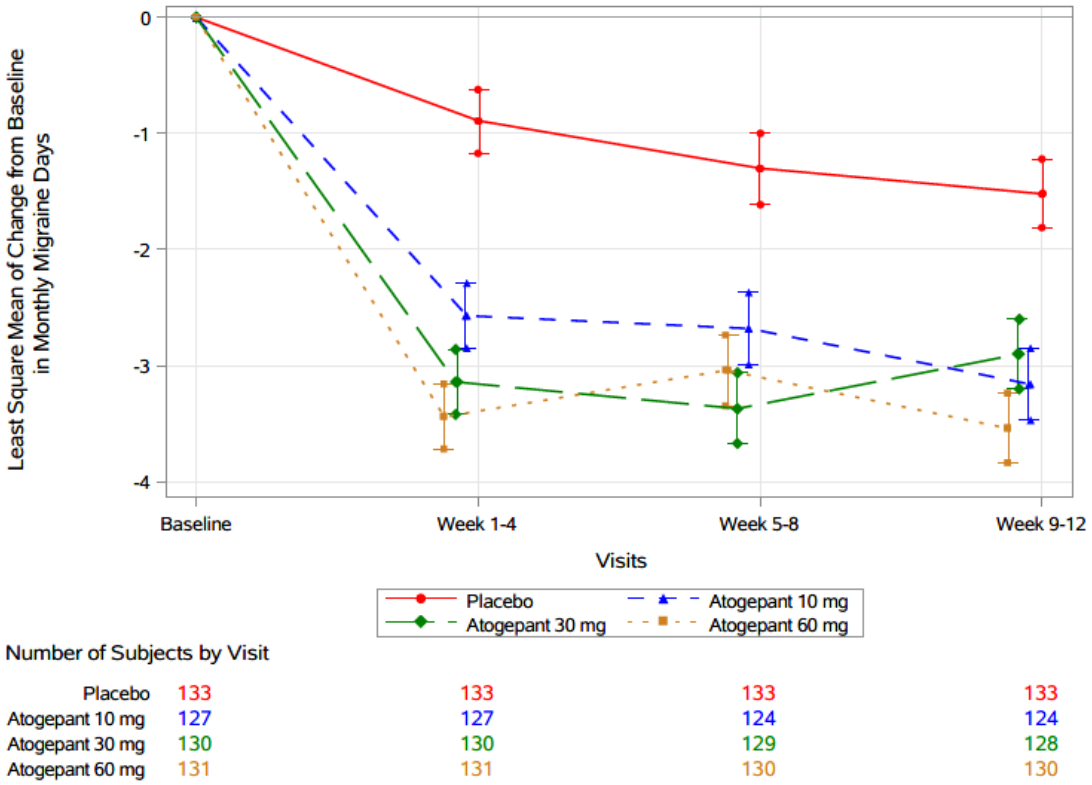
mITT 集団での多重性調整済みの主要評価項目解析の概要を表 2.7.3.6-7 に，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値 ± SE）の推移（MMRM）を図 2.7.3-8 に示す。

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群でそれぞれ–2.80 日，–3.14 日及び–3.34 日，プラセボ群で–1.24 日であり，変化量（LS 平均値）のプラセボ群との差は，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群でそれぞれ–1.57 日，–1.90 日及び–2.10 日であった。12 週

間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で統計学的に有意に大きかった（プラセボとのすべての比較で $P < 0.0001$，Hochberg 法による多重性調整済み）ことから，アトゲパント 10，30 又は 60 mg QD は，片頭痛予防でプラセボより優れていることが示された。

MMD のベースラインからの変化量の推移（MMRM）では，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群は，いずれもプラセボ群と比較して，MMD のベースラインからのより大きな減少が初回投与後 1 ヵ月（1–4 週）からみられ，初回投与後 2 ヵ月（5–8 週）及び 3 ヵ月（9–12 週）にわたって持続した。

図 2.7.3-8. 12 週間の二重盲検期間での MMD のベースラインからの変化量（MMRM）の LS 平均値（± SE）の推移（M22-056 試験，mITT 集団）



Cross reference: M22-056 12w CSR Figure 14.2-1.1.f

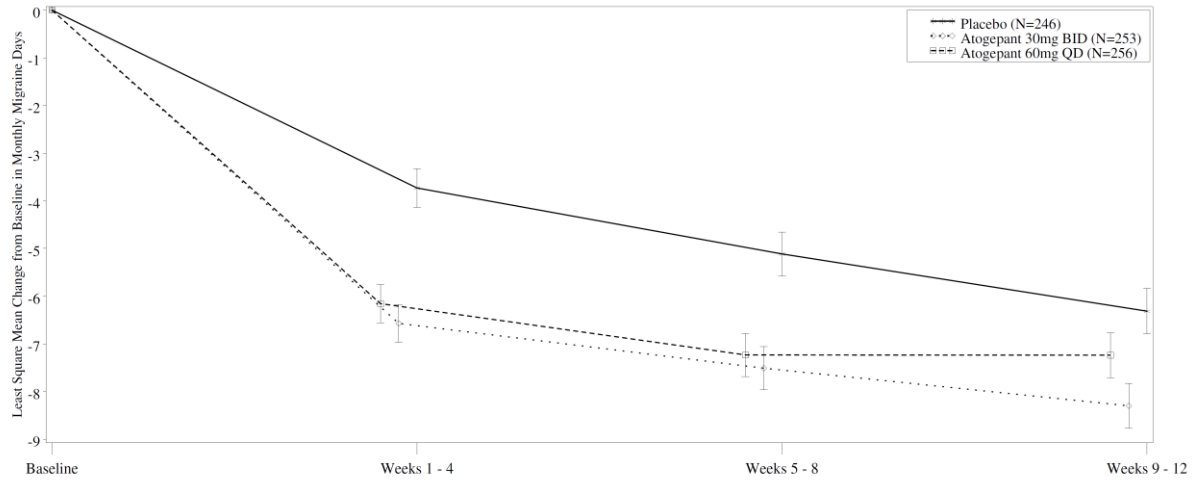
2.7.3.3.2.1.1.2 3101-303-002 試験

mITT 集団での多重性調整後の主要評価項目の解析結果の概要を表 2.7.3.6-8 に，12 週間の二重盲検期間での MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値 ± SE）の推移（MMRM）を図 2.7.3-9 に示す。

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群でそれぞれ–7.46 日及び–6.88 日，プラセボ群で–5.05 日であり，変化量（LS 平均値）のプラセボ群との差は，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群でそれぞれ–2.41 日及び–1.82 日であった。12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ $P < 0.0001$ 及び $P = 0.0009$，Hochberg 法による多重性調整済み）。

MMD のベースラインからの変化量の推移（MMRM）では，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群は，いずれもプラセボ群と比較して，MMD のベースラインからのより大きな減少が初回投与後 1 ヵ月（1–4 週）からみられ，初回投与後 2 ヵ月（5–8 週）及び 3 ヵ月（9–12 週）にわたって持続した。

図 2.7.3-9. 12 週間の二重盲検期間での MMD のベースラインからの変化量（MMRM）の LS 平均値（± SE）の推移（3101-303-002 試験，mITT 集団）



MMRM = mixed-effects model for repeated measures. SE = Standard Error.
The response variable is the change from baseline to each postbaseline month in monthly migraine days. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, stratification of region, and treatment group-by-visit interaction as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline monthly migraine days and baseline-by-visit interaction as covariates.

Cross reference: 3101-303-002 final CSR Figure 14.2-2.1.1

2.7.3.3.2.2 副次評価項目

2.7.3.3.2.2.1 12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの変化量

2.7.3.3.2.2.1.1 M22-056 試験（12 週）

12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：それぞれ–2.16 日，–2.30 日及び–2.49 日，すべて $P < 0.0001$，名目上の P 値，MMRM）（表 2.7.3.6-9）。

2.7.3.3.2.2.1.2 3101-303-002 試験

12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：それぞれ–2.32 日［$P < 0.0001$］及び–1.87 日［$P = 0.0005$］，名目上の P 値，MMRM）（表 2.7.3.6-10）。

2.7.3.3.2.2.2 12 週間の二重盲検期間での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量

2.7.3.3.2.2.2.1 M22-056 試験（12 週）

12 週間の二重盲検期間での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量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：それぞれ–2.12 日，–2.33 日及び–2.48 日，すべて $P < 0.0001$，名目上の P 値，MMRM）（表 2.7.3.6-11）。

2.7.3.3.2.2.2.2 3101-303-002 試験

12 週間の二重盲検期間での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量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：それぞれ–2.63 日及び–2.13 日，すべて $P < 0.0001$，名目上の P 値，MMRM）（表 2.7.3.6-12）。

2.7.3.3.2.2.3 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合

2.7.3.3.2.2.3.1 M22-056 試験（12 週）

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で高かった。プラセボ群に対するオッズ比（95%CI）はアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群でそれぞれ 4.0（2.19，7.20），4.2（2.33，

7.60）及び 5.9（3.27，10.61）であった（すべて $P < 0.0001$，名目上の P 値，ロジスティック回帰モデル）（表 2.7.3.6-13）。

2.7.3.3.2.2.3.2 3101-303-002 試験

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で高かった。プラセボ群に対するオッズ比（95%CI）は，アトゲパント 30 mg BID 群で 2.13（1.45，3.14），アトゲパント 60 mg QD 群で 2.04（1.38，3.00）であった（それぞれ $P = 0.0001$ 及び $P = 0.0003$，名目上の P 値，ロジスティック回帰モデル）（表 2.7.3.6-14）。

2.7.3.3.2.2.4 12 週時の MSQ v2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの変化量

2.7.3.3.2.2.4.1 M22-056 試験（12 週）

12 週時の MSQ v2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの増加（改善）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：それぞれ 7.06［$P = 0.0001$］，8.86［$P < 0.0001$］及び 9.23［$P < 0.0001$］，名目上の P 値，MMRM）（表 2.7.3.6-15）。

2.7.3.3.2.2.4.2 3101-303-002 試験

12 週時の MSQ v2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの増加（改善）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：それぞれ 7.96［$P < 0.0001$］及び 6.15［$P = 0.0009$］，名目上の P 値，MMRM）（表 2.7.3.6-16）。

2.7.3.3.2.2.5 12 週間の二重盲検期間での AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量

2.7.3.3.2.2.5.1 M22-056 試験（12 週）

12 週間の二重盲検期間での AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：それぞれ–2.39，–2.96 及び–2.55，すべて $P < 0.0001$，名目上の P 値，MMRM）（表 2.7.3.6-17）。

2.7.3.3.2.2.5.2 3101-303-002 試験

12 週間の二重盲検期間での AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント

60 mg QD 群で大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：それぞれ–4.85［*P* < 0.0001］及び–3.38［*P* = 0.0005］，名目上の *P* 値，MMRM）（表 2.7.3.6-18）。

2.7.3.3.2.2.6 12 週間の二重盲検期間での AIM-D の身体障害ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量

2.7.3.3.2.2.6.1 M22-056 試験（12 週）

12 週間の二重盲検期間での AIM-D の身体障害ドメイン平均月間スコアのベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：それぞれ–2.20，–2.77 及び–2.37，すべて *P* < 0.0001，名目上の *P* 値，MMRM）（表 2.7.3.6-19）。

2.7.3.3.2.2.6.2 3101-303-002 試験

12 週間の二重盲検期間での AIM-D の身体障害ドメイン平均月間スコアのベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：それぞれ–4.19［*P* < 0.0001］及び–2.71［*P* = 0.0025］，名目上の *P* 値，MMRM）（表 2.7.3.6-20）。

2.7.3.3.2.3 その他の評価項目

2.7.3.3.2.3.1 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少率の累積分布関数

2.7.3.3.2.3.1.1 M22-056 試験（12 週）

評価していない。

2.7.3.3.2.3.1.2 3101-303-002 試験

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少率の累積分布関数を図 2.7.3.6-2 に示す。

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少率は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で，検討した閾値にかかわらず一貫して高かった。アトゲパント 60 mg QD 群でのベースラインから減少率は，アトゲパント 30 mg BID 群と同様であった。

2.7.3.3.2.3.2 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 25%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合

2.7.3.3.2.3.2.1 M22-056 試験（12 週）

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 25%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合をそれぞれ表 2.7.3.6-21，表 2.7.3.6-22 及び表 2.7.3.6-23 に示す。12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，2.7.3.3.2.2.3 項に記載した。

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 25%以上，75%以上減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で高かった。12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 100%減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で数値的に高かった。

2.7.3.3.2.3.2.2 3101-303-002 試験

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 25%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合をそれぞれ表 2.7.3.6-24，表 2.7.3.6-25 及び表 2.7.3.6-26 に示す。12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，2.7.3.3.2.2.3 項に記載した。

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 25%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で数値的に高かった。ただし，CM 患者にかかる片頭痛の負担が大きいため，3 ヵ月間で片頭痛が完全に消失して，100%減少した被験者の数は非常に限られていた。

2.7.3.3.2.3.3 4 週ごとの MMD が 25%以上，50%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合

2.7.3.3.2.3.3.1 M22-056 試験（12 週）

4 週ごとの MMD が 25%以上，50%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合をそれぞれ表 2.7.3.6-27，表 2.7.3.6-28，表 2.7.3.6-29 及び表 2.7.3.6-30 に示す。

4 週ごとの MMD が 25%以上，50%以上，75%以上減少した被験者の割合は，12 週間の二重盲検期間にわたって，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で高かった。

4 週ごとの MMD が 100%減少した被験者の割合は，12 週間の二重盲検期間にわたって，プラセボ群と比較してアトゲパント 60 mg QD 群で高く，1–4 週及び 5–8 週ではプラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg QD 群でも高かった。

2.7.3.3.2.3.3.2 3101-303-002 試験

4 週ごとの MMD が 25%以上，50%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合をそれぞれ図 2.7.3.6-3，図 2.7.3.6-4，図 2.7.3.6-5 及び図 2.7.3.6-6 に示す。

4 週ごとの MMD が 25%以上，50%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で数値的に高かった。

アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群では，最初の 4 週間に，すべての閾値（25%以上，50%以上，75%以上及び 100%）で効果が認められた。各閾値まで減少した被験者の割合は，最初の 4 週間（1–4 週）から次の 4 週間（5–8 週），更に最後の 4 週間（9–12 週）にかけておおむね上昇したが，アトゲパント 60 mg QD 群では，25%以上減少した被験者の割合は，5–8 週及び 9–12 週ではプラトーであった。

2.7.3.3.2.3.4 12 週間の二重盲検期間での 4 週ごとの有効性

2.7.3.3.2.3.4.1 M22-056 試験（12 週）

4 週ごとの MMD のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3-8 及び表 2.7.3.6-31，4 週ごとの頭痛日数及び急性期治療薬の使用日数のベースラインからの変化量の推移をそれぞれ，表 2.7.3.6-9 及び表 2.7.3.6-11 に示す。

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量の推移（MMRM）は 2.7.3.3.2.1.1.1 項に記載したとおりであり，初回投与後 4 週間（1–4 週）ではプラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で MMD の大きな減少が認められ，その後も初回投与後 5–8 週及び 9–12 週にわたりその減少が持続した。

4 週ごとの頭痛日数及び急性期治療薬の使用日数のベースラインからの変化量の推移（MMRM）では，MMD と同様の一貫したパターンがみられた。

2.7.3.3.2.3.4.2 3101-303-002 試験

4 週ごとの MMD，頭痛日数及び急性期治療薬の使用日数のベースラインからの変化量の推移をそれぞれ，図 2.7.3-9，図 2.7.3.6-7 及び図 2.7.3.6-8 に示す。

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量の推移（MMRM）は 2.7.3.3.2.1.1.2 項に記載したとおりであり，初回投与後 4 週間（1–4 週）ではプラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群では MMD の大きな減少が認められ，その後も初回投与後 5–8 週及び 9–12 週にわたりその減少が持続した。

4 週ごとの頭痛日数及び急性期治療薬の使用日数のベースラインからの変化量の推移（MMRM）では，MMD と同様の一貫したパターンがみられた。

2.7.3.3.2.3.5 投与開始後最初の 1 ヵ月間での週ごとの有効性

2.7.3.3.2.3.5.1 M22-056 試験（12 週）

投与開始後最初の 1 ヵ月間での週ごとの片頭痛日数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.6-32 に示す。

投与開始後最初の 1 ヵ月間で，週ごと（初回投与後 1 週時，2 週時，3 週時及び 4 週時）の片頭痛日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きかった。

2.7.3.3.2.3.5.2 3101-303-002 試験

投与開始後最初の 1 ヵ月間での週ごとの片頭痛日数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.6-33 に示す。

投与開始後最初の 1 ヵ月間で，週ごと（初回投与後 1 週時，2 週時，3 週時及び 4 週時）の片頭痛日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった。

2.7.3.3.2.3.6 投与開始後最初の 1 週間での日ごとの有効性

2.7.3.3.2.3.6.1 M22-056 試験（12 週）

投与開始後最初の 1 週間での日ごとの片頭痛の発症を報告した被験者の割合を表 2.7.3.6-34 に示す。

治験薬初回投与の翌日に，片頭痛の発症を報告した被験者の割合は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で低かった。その後，初回投与後最初の 1 週間で日ごとに片頭痛の発症を報告した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，初回投与後 4 日目のアトゲパント 10 mg QD 群を除き，すべてのアトゲパント群で低かった。

2.7.3.3.2.3.6.2 3101-303-002 試験

投与開始後最初の 1 週間での日ごとの片頭痛の発症を報告した被験者の割合を表 2.7.3.6-35 に示す。

治験薬初回投与の翌日に，片頭痛の発症を報告した被験者の割合は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で低かった。その後，初回投与後最初の 1 週間で日ごとに片頭痛の発症を報告した被験者の割合は，プラセボ群と比較してアトゲパント両群で数値的に低く，その低い割合が初回投与の翌日から初回投与後 1 週間にわたって持続した。

2.7.3.3.2.3.7 月間累積頭痛時間のベースラインからの変化量

2.7.3.3.2.3.7.1 M22-056 試験（12 週）

12 週間の二重盲検期間での平均月間累積頭痛時間のベースラインからの変化量（減少）（MMRM）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きかった。また，4 週ごと（1–4 週，5–8 週及び 9–12 週）の月間累積頭痛時間のベースラ

インからの変化量（減少）も，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で大きかった（M22-056 12w CSR Table 14.2_4.3）。

2.7.3.3.2.3.7.2 3101-303-002 試験

12 週間の二重盲検期間での平均月間累積頭痛時間のベースラインからの変化量（減少）（MMRM）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.5.B.1）。また，4 週ごと（1–4 週，5–8 週及び 9–12 週）の月間累積頭痛時間のベースラインからの変化量（減少）も，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.5.A.1）。

2.7.3.3.2.3.8 トリプタンの月間使用日数のベースラインからの変化量

2.7.3.3.2.3.8.1 M22-056 試験（12 週）

12 週間の二重盲検期間でのトリプタンの平均月間使用日数のベースラインからの変化量（減少）（MMRM）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きかった。また，4 週ごと（1–4 週，5–8 週及び 9–12 週）のトリプタンの月間使用日数のベースラインからの変化量（減少）も，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で大きかった（M22-056 12w CSR Table 14.2_4.4）。

2.7.3.3.2.3.8.2 3101-303-002 試験

12 週間の二重盲検期間でのトリプタンの平均月間使用日数のベースラインからの変化量（減少）（MMRM）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.7.B.1）。また，4 週ごと（1–4 週，5–8 週及び 9–12 週）のトリプタンの月間使用日数のベースラインからの変化量（減少）も，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.7.A.1）。

2.7.3.3.2.3.9 悪心及び / 又は嘔吐症状を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量

2.7.3.3.2.3.9.1 M22-056 試験（12 週）

12 週間の二重盲検期間での悪心及び / 又は嘔吐症状を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.6-36 に示す。

12 週間の二重盲検期間での悪心及び / 又は嘔吐症状を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及

び 60 mg QD 群で大きかった。アトゲパント 10 mg QD，30 mg QD 及び 60 mg QD は，悪心及び / 又は嘔吐を伴う頭痛の平均月間日数の減少に有効であることが示された。

2.7.3.3.2.3.9.2 3101-303-002 試験

12 週間の二重盲検期間での悪心及び / 又は嘔吐症状を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.6-37 に示す。

12 週間の二重盲検期間での悪心及び / 又は嘔吐症状を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった。アトゲパント 30 mg BID 及びアトゲパント 60 mg QD は，悪心及び / 又は嘔吐を伴う頭痛の平均月間日数の減少に有効であることが示された。

2.7.3.3.2.3.10 光過敏又は音過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量

2.7.3.3.2.3.10.1 M22-056 試験（12 週）

12 週間の二重盲検期間での光過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.6-38 に，音過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.6-39 に示す。

12 週間の二重盲検期間での光過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きかった。12 週間の二重盲検期間での音過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で大きかった。アトゲパント 30 mg QD 及び 60 mg QD は，光過敏又は音過敏を伴う頭痛の平均月間日数の減少に有効であることが示された。

2.7.3.3.2.3.10.2 3101-303-002 試験

12 週間の二重盲検期間での光過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.6-40 に，音過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.6-41 に示す。

12 週間の二重盲検期間での光過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった。12 週間の二重盲検期間での音過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（減少）も，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった。アトゲパント 30 mg BID 及びアトゲパント 60 mg QD は，光過敏又は音過敏を伴う頭痛の平均月間日数の減少に有効であることが示された。

2.7.3.3.2.3.11 その他の健康アウトカム評価項目

2.7.3.3.2.3.11.1 HIT-6

2.7.3.3.2.3.11.1.1 M22-056 試験（12 週）

4 週時，8 週時及び 12 週時の HIT-6 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.6-42 に示す。

4 週時，8 週時及び 12 週時の HIT-6 合計スコアのベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きかった。

4 週時，8 週時及び 12 週時に HIT-6 合計スコアがベースラインから 5 点以上減少（改善）した被験者の割合は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で高かった（M22-056 12w CSR Table 14.2_5.2）。

2.7.3.3.2.3.11.1.2 3101-303-002 試験

12 週時の HIT-6 合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.6-43 に示す。

12 週時の HIT-6 合計スコアのベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きく，被験者への頭痛の影響が大きく軽減したことが示された。

4 週時及び 8 週時でも，HIT-6 合計スコアのベースラインから減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.13.A.1）。

4 週時，8 週時及び 12 週時に HIT-6 合計スコアがベースラインから 5 点以上減少（改善）した被験者の割合は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で高かった（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.13.B.1）。

2.7.3.3.2.3.11.2 患者満足度

2.7.3.3.2.3.11.2.1 M22-056 試験（12 週）

4 週時，8 週時及び 12 週時に片頭痛予防としての治験薬に対する患者の満足度に関して「満足している」又は「非常に満足している」と報告した被験者の割合を表 2.7.3.6-44 に示す。

片頭痛予防としての治験薬の満足度について，4 週時，8 週時及び 12 週時に「満足している」又は「非常に満足している」と報告した被験者の割合は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で高かった。

2.7.3.3.2.3.11.2.2 3101-303-002 試験

4 週時，8 週時及び 12 週時に片頭痛予防としての治験薬に対する患者の満足度に関して「満足している」又は「非常に満足している」と報告した被験者の割合を表 2.7.3.6-45 に示す。

片頭痛予防としての治験薬の満足度について，4 週時，8 週時及び 12 週時に「満足している」又は「非常に満足している」と報告した被験者の割合は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で高かった。

2.7.3.3.2.3.11.3 WPAI: MIGRAINE

2.7.3.3.2.3.11.3.1 M22-056 試験（12 週）

WPAI: MIGRAINE で評価した片頭痛による生産性損失のベースラインからの変化量（MMRM）に関する群間比較の結果を以下に示す。

4 週時，8 週時及び 12 週時では，片頭痛により欠勤した労働時間の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群のいずれも，ベースラインからの減少（改善）はみられなかった（M22-056 12w CSR Table 14.2_5.5.1）。

4 週時，8 週時及び 12 週時では，片頭痛による労働中に障害のあった割合のベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった。また，プラセボ群と比較して，8 週時ではアトゲパント 30 mg QD 群で，12 週時ではアトゲパント 10 mg QD 群でそれぞれ大きかった（M22-056 12w CSR Table 14.2_5.5.2）。片頭痛による労働全体での障害の割合については，同様の結果が示された（M22-056 12w CSR Table 14.2_5.5.3）。

片頭痛による活動障害の割合のベースラインからの減少（改善）は，4 週時及び 8 週時でプラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きく，12 週時ではプラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で大きかった（M22-056 12w CSR Table 14.2_5.5.4）。

2.7.3.3.2.3.11.3.2 3101-303-002 試験

WPAI: MIGRAINE で評価した片頭痛による生産性損失のベースラインからの変化量（MMRM）に関する群間比較の結果を以下に示す。

4 週時，8 週時及び 12 週時では，片頭痛により欠勤した労働時間の割合のベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で数値的に大きかった（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.21.A.1）。

4 週時，8 週時及び 12 週時では，片頭痛による労働中に障害のあった割合のベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.21.B.1）。

4 週時，8 週時及び 12 週時では，片頭痛による労働全体での障害の割合のベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.21.C.1）。

4 週時，8 週時及び 12 週時では，片頭痛による活動障害の割合のベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.21.D.1）。

2.7.3.3.2.3.11.4 MIDAS

2.7.3.3.2.3.11.4.1 M22-056 試験（12 週）

12 週時の MIDAS 合計スコアのベースラインからの変化量（共分散分析）を表 2.7.3.6-46 に示す。

12 週時の MIDAS 合計スコアのベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きかった。

12 週時の MIDAS 欠勤スコア（質問 1，3 及び 5）のベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きかった（M22-056 12w CSR Table 14.2_5.6.2）。

12 週時の MIDAS 疾病就業スコア（質問 2 及び 4）のベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きかった（M22-056 12w CSR Table 14.2_5.6.3）。

2.7.3.3.2.3.11.4.2 3101-303-002 試験

12 週時の MIDAS 合計スコアのベースラインからの変化量（共分散分析）を表 2.7.3.6-47 に示す。

12 週時の MIDAS 合計スコアのベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった。

12 週時の MIDAS 欠勤スコア（質問 1，3 及び 5）のベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.22.B.1）。

12 週時の MIDAS 疾病就業スコア（質問 2 及び 4）のベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.22.C.1）。

2.7.3.3.2.3.11.5 MSQ v2.1

2.7.3.3.2.3.11.5.1 M22-056 試験（12 週）

MSQ v2.1 日常役割機能の妨げドメインスコアのベースラインからの増加（改善）（MMRM）は，4 週時でプラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きく，8 週時及び 12 週時でプラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で大きかった。片頭痛によって妨げられていた被験者の日常生活の活動能力が改善したことが示された（M22-056 12w CSR Table 14.2_5.8.1）。

MSQ v2.1 感情的機能ドメインスコアのベースラインからの増加（改善）（MMRM）は，4 週時でプラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きく，8 週時及び

12 週時でプラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で大きかった。片頭痛が感情に及ぼす影響が軽減したことが示された（M22-056 12w CSR Table 14.2_5.8.2）。

2.7.3.3.2.3.11.5.2 3101-303-002 試験

4 週時，8 週時及び 12 週時の MSQ v2.1 日常役割機能の妨げドメインスコアのベースラインからの増加（改善）（MMRM）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかったことから，片頭痛によって妨げられていた被験者の日常生活の活動能力が改善したことが示された（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.14.B.1）。

4 週時，8 週時及び 12 週時の MSQ v2.1 感情的機能ドメインスコアのベースラインからの増加（改善）（MMRM）は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかったことから，片頭痛が感情に及ぼす影響が軽減したことが示された（3101-303-002 final CSR Table 14.2-4.14.C.1）。

2.7.3.3.3 部分集団解析

本項では，M22-056 試験（12 週）及び 3101-303-002 試験について，主要評価項目である 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量に関する部分集団解析の結果を記載した。

主要評価項目に加えて，12 週間の二重盲検期間での平均頭痛日数及び急性期治療薬の平均使用日数のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合に関する部分集団解析も実施した。これらの結果は CSR を参照（M22-056 12w CSR Section 11.1.8，3101-303-002 final CSR Section 11.1.6）。

2.7.3.3.3.1 年齢

2.7.3.3.3.1.1 M22-056 試験（12 週）

年齢別の主要評価項目に関する解析結果を表 2.7.3.6-48 に示す。

年齢 40 歳未満及び 40 歳以上 65 歳未満のいずれの被験者集団でも，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きく，改善が示された。一方，年齢が 65 歳以上の集団では，被験者数が少なかったため，平均 MMD の減少に関して意味のある結論が導きだされなかった。

2.7.3.3.3.1.2 3101-303-002 試験

年齢別の主要評価項目に関する解析結果の Forest plot を図 2.7.3.6-9 に示す。

年齢 40 歳未満及び 40 歳以上 65 歳未満のいずれの被験者集団でも，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きく，数値的な改善が示された。一方，年齢が 65 歳以上の

集団では，被験者数が少なかったため，平均 MMD の減少に関して意味のある結論が導きだされなかった。

2.7.3.3.3.2 性別

2.7.3.3.3.2.1 M22-056 試験（12 週）

性別の主要評価項目に関する解析結果を表 2.7.3.6-49 に示す。

女性被験者の集団では，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きく，改善が示された。一方，男性被験者の集団では，被験者数が少なかったため，平均 MMD の減少に関して意味のある結論が導きだされなかった。

2.7.3.3.3.2.2 3101-303-002 試験

性別の主要評価項目に関する解析結果の Forest plot を図 2.7.3.6-10 に示す。

男性被験者及び女性被験者のいずれの集団でも，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きく，数値的な改善が示された。

2.7.3.3.3.3 人種

2.7.3.3.3.3.1 M22-056 試験（12 週）

M22-056 試験は，日本人を対象とした試験のため，人種別の部分集団解析は実施しなかった。

2.7.3.3.3.3.2 3101-303-002 試験

人種別の主要評価項目に関する解析結果の Forest plot を図 2.7.3.6-11 に示す。

白人及びアジア人のいずれの集団でも，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きく，数値的な改善が示された。その他の人種では，被験者数が少なく，結果の解釈には留意する必要がある。

2.7.3.3.3.4 体格指数

2.7.3.3.3.4.1 M22-056 試験（12 週）

BMI 別の主要評価項目に関する解析結果を表 2.7.3.6-50 に示す。

BMI が 25 未満（低体重又は正常体重）の被験者集団では，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg

QD 群及び 60 mg QD 群で大きく，改善が示された。BMI が 25 以上（過体重又は肥満）の被験者集団では，被験者数が少なかったため，平均 MMD の減少に関して意味のある結論が導きだされなかった。

2.7.3.3.3.4.2 3101-303-002 試験

BMI 別の主要評価項目に関する解析結果の Forest plot を図 2.7.3.6-12 に示す。

BMI が 25 未満，25 以上 30 未満及び 30 以上のいずれの被験者集団でも，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きく，数値的な改善が示された。

2.7.3.3.3.5 ベースラインの MMD

2.7.3.3.3.5.1 M22-056 試験（12 週）

ベースラインの MMD 別の主要評価項目に関する解析結果を表 2.7.3.6-51 に示す。

ベースラインの MMD が 8 日未満及び 8 日以上のいずれの被験者集団でも，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きく，改善が示された。

2.7.3.3.3.5.2 3101-303-002 試験

ベースラインの MMD 別の主要評価項目に関する解析結果の Forest plot を図 2.7.3.6-13 に示す。

ベースラインの MMD が 18 日未満及び 18 日以上のいずれの被験者集団でも，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きく，数値的な改善が示された。

2.7.3.3.3.6 片頭痛予防薬の使用歴

2.7.3.3.3.6.1 M22-056 試験（12 週）

ベースラインの片頭痛予防薬の使用歴の有無別の主要評価項目に関する解析結果を表 2.7.3.6-52 に示す。

片頭痛予防薬の使用歴あり及び使用歴なしのいずれの被験者集団でも，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きく，改善が示された。

2.7.3.3.3.6.2 3101-303-002 試験

ベースラインの片頭痛予防薬の使用歴の有無別の主要評価項目に関する解析結果の Forest plot を図 2.7.3.6-14 に示す。

片頭痛予防薬の使用歴あり及び使用歴なしのいずれの被験者集団でも，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きく，数値的な改善が示された。

2.7.3.3.3.7 片頭痛予防薬で効果不十分の経験

過去に 2–4 種類の片頭痛予防薬で効果不十分であった被験者を対象とした 3101-304-002 試験の有効性の結果は 2.7.3.2.5 項に記載した。

M22-056 試験及び 3101-303-002 試験では，現在又は過去に片頭痛予防薬で効果不十分の経験がなかった被験者，同一作用機序で効果不十分な薬剤数が 1 種類以上の被験者，異なる作用機序で効果不十分な薬剤数が 2 種類以上の被験者，及び片頭痛予防薬の使用経験がなかった被験者で検討した。

2.7.3.3.3.7.1 M22-056 試験（12 週）

片頭痛予防薬で効果不十分の経験の有無別の主要評価項目に関する解析結果を表 2.7.3.6-53 に示す。

片頭痛予防薬で効果不十分の経験があった（同一作用機序で 1 種類以上，異なる作用機序で 2 種類以上）被験者集団では，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きく，改善が示された。片頭痛予防薬で効果不十分の経験がなかった被験者集団及び片頭痛予防薬の使用経験がなかった被験者集団では，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で大きく，改善が示された。

2.7.3.3.3.7.2 3101-303-002 試験

片頭痛予防薬で効果不十分の経験の有無別の主要評価項目に関する解析結果の Forest plot を図 2.7.3.6-15 に示す。

片頭痛予防薬で効果不十分の経験があった（同一作用機序で 1 種類以上，異なる作用機序で 2 種類以上）被験者，効果不十分の経験がなかった被験者及び片頭痛予防薬の使用経験がなかった被験者のいずれの集団でも，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きく，数値的な改善が示された。

2.7.3.3.3.8 前兆の有無

2.7.3.3.3.8.1 M22-056 試験（12 週）

前兆の有無別の主要評価項目に関する解析結果を表 2.7.3.6-54 に示す。

前兆のある及び前兆のない片頭痛のいずれの被験者集団でも，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きく，改善が示された。前兆の有無を問わない片頭痛の被験者集団では，数値的な改善が示された。

2.7.3.3.3.8.2 3101-303-002 試験

前兆の有無別の主要評価項目に関する解析結果の Forest plot を図 2.7.3.6-16 に示す。

前兆のある，前兆のない及び前兆の有無を問わない片頭痛のいずれの被験者集団でも，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きく，数値的な改善が示された。

2.7.3.3.3.9 日本人集団及び全体集団の結果の一貫性

本項では，3101-303-002 試験の日本人部分集団の結果を記載した。

2.7.3.3.3.9.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3.6-55 に示す。

3101-303-002 試験に無作為化された日本人被験者 157 例のうち，すべての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受け，156 例（99.4%）が 12 週間の二重盲検期間を完了した。アトゲパント 30 mg BID 群の 1 例が治験実施計画書からの逸脱のため中止となった。

無作為化された日本人被験者はすべて mITT 集団に含まれた（アトゲパント 30 mg BID 群 51 例，60 mg QD 群 54 例，プラセボ群 52 例）（3101-303-002 final JA Table 14.1-1.1.J）。

2.7.3.3.3.9.2 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性を表 2.7.3.6-56 及び表 2.7.3.6-57 に示す。

安全性解析対象集団（157 例）では，年齢は平均値が 43.4 歳で，中央値（最小値，最大値）が 45.0 歳（20，65）であった。日本人被験者のほとんどが女性（91.1%）であった。mITT 集団（157 例）での有効性の評価項目に用いたベースライン値は，MMD の平均値が 18.1 日，月間頭痛日数の平均値が 21.4 日であった（3101-303-002 final JA Table 14.1-4.1.J）。

2.7.3.3.3.9.3 有効性の結果

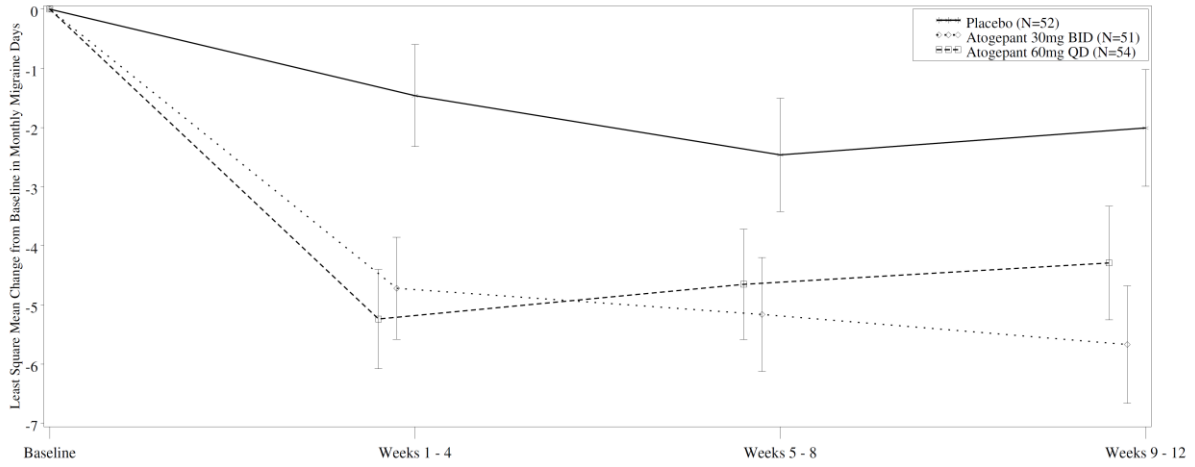
本項では，mITT 集団での日本人の有効性（主要評価項目，すべての副次評価項目，及びその他の健康アウトカム評価項目のうちの 1 項目）の結果を示す。

主要評価項目（12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量）の解析結果（MMRM）を表 2.7.3.6-58 に，12 週間の二重盲検期間での MMD のベースラインからの変化量の推移（MMRM）を図 2.7.3-10 に示す。

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，アトゲパント 30 mg BID 群で–5.18 日，アトゲパント 60 mg QD 群で–4.73 日，プラセボ群で–1.98 日であり，変化量（LS 平均値）のプラセボ群との差は，アトゲパント 30 mg BID 群で–3.21 日，アトゲパント 60 mg QD 群で–2.75 日であった。12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（それぞれ $P = 0.0069$ 及び $P = 0.0187$，名目上の P 値）。

MMD のベースラインからの変化量の推移（MMRM）では，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で MMD のベースラインからのより大きな減少が初回投与後 1 ヵ月（1–4 週）からみられ，初回投与後 2 ヵ月（5–8 週）及び 3 ヵ月（9–12 週）にわたって持続した。

図 2.7.3-10. 12 週間の二重盲検期間での MMD のベースラインからの変化量（MMRM）の LS 平均値（± SE）の推移（3101-303-002 試験，mITT 集団，日本人部分集団）



MMRM = mixed-effects model for repeated measures. SE = Standard Error.
The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region, region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline monthly migraine days and baseline-by-visit interaction as covariates.

Cross reference: 3101-303-002 final JA Figure 14.2-1.1.J

副次評価項目の結果を以下に示す。

- 12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：それぞれ–3.62 日

［*P* = 0.0020］及び–3.93 日［*P* = 0.0007］，名目上の *P* 値，MMRM）（表 2.7.3.6-59）。

- 12 週間の二重盲検期間での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量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：それぞれ–4.11 日［*P* = 0.0002］及び–3.16 日［*P* = 0.0038］，名目上の *P* 値，MMRM）（表 2.7.3.6-60）。
- 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で高かった（それぞれ *P* = 0.0052 及び *P* = 0.0020，名目上の *P* 値，ロジスティック回帰モデル）。プラセボ群に対するオッズ比（95%CI）はアトゲパント 30 mg BID 群で 6.62（1.76，24.95），アトゲパント 60 mg QD 群で 7.90（2.13，29.40）であった（表 2.7.3.6-61）。
- 12 週時の MSQ v2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの変化量（増加）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群で数値的に大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：それぞれ 4.52［*P* = 0.2561］及び 6.28［*P* = 0.1082］，名目上の *P* 値，MMRM）（表 2.7.3.6-62）。
- 12 週間の二重盲検期間での AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 60 mg QD 群で大きく，アトゲパント 30 mg BID 群でも数値的に大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：30 mg BID 群–3.29［*P* = 0.1044］，60 mg QD 群–4.19［*P* = 0.0377］，名目上の *P* 値，MMRM）（表 2.7.3.6-63）。
- 12 週間の二重盲検期間での AIM-D の身体障害ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 60 mg QD 群で大きく，アトゲパント 30 mg BID 群でも数値的に大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：30 mg BID 群–2.93［*P* = 0.1183］，60 mg QD 群–4.16［*P* = 0.0260］，名目上の *P* 値，MMRM）（表 2.7.3.6-64）。

その他の健康アウトカム評価項目の 1 つである 12 週時の HIT-6 合計スコアのベースラインからの減少（改善）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 60 mg QD 群で大きく，アトゲパント 30 mg BID 群でも数値的に大きかった（変化量の LS 平均値のプラセボ群との差：30 mg BID 群 –2.77［*P* = 0.0642］，60 mg QD 群 –3.14［*P* = 0.0328］，名目上の *P* 値，MMRM）（表 2.7.3.6-65）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の用法及び用量は，海外での用量設定を参考に，日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験（3101-101-002 試験），EM 及び CM 患者を対象に実施した 2 つのプラセボ対照試験（M22-056 試験，3101-303-002 試験），EM 及び CM 患者を対象とした長期継続投与試験（3101-306-002 試験）の成績に基づき設定した。

3101-101-002 試験（第 I 相試験）

日本人及び白人健康被験者を対象にアトゲパントを単回及び反復経口投与した際の薬物動態，安全性，忍容性を評価した。アトゲパントの 10 mg/日，30 mg/日，60 mg/日（60 mg QD）及び 120 mg/日（60 mg BID）投与により，日本人健康被験者でのアトゲパント曝露量は用量に伴って増加し，アトゲパントを 1 日 1 回投与したときアトゲパントの蓄積は認められず，1 日 2 回投与したときの蓄積はわずかであった（約 20%）。日本人健康被験者の定常状態でのアトゲパントの曝露量は，白人健康被験者と比べてわずかに低かったものの，薬物動態に大きな違いはなかった。その他の内因性民族的要因及び外因性民族的要因，並びに主たる作用機序であるアトゲパントのカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体へのアンタゴニスト作用でも，日本人と外国人での民族差は低いと考えられた。そのため，日本人 EM 患者を対象とした用量設定試験（M22-056 試験）は，海外で実施された EM 患者対象第 III 相試験（3101-301-002 試験）と同じ用法・用量（10 mg/日，30 mg/日，60 mg/日及びプラセボ）で実施することとした。

M22-056 試験（国内第 II/III 相試験）

日本人 EM 患者を対象とした本試験では，主要評価項目である 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量のプラセボとの差は，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群，60 mg QD 群のいずれの投与群も統計学的に有意な改善を示し，平均 MMD のベースラインからの変化量及びそのプラセボ群との差は用量に応じて数値的に改善し，60 mg QD 群で最も大きな改善を示した。この結果は，海外の EM 患者を対象とした 3101-301-002 試験の結果と同様であった。安全性に関して，12 週間の二重盲検期間に有害事象，重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は，投与群間でおおむね類似していた。用量に依存して便秘の有害事象が増加したが，そのほとんどが軽度であり，用量に応じて重症度が高くなる傾向は認められなかった。

3101-303-002 試験（第 III 相国際共同試験）

日本人を含む CM 患者を対象とした本試験では，主要評価項目である 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量は，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に減少しており，片頭痛への予防効果が示された。有効性の結果は，日本人集団と全体集団とで一貫性が認められた。

安全性に関しては，12 週間の二重盲検期間に有害事象，重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は，投与群間でおおむね類似していた。また，新規の EM 患者及び 3101-301-002 試験を完了した日本人 CM 患者を対象とした 52 週間の長期継続投与試験（3101-306-002 試験）では，60 mg/日の長期投与での安全性に大きな問題はなかった。

以上，アトゲパントは EM 患者で 10 mg QD 群，30 mg QD 群，60 mg QD 群での有効性が示され，その効果は 60 mg QD 群が 30 mg QD 群及び 10 mg QD 群と比較して数値的に上回っていた。

また，CM 患者では 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群での有効性が示された。更に，EM 患者及び CM 患者を対象とした 12 週間及び 52 週間の長期投与データから，60 mg QD の安全性に特段の懸念はなかった。M22-056 試験及び 3101-303-001 試験で，プラセボ群と比較して，アトゲパント 60 mg QD 群で優れた有効性が検証され，良好な安全性及び忍容性が認められた 60 mg QD を推奨用量・用法とした。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本項では，日本人 CM 又は EM 患者を対象として，片頭痛の予防目的でアトゲパント 60 mg QD を 52 週間経口投与する 3101-306-002 試験での有効性の結果を記載した。

2.7.3.5.1 被験者の内訳

本試験には，CM 患者（3101-303-002 試験完了）155 例，EM 患者（新規組入れ）31 例，合計 186 例が組み入れられ，アトゲパント 60 mg QD の投与を 1 回以上受けた。このうち，84.9%の被験者（CM 130 例，EM 28 例）が 52 週間の非盲検投与期間を完了した。中止の主な理由（いずれかの群又は全体で≥ 5%）は，有害事象及び Visit 1 で中止基準に該当したことであり，いずれも 3101-303-002 試験を完了した CM 患者にみられた（2.7.6 項 3101-306-002 試験 表 1）。

安全性解析対象集団は，186 例（CM 155 例，EM 31 例），mITT 集団は 180 例（CM 150 例，EM 30 例）であった（3101-306-002 final CSR Table 14.1-3.1）。

2.7.3.5.2 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性

安全性解析対象集団では，年齢は平均値が 43.2 歳，中央値（最小値，最大値）が 44.5 歳（20, 74）であった。日本人被験者のほとんどが女性（91.4%）であった（2.7.6 項 3101-306-002 試験 表 2）。スクリーニング前 3 ヵ月間の平均 MMD 及び平均月間頭痛日数はそれぞれ 15.1 日及び 18.3 日であった（2.7.6 項 3101-306-002 試験 表 4）。

2.7.3.5.3 有効性の結果

2.7.3.5.3.1 MMD のベースラインからの変化量

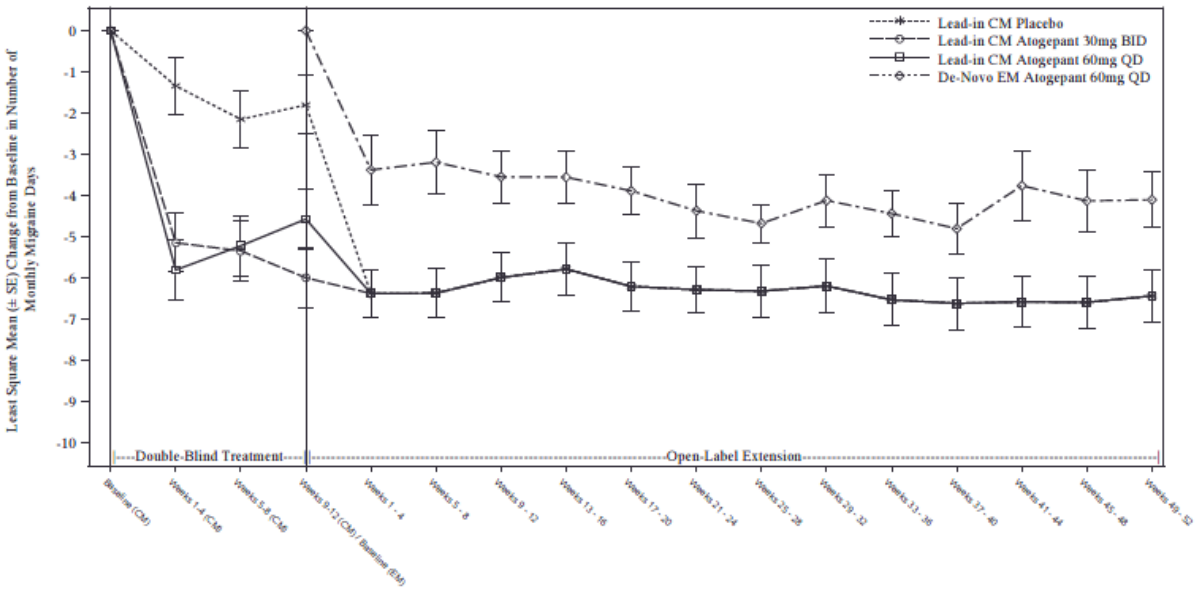
mITT 集団の CM 被験者及び EM 被験者での，3101-303-002 試験の二重盲検期間及び本試験の非盲検投与期間での MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値 ± SE）の推移を図 2.7.3-11 に示す。また，mITT 集団の CM 被験者での，3101-303-002 試験の二重盲検期間及び本試験の非盲検投与期間での MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値 ± SE）の推移を，図 2.7.3-12 に示す。

3101-303-002 試験完了後に本試験に移行した CM 被験者では，MMD のベースライン（3101-303-002 試験でのベースライン値）の平均値は 18.15 日であった。MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，1–4 週で–6.38 日（95%CI：–7.52，–5.23），49–52 週では–6.45

日（95%CI：–7.70，–5.19）であり，MMD のベースラインからの減少は，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した（表 2.7.3.6-66）。CM 被験者では，アトゲパント 60 mg QD の長期有効性が認められ，それが導入試験である 3101-303-002 試験から持続していた。導入試験でアトゲパント 30 mg BID 群であった被験者では，MMD のベースラインからの減少がアトゲパント 60 mg QD 投与後も持続した。導入試験でプラセボ群であった被験者では，MMD のベースラインからの更なる減少がアトゲパント 60 mg QD 投与後最初の 1 ヵ月でみられ，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した（図 2.7.3-12）。

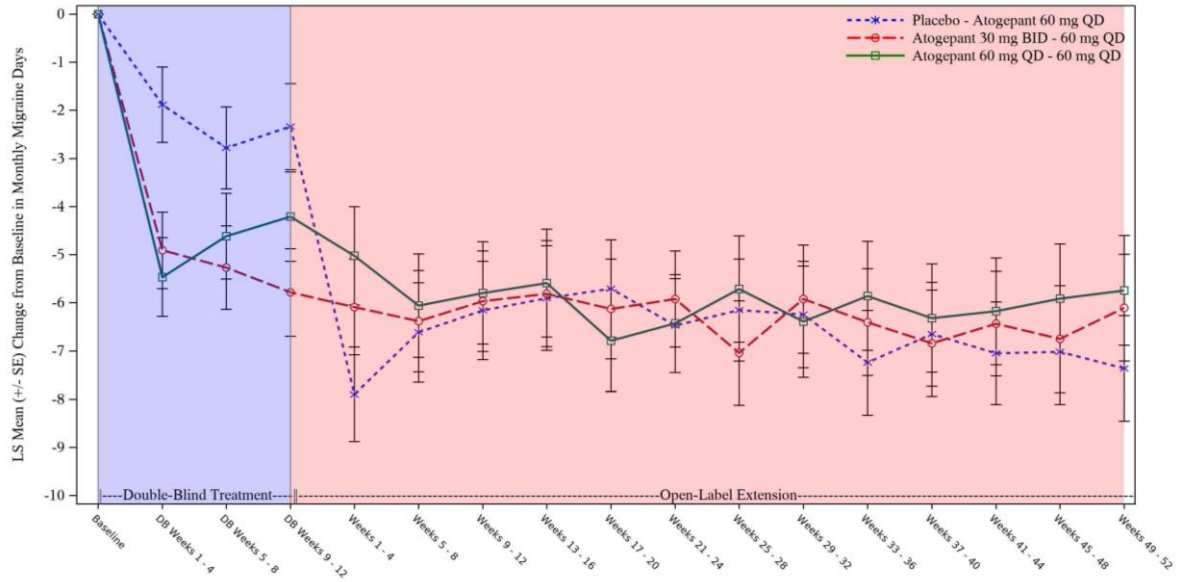
本試験に新規に組み入れられた EM 被験者では，MMD のベースライン値の平均値は 7.48 日であった。MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，1–4 週で–3.38 日（95%CI：–5.10，–1.65），49–52 週では–4.10 日（95%CI：–5.47，–2.74）であり，MMD のベースラインからの減少は，アトゲパント 60 mg QD 初回投与後 1 ヵ月でみられ，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した（表 2.7.3.6-66，図 2.7.3-11）。

図 2.7.3-11. MMD のベースラインからの変化量の LS 平均値（± SE）の推移（3101-303-002 試験の二重盲検期間［導入試験での投与］及び 3101-306-002 試験の非盲検投与期間，導入試験を完了した CM 被験者，並びに 3101-306-002 試験の非盲検投与期間，EM 被験者，mITT 集団）



Weeks 9-12 in the Double-Blind Treatment Period for CM participants is the Baseline for EM participants.

図 2.7.3-12. MMD のベースラインからの変化量の LS 平均値（± SE）の推移（3101-303-002 試験の二重盲検期間［導入試験での投与］及び 3101-306-002 試験の非盲検投与期間，導入試験を完了した CM 被験者，mITT 集団）



DB = double-blind
Cross reference: J-CSE Figure 2.2.1-1

2.7.3.5.3.2 月間頭痛日数のベースラインからの変化量

3101-303-002 試験完了後に本試験に移行した CM 被験者では，月間頭痛日数のベースライン値（3101-303-002 試験でのベースライン値）の平均値は 21.46 日であった。月間頭痛日数のベースラインからの減少は，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した。月間頭痛日数のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，1–4 週で–6.72 日（95%CI：–7.85，–5.59），49–52 週では–6.95 日（95%CI：–8.12，–5.78）であった（表 2.7.3.6-67）。

本試験に新規に組み入れられた EM 被験者では，月間頭痛日数のベースライン値の平均値は 8.57 日であった。月間頭痛日数のベースラインからの減少は，アトゲパント 60 mg QD 初回投与後 1 ヵ月でみられ，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した。月間頭痛日数のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，1–4 週で–3.97 日（95%CI：–5.74，–2.20），49–52 週では–4.65 日（95%CI：–5.94，–3.36）であった（表 2.7.3.6-67）。

2.7.3.5.3.3 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量

3101-303-002 試験完了後に本試験に移行した CM 被験者では，急性期治療薬の月間使用日数のベースライン値（3101-303-002 試験でのベースライン値）の平均値は 16.53 日であった。急性期

治療薬の月間使用日数のベースラインからの減少は，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した。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量（LS 平均値）は，1–4 週で–5.66 日（95%CI：–6.70，–4.62），49–52 週では–5.11 日（95%CI：–6.22，–3.99）であった（表 2.7.3.6-68）。

本試験に新規に組み入れられた EM 被験者では，急性期治療薬の月間使用日数のベースライン値の平均値は 6.76 日であった。急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの減少は，アトゲパント 60 mg QD 初回投与後 1 ヵ月でみられ，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した。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量（LS 平均値）は，1–4 週で–3.51 日（95%CI：–4.72，–2.30），49–52 週では–3.86 日（95%CI：–4.98，–2.74）であった（表 2.7.3.6-68）。

2.7.3.5.3.4 MMD が 25%以上，50%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合

CM 及び EM のいずれの被験者でも，MMD が 50%以上減少した被験者の高い割合が，1–4 週でみられ，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した（表 2.7.3.6-69）。

また，CM 及び EM のいずれの被験者でも，MMD が 25%以上，75%以上又は 100%減少した被験者が 1–4 週で認められ，その割合が 52 週間の非盲検投与期間にわたって持続又は更に改善した（表 2.7.3.6-69）。

2.7.3.5.3.5 MSQ v2.1 の各ドメインスコアのベースラインからの変化量

MSQ v2.1 RFR ドメインスコアのベースラインからの増加（LS 平均値）は，CM 及び EM のいずれの被験者でも，12 週時から 52 週時にかけて月ごとに認められ，日常の社会関連及び仕事関連の活動機能が改善したことが示された（表 2.7.3.6-70）。

MSQ v2.1 日常役割機能の妨げドメインスコアのベースラインからの増加（平均値）は，CM 及び EM のいずれの被験者でも，12 週時から 52 週時にかけて月ごとに認められ，片頭痛によって妨げられていた被験者の日常生活の活動能力が改善したことが示された（3101-306-002 final CSR Table 14.2-17）。

MSQ v2.1 感情的機能ドメインスコアのベースラインからの増加（平均値）は，CM 及び EM のいずれの被験者でも，12 週時から 52 週時にかけて月ごとに認められ，片頭痛が感情に及ぼす影響が軽減したことが示された（3101-306-002 final CSR Table 14.2-18）。

2.7.3.5.3.6 AIM-D の日常活動機能ドメイン及び身体障害ドメインの月間スコアのベースラインからの変化量

52 週間の非盲検投与期間中，AIM-D の日常活動機能ドメイン月間スコアのベースラインからの減少（LS 平均値）が CM 及び EM のいずれの被験者でも月ごとに認められ，日常活動の遂行能力機能が改善したことが示された（表 2.7.3.6-71）。

52 週間の非盲検投与期間中，AIM-D の身体障害ドメイン月間スコアのベースラインからの減少（LS 平均値）が CM 及び EM のいずれの被験者でも月ごとに認められ，身体障害の改善が示された（表 2.7.3.6-72）。

2.7.3.5.3.7 HIT-6 合計スコアのベースラインからの変化量

52 週間の非盲検投与期間中，HIT-6 合計スコアのベースラインからの減少（LS 平均値）が CM 及び EM のいずれの被験者でも月ごとに認められ，頭痛関連障害の改善が示された（表 2.7.3.6-73）。

参考文献

1. Kenward MG, Roger JH. Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. Biometrics. 1997;53(3):983-97.
2. Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika. 1988;75(4):800-2.
3. Bretz F, Posch M, Glimm E, et al. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. Biom J. 2011;53(6):894-913.

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1.　　その他の評価項目（M22-056 試験）

その他の有効性評価項目	・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の月間片頭痛日数（以下「MMD」）が 25%以上，50%以上，75%以上，100%改善（減少）した患者の割合 ・ 3 ヵ月間での平均 MMD が 25%以上，75%以上，100%改善（減少）した患者の割合 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の MMD のベースラインからの変化量 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の月間頭痛日数のベースラインからの変化量 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の月間累積頭痛持続時間のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の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量 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の月間トリプタン使用日数のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の中等度 / 重度の月間頭痛日数のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の重度の月間頭痛日数のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 1–4 週時の週間片頭痛日数のベースラインからの変化量 ・ 初回投与日，及び初回投与後 6 日間のそれぞれの日に片頭痛日がある ・ 投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時の Headache Impact Test（以下「HIT-6」）合計スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時の HIT-6 合計スコアがベースラインから 5 点以上改善（減少）した被験者の割合 ・ 投与 12 週時の患者の全般的印象度－変化（PGIC）で「かなり改善した」又は「非常に改善した」と評価した被験者の割合 ・ 投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時の片頭痛予防としての治験薬に「満足している」又は「非常に満足している」と報告した被験者の割合 ・ 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：片頭痛第 2.0 版（WPAI: MIGRAINE）の評価による，投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時の片頭痛による欠勤した労働時間の割合，労働中に障害のあった割合，労働全体での障害の割合，活動障害の割合のベースラインからの変化量 ・ 投与 12 週時の Migraine Disability Assessment（以下「MIDAS」）合計スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 12 週時の MIDAS 欠勤スコア（質問 1，3 及び 5）のベースラインからの変化量 ・ 投与 12 週時の MIDAS 疾病就業スコア（質問 2 及び 4）のベースラインからの変化量 ・ 投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時の患者の全般的印象－重症度（PGIS）スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時の片頭痛特有の生活の質に関する質問票第 2.1 版（以下「MSQ v2.1」）日常役割機能の妨げドメインスコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 4 週時及び投与 8 週時の MSQ v2.1 日常役割機能の制限ドメインスコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時の MSQ v2.1 感情的機能ドメインスコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の片頭痛による活動障害－

	ダイアリー（以下「AIM-D」）の日常活動機能ドメイン月間スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の AIM-D の身体障害ドメイン月間スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の AIM-D の月間合計スコアのベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の月間活動レベルのベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の月間活動の制限のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 12 週時の患者健康質問票-9（PHQ-9）スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 1–2 週時，並びに投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時前後の特定の期間の European Quality of Life - 5-Dimensional - 5 Level（以下「EQ-5D-5L」）の記述方式指標のスコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 1–2 週時，並びに投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時前後の特定の期間の EQ-5D-5L の視覚的評価尺度（VAS）スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時の患者報告転帰測定情報システム疼痛干渉－短縮版 6a（PROMIS-PI）合計スコアのベースラインからの変化量

表 2.7.3.6-2.　　その他の評価項目（3101-303-002 試験）

その他の有効性評価項目	・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の月間片頭痛日数（以下「MMD」）が 25%以上，30%以上，50%以上，75%以上，100%改善（減少）した患者の割合 ・ 3 ヵ月間での平均 MMD が 25%以上，30%以上，75%以上，100%改善（減少）した患者の割合 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の MMD のベースラインからの変化量 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の月間頭痛日数のベースラインからの変化量 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の月間累積頭痛持続時間のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の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量 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の月間トリプタン使用日数のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の中等度 / 重度の月間頭痛日数のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の重度の月間頭痛日数のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 1–4 週時の週間片頭痛日数のベースラインからの変化量 ・ 初回投与日，及び初回投与後 6 日間のそれぞれの日に片頭痛日がある患者 ・ 投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時の Headache Impact Test（以下「HIT-6」）合計スコアのベースラインからの変化量（欧州及びカナダ） ・ 投与 4 週時，投与 8 週時，投与 12 週時及び 16 週時の HIT-6 合計スコアのベースラインからの変化量（欧州及びカナダを除く全地域） ・ 投与 4 週時，投与 8 週時，投与 12 週時及び 16 週時の HIT-6 合計スコアがベースラインから 5 点以上改善（減少）した被験者の割合 ・ 投与 12 週時の患者の全般的印象度－変化（PGIC）で「かなり改善した」又は「非常に改善した」を評価した被験者の割合 ・ 投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時の片頭痛予防としての治験薬に「満足している」又は「非常に満足している」と報告した被験者の割合 ・ 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：片頭痛第 2.0 版（WPAI: MIGRAINE）の評価による，投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時の片頭痛による欠勤した労働時間の割合，労働中に障害のあった割合，労働全体での障害の割合，活動障害の割合のベースラインからの変化量 ・ 投与 12 週時の Migraine Disability Assessment（以下「MIDAS」）合計スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 12 週時の MIDAS 欠勤スコア（質問 1，3 及び 5）のベースラインからの変化量 ・ 投与 12 週時の MIDAS 疾病就業スコア（質問 2 及び 4）のベースラインからの変化量 ・ 投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時の患者の全般的印象－重症度（PGIS）スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 16 週時の片頭痛特有の生活の質に関する質問票第 2.1 版（以下「MSQ v2.1」）日常役割機能の妨げドメインスコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 4 週時，投与 8 週時，投与 12 週時及び投与 16 週時の MSQ v2.1 日常役割機能の制限ドメインスコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 4 週時，投与 8 週時，投与 12 週時及び投与 16 週時の MSQ v2.1 感情

	的機能ドメインスコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の片頭痛による活動障害－ダイアリー（以下「AIM-D」）の日常活動機能ドメイン月間スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の AIM-D の身体障害ドメイン月間スコアのベースラインからの変化量 ・ 12 週間の二重盲検期間における AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量（欧州及びカナダのみ） ・ 12 週間の二重盲検期間における AIM-D の身体障害ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量（欧州及びカナダのみ） ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の AIM-D の月間合計スコアのベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の月間活動レベルのベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 1–4 週時，投与 5–8 週時及び投与 9–12 週時の月間活動の制限のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の二重盲検期間における平均値 ・ 投与 12 週時の患者健康質問票（PHQ-9）スコアのベースラインからの変化量
その他のヘルスアウトカム評価項目	・ 投与 1–2 週時，並びに投与 4 週時，投与 6 週時，投与 8 週時，投与 12 週時及び投与 16 週時前後の特定の期間の European Quality of Life - 5-Dimensional - 5 Level（以下「EQ-5D-5L」）の記述方式指標のスコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 1–2 週時，並びに投与 4 週時，投与 6 週時，投与 8 週時，投与 12 週時及び投与 16 週時前後の特定の期間の EQ-5D-5L の視覚的評価尺度（VAS）スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 4 週時，投与 8 週時及び投与 12 週時の患者報告転帰測定情報システム疼痛干渉－短縮版 6a（PROMIS-PI）合計スコアのベースラインからの変化量

表 2.7.3.6-3.　　有効性評価項目（3101-306-002 試験）

- 月間片頭痛日数（以下「MMD」）のベースラインからの変化量
- 月間頭痛日数のベースラインからの変化量
- 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量
- MMD が 25%以上，30%以上，50%以上，75%以上，100%改善（減少）した被験者の割合
- トリプタンの月間使用日数のベースラインからの変化量
- 中等度 / 重度の月間頭痛日数のベースラインからの変化量
- 重度の月間頭痛日数のベースラインからの変化量
- 月間累積頭痛時間のベースラインからの変化量
- Headache Impact Test（以下「HIT-6」）合計スコアがベースラインから 5 点以上改善（減少）した被験者の割合
- HIT-6 合計スコアのベースラインからの変化量
- 12 週時，24 週時，36 週時，48 週時及び 52 週時の患者の全般的印象度－変化（PGIC）で「かなり改善した」又は「非常に改善した」と評価した被験者の割合
- 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：片頭痛第 2.0 版（WPAI: MIGRAINE）の評価による片頭痛による生産性損失のベースラインからの変化量

  片頭痛による欠勤した労働時間の割合

  片頭痛による労働中に障害のあった割合

  片頭痛による労働全体での障害の割合

  片頭痛による活動障害の割合
- European Quality of Life - 5-Dimensional - 5 Level（以下「EQ-5D-5L」）の記述方式指標のスコアのベースラインからの変化量
- EQ-5D-5L の視覚的評価尺度（VAS）スコアのベースラインからの変化量
- 片頭痛予防としての治験薬に「満足している」又は「非常に満足している」と報告した被験者の割合
- 片頭痛による活動障害－ダイアリー（以下「AIM-D」）の日常活動機能ドメイン月間スコアのベースラインからの変化量
- AIM-D の身体障害ドメイン月間スコアのベースラインからの変化量
- AIM-D の月間合計スコアのベースラインからの変化量
- 月間活動レベルのベースラインからの変化量
- 月間活動の制限のベースラインからの変化量
- 12 週時，24 週時，36 週時，48 週時及び 52 週時の Migraine Disability Assessment（以下「MIDAS」）欠勤スコア（質問 1，3 及び 5）のベースラインからの変化量
- 12 週時，24 週時，36 週時，48 週時及び 52 週時の MIDAS 疾病就業スコア（質問 2 及び 4）のベースラインからの変化量
- 12 週時，24 週時，36 週時，48 週時及び 52 週時の MIDAS 合計スコアのベースラインからの変化量
- 患者の全般的印象度－重症度（PGIS）スコアのベースラインからの変化量
- 12 週時，24 週時，36 週時，48 週時，52 週時及び 56 週時の片頭痛特有の生活の質に関する質問票第 2.1 版（MSQ v2.1）日常役割機能の制限ドメインスコアのベースラインからの変化量
- 12 週時，24 週時，36 週時，48 週時，52 週時及び 56 週時の MSQ v2.1 日常役割機能の妨げドメインスコアのベースラインからの変化量
- 12 週時，24 週時，36 週時，48 週時，52 週時及び 56 週時の MSQ v2.1 感情的機能ドメインスコアのベースラインからの変化量

表2.7.3.6-4

Table 14.2-1.1
Summary of Primary and Secondary Efficacy Analyses with Multiplicity Adjustment
Modified Intent-to-Treat Population

Decision Sequence	Atogepant 10 mg QD (N=92)	Atogepant 30 mg QD (N=182)	Atogepant 60 mg QD (N=177)	Atogepant 30 mg BID (N=79)	Atogepant 60 mg BID (N=87)
P1: Change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period					
LSMD (95% CI), atogepant vs. Placebo	-1.15 (-1.93, -0.37)	-0.91 (-1.55, -0.27)	-0.70 (-1.35, -0.06)	-1.39 (-2.21, -0.56)	-1.29 (-2.09, -0.49)
Model p-value	0.0039	0.0056	0.0325	0.0010	0.0016
Adjusted p-value	0.0236	0.0390	0.0390	0.0034	0.0031
S1: Change from baseline in mean monthly headache days across the 12-week treatment period					
LSMD (95% CI), atogepant vs. Placebo	-1.38 (-2.23, -0.54)	-1.24 (-1.94, -0.55)	-0.94 (-1.64, -0.24)	-1.30 (-2.20, -0.41)	-1.39 (-2.26, -0.53)
Model p-value	0.0014	0.0005	0.0087	0.0044	0.0017
Adjusted p-value	0.0236	0.0390	0.0390	0.0131	0.0083
S2: Proportion of patients with at least a 50% reduction in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period					
Odds ratio (95% CI), atogepant vs. Placebo	1.50 (0.98, 2.31)	1.46 (1.02, 2.08)	1.42 (1.00, 2.03)	1.83 (1.15, 2.91)	2.03 (1.30, 3.18)
Model p-value	0.0617	0.0369	0.0512	0.0113	0.0019
Adjusted p-value	0.1107	0.1107	0.1537	0.0339	0.0097
S3: Change from baseline in mean monthly acute medication use days across the 12-week treatment period					
LSMD (95% CI), atogepant vs. Placebo	-1.30 (-1.99, -0.60)	-1.44 (-2.01, -0.87)	-1.11 (-1.68, -0.54)	-1.35 (-2.08, -0.62)	-1.22 (-1.93, -0.52)
Model p-value	0.0002	<.0001	0.0001	0.0003	0.0007
Adjusted p-value	0.1107	0.1107	0.1537	0.0339	0.0097

Adjusted p-values: using graphic approach to control the overall type I error rate for multiple comparisons. Refer to statistical analysis plan for details.
P1 model results are from Table 14.2.1.2; S1 model results are from Table 14.2.2.1; S2 model results are from Table 14.2.2.2; S3 model results are from Table 14.2.2.3.LSMD = least squares mean difference. CI = confidence interval.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 13:14:32

表2.7.3.6-5

Table 14.2-1.1.A
Summary of Primary and Secondary Efficacy Analyses with Multiplicity Adjustment
Modified Intent-to-Treat Population

Decision Sequence	Atogepant 10 mg QD (N=214)	Atogepant 30 mg QD (N=223)	Atogepant 60 mg QD (N=222)
P1: Change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period			
LSMD (95% CI), Atogepant vs. Placebo	-1.21 (-1.78, -0.64)	-1.38 (-1.94, -0.82)	-1.72 (-2.28, -1.15)
Model p-value	<.0001	<.0001	<.0001
Adjusted p-value	<.0001	<.0001	<.0001
S1: Change from baseline in mean monthly headache days across the 12-week treatment period			
LSMD (95% CI), Atogepant vs. Placebo	-1.42 (-2.03, -0.81)	-1.53 (-2.13, -0.92)	-1.71 (-2.32, -1.10)
Model p-value	<.0001	<.0001	<.0001
Adjusted p-value	<.0001	<.0001	<.0001
S2: Change from baseline in mean monthly acute medication use days across the 12-week treatment period			
LSMD (95% CI), Atogepant vs. Placebo	-1.31 (-1.81, -0.82)	-1.33 (-1.82, -0.83)	-1.50 (-2.00, -1.01)
Model p-value	<.0001	<.0001	<.0001
Adjusted p-value	<.0001	<.0001	<.0001
S3: >= 50% reduction in 3-month average of monthly migraine days			
Odds ratio (95% CI), Atogepant vs. Placebo	3.06 (2.05, 4.56)	3.53 (2.37, 5.26)	3.82 (2.56, 5.71)
Model p-value	<.0001	<.0001	<.0001
Adjusted p-value	<.0001	<.0001	<.0001
S4: Change from baseline in MSQ v2.1 Role Function Restrictive domain score at week 12			
LSMD (95% CI), Atogepant vs. Placebo	9.90 (5.45, 14.36)	10.08 (5.71, 14.46)	10.80 (6.42, 15.18)
Model p-value	<.0001	<.0001	<.0001
Adjusted p-value	<.0001	<.0001	<.0001

Adjusted p-values: using graphical approach to control the overall type I error rate for multiple comparisons. Refer to statistical analysis plan for details.
P1 model results are from Table 14.2-1.2; S1 model results are from Table 14.2-2.1; S2 model results are from Table 14.2-2.4; S3 model results are from Table 14.2-2.7; S4 model results are from Table 14.2-3.1; S5 model results are from Table 14.2-3.3; S6 model results are from Table 14.2-3.5.
LSMD = least squares mean difference. CI = confidence interval.

Table 14.2-1.1.A
Summary of Primary and Secondary Efficacy Analyses with Multiplicity Adjustment
Modified Intent-to-Treat Population

Decision Sequence	Atogepant 10 mg QD (N=214)	Atogepant 30 mg QD (N=223)	Atogepant 60 mg QD (N=222)
S5: Change from baseline in mean monthly performance of daily activities domain score of the AIM-D across the 12-week treatment period			
LSMD (95% CI), Atogepant vs. Placebo	-1.19 (-2.56, 0.17)	-2.54 (-3.91, -1.18)	-3.32 (-4.68, -1.96)
Model p-value	0.0856	0.0003	<.0001
Adjusted p-value	0.0856	0.0005	<.0001
S6: Change from baseline in mean monthly physical impairment domain score of the AIM-D across the 12-week treatment period			
LSMD (95% CI), Atogepant vs. Placebo	-1.08 (-2.27, 0.11)	-1.99 (-3.18, -0.80)	-2.46 (-3.65, -1.28)
Model p-value	0.0743	0.0011	<.0001
Adjusted p-value	0.0856	0.0021	0.0002

Adjusted p-values: using graphical approach to control the overall type I error rate for multiple comparisons. Refer to statistical analysis plan for details.
P1 model results are from Table 14.2-1.2; S1 model results are from Table 14.2-2.1; S2 model results are from Table 14.2-2.4; S3 model results are from Table 14.2-2.7; S4 model results are from Table 14.2-3.1; S5 model results are from Table 14.2-3.3; S6 model results are from Table 14.2-3.5.
LSMD = least squares mean difference. CI = confidence interval.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 10:13:32

Table 14.2-1.1.A
Summary of Primary and Secondary Efficacy Analyses with Multiplicity Adjustment
Modified Intent-to-Treat Population

Decision Sequence	Atogepant 60 mg QD (N=151)
P1: Change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period	
LSMD (95% CI), atogepant vs. Placebo	-2.43 (-3.27, -1.59)
Model p-value	<.0001
Adjusted p-value	<.0001
S1: Achievement of at least a 50% reduction in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period	
Odds ratio (95% CI), atogepant vs. Placebo	5.15 (3.02, 8.79)
Model p-value	<.0001
Adjusted p-value	<.0001
S2: Change from baseline in mean monthly headache days across the 12-week treatment period	
LSMD (95% CI), atogepant vs. Placebo	-2.28 (-3.15, -1.42)
Model p-value	<.0001
Adjusted p-value	<.0001
S3: Change from baseline in mean monthly acute medication use days across the 12-week treatment period	
LSMD (95% CI), atogepant vs. Placebo	-2.68 (-3.43, -1.93)
Model p-value	<.0001
Adjusted p-value	<.0001
S4: Change from baseline in MSQ v2.1 Role Function Restrictive domain score at week 12	
LSMD (95% CI), atogepant vs. Placebo	17.67 (13.05, 22.30)
Model p-value	<.0001
Adjusted p-value	<.0001

Adjusted p-values: using graphical approach to control the overall type I error rate for multiple comparisons. Refer to statistical analysis plan for details.
P1 model results are from Table 14.2-1.2; S1 model results are from Table 14.2-2.1.A; S2 model results are from Table 14.2-2.2.A; S3 model results are from Table 14.2-2.3.A; S4 model results are from Table 14.2-3.1.A; S5 model results are from Table 14.2-3.2; S6 model results are from Table 14.2-3.3.
LSMD = least squares mean difference. CI = confidence interval.

Table 14.2-1.1.A
Summary of Primary and Secondary Efficacy Analyses with Multiplicity Adjustment
Modified Intent-to-Treat Population

Decision Sequence	Atogepant 60 mg QD (N=151)
S5: Change from baseline in mean monthly performance of daily activities domain score of the AIM-D across the 12-week treatment period	
LSMD (95% CI), atogepant vs. Placebo	-4.71 (-6.37, -3.05)
Model p-value	<.0001
Adjusted p-value	<.0001
S6: Change from baseline in mean monthly physical impairment domain score of the AIM-D across the 12-week treatment period	
LSMD (95% CI), atogepant vs. Placebo	-4.39 (-5.94, -2.85)
Model p-value	<.0001
Adjusted p-value	<.0001

Adjusted p-values: using graphical approach to control the overall type I error rate for multiple comparisons. Refer to statistical analysis plan for details.
P1 model results are from Table 14.2-1.2; S1 model results are from Table 14.2-2.1.A; S2 model results are from Table 14.2-2.2.A; S3 model results are from Table 14.2-2.3.A; S4 model results are from Table 14.2-3.1.A; S5 model results are from Table 14.2-3.2; S6 model results are from Table 14.2-3.3.
LSMD = least squares mean difference. CI = confidence interval.

表2.7.3.6-7

[redacted]20[redacted] 11:11 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__1.1

Summary of Primary Efficacy Analysis with Multiplicity Adjustment
(Modified Intent-to-Treat Population)

Endpoint# Treatment	N	Within Group Point Estimate$ [95% CI]	Between Group Treatment Difference vs. Placebo: Point Estimate@ [95% CI]	Model p-value	Adjusted p-value	Statistical Significance
P1: Change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week double-blind treatment period						
Placebo	133	-1.24 (-1.72, -0.75)				
Atogepant 10 mg	127	-2.80 (-3.30, -2.30)	-1.57 (-2.24, -0.89)	<0.0001	<0.0001	Significant
Atogepant 30 mg	130	-3.14 (-3.63, -2.64)	-1.90 (-2.57, -1.22)	<0.0001	<0.0001	Significant
Atogepant 60 mg	131	-3.34 (-3.83, -2.85)	-2.10 (-2.78, -1.43)	<0.0001	<0.0001	Significant

List all endpoints for multiplicity control for the overall type-I error rate.
$ Within Group Point Estimate, Between Group Point Estimate and P-value are obtained from the efficacy analysis.
@ Between Group Point Estimate: least squares mean difference. CI = confidence interval.
Adjusted p-values: using Hochberg-based stepwise gatekeeping procedure to control the overall type I error rate. Refer to statistical analysis plan for details.
P1 model results are from Table 14.2-2.1.

Program source code: [redacted]

表2.7.3.6-8

Table 14.2-1.1.J
Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period with Hochberg Type 1 Error Control
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Baseline			
Mean	18.95	18.56	19.16
SD	4.775	5.066	5.280
SEM	0.304	0.318	0.330
Median	18.00	18.00	19.00
Q1, Q3	16.00, 22.62	15.00, 22.00	15.00, 24.00
Min, Max	8.0, 28.0	8.0, 28.0	8.6, 28.0
n	246	253	256
Post-baseline (Month 1-3)			
Mean	13.76	11.06	12.04
SD	6.508	7.506	8.077
SEM	0.415	0.472	0.505
Median	13.00	9.67	10.64
Q1, Q3	8.85, 18.23	5.00, 15.67	5.33, 18.19
Min, Max	1.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
n	246	253	256
CFB			
Mean	-5.19	-7.50	-7.13
SD	6.076	6.444	6.230
SEM	0.387	0.405	0.389
Median	-4.63	-7.13	-7.27
Q1, Q3	-9.00, -0.77	-11.86, -2.30	-11.67, -2.33
Min, Max	-21.9, 9.7	-27.0, 7.7	-22.3, 12.9
n	246	253	256

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The response variable is the change from baseline to each postbaseline month in monthly migraine days. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, stratification of region, and treatment group-by-visit interaction as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline monthly migraine days and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo.
[2] Hochberg adjusted p-value to control Type 1 error for two dose groups.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly migraine days across the 12-week treatment period.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-1.1.J
Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period with Hochberg Type 1 Error Control
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-5.05 (0.411)	-7.46 (0.405)	-6.88 (0.406)
95% CI	(-5.86, -4.25)	(-8.26, -6.67)	(-7.67, -6.08)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-2.41 (0.547)	-1.82 (0.545)
95% CI		(-3.48, -1.33)	(-2.89, -0.75)
p-value		<.0001	0.0009
Hochberg adjusted p-value [2]		<.0001	0.0009

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The response variable is the change from baseline to each postbaseline month in monthly migraine days. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, stratification of region, and treatment group-by-visit interaction as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline monthly migraine days and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo.
[2] Hochberg adjusted p-value to control Type 1 error for two dose groups.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly migraine days across the 12-week treatment period.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

表2.7.3.6-9

[redacted]20[redacted] 11:11 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__3.1

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Headache Days - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	133		8.51 (2.409)						
Atogepant 10 mg	127		8.45 (2.488)						
Atogepant 30 mg	130		8.64 (2.465)						
Atogepant 60 mg	131		8.20 (2.675)						
Weeks 1-12 (Secondary Endpoint)									
Placebo	133	8.51 (2.409)	7.71 (3.244)	-0.81 (3.354)	-1.01 (0.269)	(-1.54, -0.48)			
Atogepant 10 mg	127	8.45 (2.488)	5.55 (3.116)	-2.90 (3.292)	-3.17 (0.277)	(-3.72, -2.63)	-2.16 (0.377)	(-2.90, -1.42)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	130	8.64 (2.465)	5.49 (3.402)	-3.15 (3.020)	-3.31 (0.274)	(-3.85, -2.78)	-2.30 (0.375)	(-3.04, -1.57)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	131	8.20 (2.675)	5.11 (3.705)	-3.09 (3.462)	-3.50 (0.275)	(-4.04, -2.96)	-2.49 (0.374)	(-3.22, -1.75)	<0.0001***
Weeks 1-4									
Placebo	133	8.51 (2.409)	7.99 (3.508)	-0.52 (3.481)	-0.73 (0.303)	(-1.33, -0.14)			
Atogepant 10 mg	127	8.45 (2.488)	5.79 (3.366)	-2.66 (3.524)	-2.91 (0.311)	(-3.52, -2.30)	-2.18 (0.426)	(-3.02, -1.35)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	130	8.64 (2.465)	5.41 (4.040)	-3.23 (3.589)	-3.41 (0.308)	(-4.02, -2.81)	-2.68 (0.423)	(-3.51, -1.85)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	131	8.20 (2.675)	4.97 (4.109)	-3.23 (3.862)	-3.63 (0.308)	(-4.23, -3.02)	-2.90 (0.423)	(-3.73, -2.07)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly headache days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.

@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.

^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__3.1

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Headache Days - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Weeks 5-8									
Placebo	133	8.51 (2.409)	7.70 (4.094)	-0.81 (4.300)	-1.01 (0.334)	(-1.67, -0.36)			
Atogepant 10 mg	124	8.44 (2.514)	5.68 (4.090)	-2.76 (4.007)	-2.98 (0.345)	(-3.66, -2.30)	-1.97 (0.474)	(-2.90, -1.04)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	129	8.62 (2.466)	5.38 (3.913)	-3.24 (3.616)	-3.44 (0.340)	(-4.11, -2.77)	-2.42 (0.470)	(-3.35, -1.50)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	130	8.16 (2.636)	5.46 (4.370)	-2.70 (3.981)	-3.11 (0.341)	(-3.78, -2.44)	-2.10 (0.469)	(-3.02, -1.18)	<0.0001***
Weeks 9-12									
Placebo	133	8.51 (2.409)	7.42 (3.894)	-1.09 (3.975)	-1.29 (0.315)	(-1.91, -0.67)			
Atogepant 10 mg	124	8.44 (2.514)	5.05 (3.520)	-3.40 (3.920)	-3.62 (0.325)	(-4.26, -2.98)	-2.33 (0.445)	(-3.21, -1.46)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	128	8.62 (2.475)	5.70 (3.707)	-2.93 (3.438)	-3.09 (0.321)	(-3.72, -2.46)	-1.80 (0.442)	(-2.67, -0.94)	0.0001***
Atogepant 60 mg	130	8.16 (2.636)	4.85 (4.043)	-3.31 (4.039)	-3.76 (0.321)	(-4.39, -3.13)	-2.47 (0.441)	(-3.34, -1.60)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly headache days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2-3.1.1
Change from Baseline in Mean Monthly Headache Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Baseline			
Mean	21.40	21.14	21.52
SD	4.101	4.131	4.319
SEM	0.261	0.260	0.270
Median	21.00	20.74	21.00
Q1, Q3	18.00, 25.00	18.00, 24.64	18.00, 25.93
Min, Max	12.7, 28.0	11.2, 28.0	9.7, 28.0
n	246	253	256
Post-baseline (Month 1-3)			
Mean	16.17	13.61	14.38
SD	6.768	7.675	8.345
SEM	0.432	0.483	0.522
Median	15.00	12.00	13.78
Q1, Q3	11.33, 20.74	8.00, 19.00	7.00, 21.55
Min, Max	1.5, 28.0	0.0, 28.0	0.3, 28.0
n	246	253	256
CFB			
Mean	-5.23	-7.53	-7.14
SD	5.646	6.409	6.241
SEM	0.360	0.403	0.390
Median	-4.26	-7.16	-6.71
Q1, Q3	-9.00, -0.67	-12.00, -2.02	-11.90, -1.87
Min, Max	-23.7, 6.7	-26.3, 9.0	-22.3, 9.0
n	246	253	256

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly headache days across the 12-week treatment period.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-3.1.1
Change from Baseline in Mean Monthly Headache Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-5.13 (0.405)	-7.44 (0.399)	-7.00 (0.401)
95% CI	(-5.92, -4.33)	(-8.23, -6.66)	(-7.78, -6.21)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-2.32 (0.541)	-1.87 (0.538)
95% CI		(-3.38, -1.26)	(-2.93, -0.81)
p-value		<.0001	0.0005

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly headache days across the 12-week treatment period.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2__3.2

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Acute Medication Use Days - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	133		6.35 (2.600)						
Atogepant 10 mg	127		6.00 (2.953)						
Atogepant 30 mg	130		6.38 (2.759)						
Atogepant 60 mg	131		6.23 (2.705)						
Weeks 1-12 (Secondary Endpoint)									
Placebo	133	6.35 (2.600)	6.31 (3.374)	-0.04 (3.474)	-0.22 (0.246)	(-0.70, 0.27)			
Atogepant 10 mg	127	6.00 (2.953)	4.07 (2.814)	-1.92 (3.160)	-2.34 (0.254)	(-2.84, -1.84)	-2.12 (0.345)	(-2.80, -1.44)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	130	6.38 (2.759)	4.02 (3.090)	-2.36 (2.952)	-2.55 (0.250)	(-3.04, -2.06)	-2.33 (0.342)	(-3.01, -1.66)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	131	6.23 (2.705)	3.84 (3.153)	-2.39 (3.093)	-2.69 (0.250)	(-3.18, -2.20)	-2.48 (0.342)	(-3.15, -1.81)	<0.0001***
Weeks 1-4									
Placebo	133	6.35 (2.600)	6.31 (3.375)	-0.04 (3.512)	-0.22 (0.263)	(-0.74, 0.30)			
Atogepant 10 mg	127	6.00 (2.953)	4.18 (3.000)	-1.81 (3.286)	-2.20 (0.271)	(-2.74, -1.67)	-1.98 (0.370)	(-2.71, -1.26)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	130	6.38 (2.759)	3.84 (3.596)	-2.54 (3.309)	-2.73 (0.267)	(-3.26, -2.21)	-2.51 (0.367)	(-3.23, -1.79)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	131	6.23 (2.705)	3.45 (3.255)	-2.78 (3.143)	-3.07 (0.268)	(-3.60, -2.55)	-2.85 (0.367)	(-3.57, -2.13)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly acute medication use days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__3.2

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Acute Medication Use Days - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Weeks 5-8									
Placebo	133	6.35 (2.600)	6.41 (4.193)	0.06 (4.259)	-0.12 (0.304)	(-0.72, 0.47)			
Atogepant 10 mg	124	5.98 (2.970)	4.08 (3.437)	-1.90 (3.444)	-2.24 (0.314)	(-2.86, -1.62)	-2.12 (0.431)	(-2.96, -1.27)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	129	6.40 (2.762)	3.88 (3.504)	-2.52 (3.491)	-2.71 (0.309)	(-3.31, -2.10)	-2.58 (0.427)	(-3.42, -1.75)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	130	6.22 (2.711)	4.25 (3.910)	-1.97 (3.684)	-2.25 (0.309)	(-2.85, -1.64)	-2.13 (0.426)	(-2.96, -1.29)	<0.0001***
Weeks 9-12									
Placebo	133	6.35 (2.600)	6.22 (3.824)	-0.13 (3.894)	-0.30 (0.287)	(-0.87, 0.26)			
Atogepant 10 mg	124	5.98 (2.970)	3.78 (3.214)	-2.20 (3.804)	-2.57 (0.297)	(-3.15, -1.99)	-2.27 (0.406)	(-3.06, -1.47)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	128	6.39 (2.772)	4.35 (3.423)	-2.05 (3.371)	-2.21 (0.292)	(-2.79, -1.64)	-1.91 (0.402)	(-2.70, -1.12)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	130	6.22 (2.711)	3.75 (3.435)	-2.47 (3.643)	-2.75 (0.292)	(-3.33, -2.18)	-2.45 (0.401)	(-3.24, -1.66)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly acute medication use days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2-3.2.1
Change from Baseline in Mean Monthly Acute Medication Use Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Baseline			
Mean	15.42	14.47	15.46
SD	6.991	7.187	7.377
SEM	0.446	0.452	0.461
Median	16.00	15.00	16.00
Q1, Q3	11.41, 20.00	10.00, 19.00	10.00, 20.46
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
n	246	253	256
Post-baseline (Month 1-3)			
Mean	11.19	7.87	9.01
SD	7.221	7.355	7.835
SEM	0.460	0.462	0.490
Median	10.00	5.67	6.45
Q1, Q3	5.72, 16.20	2.33, 12.00	2.67, 14.31
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
n	246	253	256
CFB			
Mean	-4.23	-6.60	-6.45
SD	6.120	6.231	6.648
SEM	0.390	0.392	0.415
Median	-3.57	-6.23	-6.33
Q1, Q3	-7.87, 0.00	-10.22, -1.67	-10.64, -1.60
Min, Max	-23.7, 20.7	-26.1, 7.4	-26.0, 14.2
n	246	253	256

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly acute medication use days across the 12-week treatment period.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-3.2.1
Change from Baseline in Mean Monthly Acute Medication Use Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-4.10 (0.392)	-6.73 (0.389)	-6.23 (0.386)
95% CI	(-4.86, -3.33)	(-7.49, -5.96)	(-6.98, -5.47)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-2.63 (0.510)	-2.13 (0.508)
95% CI		(-3.63, -1.63)	(-3.13, -1.13)
p-value		<.0001	<.0001

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly acute medication use days across the 12-week treatment period.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

表2.7.3.6-13

[redacted]20[redacted] 11:11 <[redacted] >

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__3.3

Analysis of at Least 50% Improvement (Decrease) in 3-Month Average of Monthly Migraine Days - Logistic Regression Model
(Modified Intent-to-Treat Population)

				Model-Based Results [N^=521] $			
				Response Rate		Odds Ratio Compared to Placebo	
Time Point Treatment	N_OBS@	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Point Estimate (%)	(95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Weeks 1-12 (Secondary Endpoint)							
Placebo	133	20 (15.0)	113 (85.0)	15.04	(9.43, 22.26)		
Atogepant 10 mg	127	52 (40.9)	75 (59.1)	40.94	(32.30, 50.02)	4.0 (2.19, 7.20)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	130	55 (42.3)	75 (57.7)	42.31	(33.70, 51.28)	4.2 (2.33, 7.60)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	131	66 (50.4)	65 (49.6)	50.38	(41.52, 59.23)	5.9 (3.27, 10.61)	<0.0001***

Non-responders include subjects not meeting responder criteria.
$ Odds ratio (95% CI) and p-value are based on logistic regression with treatment group, baseline value, and prior exposure (yes/no) to migraine prevention medications with proven efficacy as explanatory variables.
@ Number of subjects with observed measurements at the visit.
^ Number of unique subjects contributing to model estimates: subjects with at least one available response value.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2-3.3.1
Reduction of at least 50% in 3-Month Average of Monthly Migraine Days
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
50% responders			
Responders, n (%)	64 (26.0)	108 (42.7)	105 (41.0)
Non-responders, n (%)	182 (74.0)	145 (57.3)	151 (59.0)
Odds Ratio vs. Placebo [1]		2.13	2.04
(95% CI)		(1.45, 3.14)	(1.38, 3.00)
p-value		0.0001	0.0003

Non-responders include participants who have not met responder criteria.
n = Number of participants within a specific category.
[1] The population-level summary for this endpoint is the odds ratio from a logistic regression for each atogepant group relative to placebo with baseline monthly migraine days as a covariate, stratification of region, acute medication overuse, migraine prevention medication and number of failures, and treatment group as fixed factors.

表2.7.3.6-15

[redacted]20[redacted] 11:11 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__3.4

Analysis of Change from Baseline in MSQ v2.1 Role Function-Restrictive Domain Score - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------			
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value	
Baseline										
Placebo	133		68.27 (15.339)							
Atogepant 10 mg	127		65.31 (16.205)							
Atogepant 30 mg	130		63.91 (17.279)							
Atogepant 60 mg	131		65.71 (15.185)							
Week 12 (Secondary Endpoint)										
Placebo	132	68.20 (15.378)	74.24 (16.517)	6.04 (15.350)	8.33 (1.229)	(5.91, 10.74)				
Atogepant 10 mg	124	64.98 (16.207)	80.18 (15.644)	15.21 (17.137)	15.39 (1.265)	(12.90, 17.87)	7.06 (1.735)	(3.65, 10.47)	0.0001***	
Atogepant 30 mg	128	63.97 (17.274)	81.50 (14.120)	17.52 (16.978)	17.19 (1.250)	(14.73, 19.65)	8.86 (1.725)	(5.47, 12.25)	<0.0001***	
Atogepant 60 mg	130	65.65 (15.225)	82.40 (14.393)	16.75 (18.807)	17.55 (1.245)	(15.11, 20.00)	9.23 (1.715)	(5.86, 12.60)	<0.0001***	
Week 4										
Placebo	133	68.27 (15.339)	73.23 (13.857)	4.96 (13.387)	7.22 (1.244)	(4.77, 9.66)				
Atogepant 10 mg	125	65.26 (16.326)	76.48 (17.399)	11.22 (17.979)	11.77 (1.278)	(9.26, 14.28)	4.55 (1.755)	(1.10, 8.00)	0.0098**	
Atogepant 30 mg	130	63.91 (17.279)	78.44 (15.393)	14.53 (18.629)	14.30 (1.262)	(11.82, 16.78)	7.09 (1.745)	(3.66, 10.51)	0.0001***	
Atogepant 60 mg	131	65.71 (15.185)	80.09 (15.781)	14.37 (18.119)	15.28 (1.259)	(12.81, 17.75)	8.06 (1.737)	(4.65, 11.48)	<0.0001***	

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.

@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.

^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__3.4

Analysis of Change from Baseline in MSQ v2.1 Role Function-Restrictive Domain Score - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Week 8									
Placebo	133	68.27 (15.339)	72.85 (17.018)	4.58 (15.442)	6.71 (1.286)	(4.18, 9.23)			
Atogepant 10 mg	124	64.98 (16.207)	78.82 (16.933)	13.85 (17.189)	14.04 (1.324)	(11.44, 16.65)	7.34 (1.819)	(3.76, 10.91)	0.0001***
Atogepant 30 mg	129	63.81 (17.307)	79.71 (16.095)	15.90 (17.864)	15.73 (1.307)	(13.16, 18.30)	9.02 (1.808)	(5.47, 12.57)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	129	65.60 (15.276)	80.89 (15.160)	15.28 (17.561)	16.12 (1.306)	(13.55, 18.69)	9.41 (1.801)	(5.87, 12.95)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2-3.4.1
Change from Baseline in MSQ v2.1 Role Function Restrictive Domain Score at Week 12
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Baseline			
Mean	43.55	44.00	43.56
SD	19.047	19.027	18.907
SEM	1.267	1.260	1.239
Median	42.86	45.71	42.86
Q1, Q3	28.57, 57.14	31.43, 57.14	31.43, 54.29
Min, Max	0.0, 91.4	0.0, 94.3	0.0, 97.1
n	226	228	233
Post-baseline (Week 12)			
Mean	61.24	70.00	67.80
SD	21.854	21.223	21.816
SEM	1.454	1.406	1.429
Median	60.00	74.29	71.43
Q1, Q3	42.86, 80.00	60.00, 82.86	51.43, 82.86
Min, Max	5.7, 100.0	0.0, 100.0	11.4, 100.0
n	226	228	233
CFB			
Mean	17.69	26.00	24.24
SD	22.148	23.131	24.715
SEM	1.473	1.532	1.619
Median	14.29	25.71	22.86
Q1, Q3	2.86, 31.43	11.43, 40.00	5.71, 40.00
Min, Max	-28.6, 85.7	-45.7, 88.6	-37.1, 91.4
n	226	228	233

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-3.4.1
Change from Baseline in MSQ v2.1 Role Function Restrictive Domain Score at Week 12
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	17.18 (1.381)	25.15 (1.373)	23.33 (1.365)
95% CI	(14.47, 19.89)	(22.45, 27.84)	(20.65, 26.01)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		7.96 (1.866)	6.15 (1.853)
95% CI		(4.30, 11.63)	(2.51, 9.79)
p-value		<.0001	0.0009

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

表2.7.3.6-17

[redacted]20[redacted] 11:12 < [redacted] >

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__3.5

Analysis of Change from Baseline in Monthly Performance of Daily Activities Domain Score of the AIM-D - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

				Model-Based Results [N^=518] $					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	133		10.07 (5.755)						
Atogepant 10 mg	126		10.61 (5.803)						
Atogepant 30 mg	130		11.15 (6.159)						
Atogepant 60 mg	130		10.22 (5.030)						
Weeks 1-12 (Secondary Endpoint)									
Placebo	133	10.07 (5.755)	8.06 (5.028)	-2.01 (3.964)	-2.35 (0.357)	(-3.05, -1.65)			
Atogepant 10 mg	126	10.61 (5.803)	5.98 (5.549)	-4.63 (5.246)	-4.73 (0.369)	(-5.46, -4.01)	-2.39 (0.502)	(-3.37, -1.40)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	130	11.15 (6.159)	5.68 (4.383)	-5.48 (5.012)	-5.31 (0.364)	(-6.02, -4.59)	-2.96 (0.498)	(-3.94, -1.98)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	129	10.15 (4.990)	5.59 (5.001)	-4.57 (5.167)	-4.90 (0.367)	(-5.62, -4.18)	-2.55 (0.497)	(-3.53, -1.57)	<0.0001***
Weeks 1-4									
Placebo	133	10.07 (5.755)	8.63 (5.853)	-1.44 (4.369)	-1.78 (0.405)	(-2.58, -0.98)			
Atogepant 10 mg	126	10.61 (5.803)	6.43 (5.667)	-4.18 (5.580)	-4.28 (0.417)	(-5.10, -3.46)	-2.50 (0.571)	(-3.62, -1.38)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	130	11.15 (6.159)	5.61 (5.076)	-5.54 (5.614)	-5.39 (0.412)	(-6.19, -4.58)	-3.61 (0.567)	(-4.72, -2.49)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	129	10.15 (4.990)	5.63 (5.423)	-4.52 (5.603)	-4.85 (0.415)	(-5.67, -4.04)	-3.07 (0.567)	(-4.19, -1.96)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.

@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.

^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__3.5

Analysis of Change from Baseline in Monthly Performance of Daily Activities Domain Score of the AIM-D - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=518] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Weeks 5-8									
Placebo	133	10.07 (5.755)	7.83 (5.431)	-2.24 (4.729)	-2.58 (0.424)	(-3.42, -1.75)			
Atogepant 10 mg	123	10.53 (5.830)	6.12 (6.221)	-4.42 (5.872)	-4.55 (0.440)	(-5.42, -3.69)	-1.97 (0.600)	(-3.15, -0.79)	0.0011**
Atogepant 30 mg	129	11.17 (6.181)	5.64 (5.050)	-5.52 (5.823)	-5.36 (0.432)	(-6.20, -4.51)	-2.77 (0.595)	(-3.94, -1.60)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	129	10.15 (4.990)	5.93 (5.900)	-4.22 (5.734)	-4.56 (0.434)	(-5.41, -3.71)	-1.98 (0.594)	(-3.14, -0.81)	0.0010***
Weeks 9-12									
Placebo	133	10.07 (5.755)	7.73 (5.738)	-2.34 (5.148)	-2.68 (0.422)	(-3.51, -1.85)			
Atogepant 10 mg	122	10.55 (5.850)	5.32 (6.173)	-5.23 (5.740)	-5.37 (0.439)	(-6.23, -4.51)	-2.69 (0.598)	(-3.86, -1.51)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	128	11.11 (6.171)	5.74 (5.253)	-5.37 (5.663)	-5.18 (0.430)	(-6.03, -4.34)	-2.50 (0.593)	(-3.66, -1.33)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	129	10.15 (4.990)	5.20 (5.139)	-4.95 (5.607)	-5.29 (0.432)	(-6.14, -4.44)	-2.61 (0.591)	(-3.77, -1.44)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2-3.5.1
Change from Baseline in Mean Monthly Performance of Daily Activities Domain Score of AIM-D across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Baseline			
Mean	29.50	29.28	31.18
SD	13.733	15.062	16.470
SEM	0.913	1.004	1.084
Median	28.27	26.43	30.48
Q1, Q3	19.79, 38.55	18.79, 37.92	17.49, 40.29
Min, Max	0.2, 72.4	3.3, 99.7	0.0, 86.9
n	226	225	231
Post-baseline (Month 1-3)			
Mean	19.70	14.71	17.29
SD	12.433	11.710	15.603
SEM	0.827	0.781	1.027
Median	17.36	11.19	12.87
Q1, Q3	10.30, 27.20	6.08, 20.58	5.05, 25.12
Min, Max	0.1, 75.9	0.0, 55.1	0.0, 78.4
n	226	225	231
CFB			
Mean	-9.80	-14.56	-13.90
SD	11.311	13.042	12.625
SEM	0.752	0.869	0.831
Median	-8.60	-12.28	-12.69
Q1, Q3	-16.49, -2.60	-22.67, -5.61	-21.84, -4.60
Min, Max	-47.9, 25.5	-64.7, 24.3	-60.5, 26.8
n	226	225	231

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly performance of daily activities domain score of AIM-D across the 12-week treatment period.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference

Table 14.2-3.5.1
Change from Baseline in Mean Monthly Performance of Daily Activities Domain Score of AIM-D across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-9.44 (0.720)	-14.29 (0.722)	-12.82 (0.718)
95% CI	(-10.86, -8.03)	(-15.71, -12.87)	(-14.23, -11.41)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-4.85 (0.968)	-3.38 (0.963)
95% CI		(-6.75, -2.95)	(-5.27, -1.49)
p-value		<.0001	0.0005

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly performance of daily activities domain score of AIM-D across the 12-week treatment period.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference

表2.7.3.6-19

[redacted]20[redacted] 11:24 < [redacted] >

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__3.6

Analysis of Change from Baseline in Monthly Physical Impairment Domain Score of the AIM-D - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

				---------- Model-Based Results [N^=518] $ ----------					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	133		9.46 (6.192)						
Atogepant 10 mg	126		10.39 (6.569)						
Atogepant 30 mg	130		10.44 (6.116)						
Atogepant 60 mg	130		9.69 (5.176)						
Weeks 1-12 (Secondary Endpoint)									
Placebo	133	9.46 (6.192)	7.70 (5.185)	-1.76 (4.080)	-2.12 (0.351)	(-2.81, -1.43)			
Atogepant 10 mg	126	10.39 (6.569)	6.02 (5.880)	-4.37 (5.557)	-4.32 (0.363)	(-5.04, -3.61)	-2.20 (0.493)	(-3.17, -1.23)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	130	10.44 (6.116)	5.46 (4.352)	-4.98 (4.867)	-4.89 (0.357)	(-5.59, -4.19)	-2.77 (0.489)	(-3.73, -1.81)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	129	9.61 (5.124)	5.44 (4.903)	-4.17 (4.800)	-4.49 (0.360)	(-5.20, -3.78)	-2.37 (0.489)	(-3.33, -1.41)	<0.0001***
Weeks 1-4									
Placebo	133	9.46 (6.192)	8.13 (5.663)	-1.33 (4.383)	-1.69 (0.393)	(-2.46, -0.92)			
Atogepant 10 mg	126	10.39 (6.569)	6.44 (5.885)	-3.95 (5.710)	-3.89 (0.404)	(-4.69, -3.10)	-2.21 (0.553)	(-3.29, -1.12)	0.0001***
Atogepant 30 mg	130	10.44 (6.116)	5.43 (5.130)	-5.02 (5.545)	-4.94 (0.398)	(-5.72, -4.16)	-3.26 (0.549)	(-4.33, -2.18)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	129	9.61 (5.124)	5.45 (5.414)	-4.16 (5.195)	-4.48 (0.402)	(-5.27, -3.69)	-2.79 (0.549)	(-3.87, -1.71)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.

@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.

^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__3.6

Analysis of Change from Baseline in Monthly Physical Impairment Domain Score of the AIM-D - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=518] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Weeks 5-8									
Placebo	133	9.46 (6.192)	7.50 (5.648)	-1.96 (4.894)	-2.32 (0.421)	(-3.15, -1.49)			
Atogepant 10 mg	123	10.29 (6.555)	6.13 (6.513)	-4.16 (6.069)	-4.15 (0.436)	(-5.01, -3.29)	-1.83 (0.597)	(-3.00, -0.66)	0.0023**
Atogepant 30 mg	129	10.46 (6.136)	5.32 (4.753)	-5.14 (5.682)	-5.06 (0.428)	(-5.90, -4.22)	-2.74 (0.591)	(-3.90, -1.58)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	129	9.61 (5.124)	5.89 (6.022)	-3.72 (5.522)	-4.04 (0.430)	(-4.89, -3.20)	-1.72 (0.590)	(-2.88, -0.57)	0.0036**
Weeks 9-12									
Placebo	133	9.46 (6.192)	7.46 (6.008)	-2.00 (5.117)	-2.36 (0.416)	(-3.18, -1.54)			
Atogepant 10 mg	122	10.30 (6.579)	5.38 (6.624)	-4.92 (6.261)	-4.92 (0.433)	(-5.77, -4.07)	-2.56 (0.591)	(-3.72, -1.40)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	128	10.43 (6.146)	5.63 (5.226)	-4.80 (5.311)	-4.68 (0.424)	(-5.51, -3.84)	-2.32 (0.584)	(-3.46, -1.17)	0.0001***
Atogepant 60 mg	129	9.61 (5.124)	4.98 (4.760)	-4.63 (5.269)	-4.95 (0.425)	(-5.79, -4.12)	-2.59 (0.583)	(-3.74, -1.45)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2-3.6.1
Change from Baseline in Mean Monthly Physical Impairment Domain Score of AIM-D across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Baseline			
Mean	25.24	25.36	27.11
SD	13.522	15.416	16.630
SEM	0.899	1.028	1.094
Median	23.75	21.80	25.37
Q1, Q3	15.00, 35.19	14.21, 33.57	15.36, 35.96
Min, Max	0.0, 73.3	0.8, 100.0	0.0, 81.7
n	226	225	231
Post-baseline (Month 1-3)			
Mean	17.19	13.02	15.47
SD	11.508	11.215	14.912
SEM	0.766	0.748	0.981
Median	15.16	9.82	10.74
Q1, Q3	8.07, 24.80	4.57, 20.06	4.40, 22.44
Min, Max	0.0, 62.7	0.0, 56.8	0.0, 80.0
n	226	225	231
CFB			
Mean	-8.05	-12.34	-11.65
SD	10.923	12.237	12.172
SEM	0.727	0.816	0.801
Median	-6.33	-9.50	-10.42
Q1, Q3	-13.35, -1.29	-18.04, -4.77	-18.41, -3.10
Min, Max	-48.4, 23.9	-66.2, 11.6	-59.8, 29.2
n	226	225	231

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly physical impairment domain score of AIM-D across the 12-week treatment period.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-3.6.1
Change from Baseline in Mean Monthly Physical Impairment Domain Score of AIM-D across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-7.92 (0.667)	-12.11 (0.668)	-10.63 (0.665)
95% CI	(-9.23, -6.61)	(-13.42, -10.80)	(-11.94, -9.33)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-4.19 (0.897)	-2.71 (0.893)
95% CI		(-5.95, -2.43)	(-4.47, -0.96)
p-value		<.0001	0.0025

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly physical impairment domain score of AIM-D across the 12-week treatment period.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

表2.7.3.6-21

[redacted]20[redacted] 11:12 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__4.2.1

Analysis of at Least 25% Improvement (Decrease) in 3-Month Average of Monthly Migraine Days – Logistic Regression Model
(Modified Intent-to-Treat Population)

				Model-Based Results [N^=521] $			
				Response Rate		Odds Ratio Compared to Placebo	
Time Point Treatment	N_OBS@	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Point Estimate (%)	(95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Weeks 1-12							
Placebo	133	58 (43.6)	75 (56.4)	43.61	(35.03, 52.47)		
Atogepant 10 mg	127	78 (61.4)	49 (38.6)	61.42	(52.37, 69.92)	2.1 (1.28, 3.50)	0.0034**
Atogepant 30 mg	130	91 (70.0)	39 (30.0)	70.00	(61.34, 77.72)	3.1 (1.86, 5.20)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	131	97 (74.0)	34 (26.0)	74.05	(65.66, 81.31)	3.9 (2.32, 6.67)	<0.0001***

Non-responders include subjects not meeting responder criteria.

$ Odds ratio (95% CI) and p-value are based on logistic regression with treatment group, baseline value, and prior exposure (yes/no) to migraine prevention medications with proven efficacy as explanatory variables.

@ Number of subjects with observed measurements at the visit.

^ Number of unique subjects contributing to model estimates: subjects with at least one available response value.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

表2.7.3.6-22

[redacted]20[redacted] 11:12 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__4.2.2

Analysis of at Least 75% Improvement (Decrease) in 3-Month Average of Monthly Migraine Days – Logistic Regression Model
(Modified Intent-to-Treat Population)

				Model-Based Results [N^=521] $			
				Response Rate		Odds Ratio Compared to Placebo	
Time Point Treatment	N_OBS@	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Point Estimate (%)	(95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Weeks 1-12							
Placebo	133	7 (5.3)	126 (94.7)	5.26	(2.14, 10.54)		
Atogepant 10 mg	127	22 (17.3)	105 (82.7)	17.32	(11.19, 25.04)	4.0 (1.62, 9.74)	0.0026**
Atogepant 30 mg	130	26 (20.0)	104 (80.0)	20.00	(13.50, 27.92)	4.8 (1.98, 11.59)	0.0005***
Atogepant 60 mg	131	32 (24.4)	99 (75.6)	24.43	(17.35, 32.70)	6.2 (2.61, 14.81)	<0.0001***

Non-responders include subjects not meeting responder criteria.

$ Odds ratio (95% CI) and p-value are based on logistic regression with treatment group, baseline value, and prior exposure (yes/no) to migraine prevention medications with proven efficacy as explanatory variables.

@ Number of subjects with observed measurements at the visit.

^ Number of unique subjects contributing to model estimates: subjects with at least one available response value.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

表2.7.3.6-23

[redacted]20[redacted] 11:12 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__4.2.3

Analysis of 100% Improvement (Decrease) in 3-Month Average of Monthly Migraine Days – Logistic Regression Model
(Modified Intent-to-Treat Population)

				---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------			
				------ Response Rate ------		Odds Ratio ------ Compared to Placebo ------	
Time Point Treatment	N_OBS@	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Point Estimate (%)	(95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Weeks 1-12							
Placebo	133	2 (1.5)	131 (98.5)	1.50	(0.18, 5.33)		
Atogepant 10 mg	127	2 (1.6)	125 (98.4)	1.57	(0.19, 5.57)	1.1 (0.15, 8.22)	0.9129
Atogepant 30 mg	130	6 (4.6)	124 (95.4)	4.62	(1.71, 9.78)	3.5 (0.67, 17.97)	0.1381
Atogepant 60 mg	131	7 (5.3)	124 (94.7)	5.34	(2.18, 10.70)	3.8 (0.75, 19.02)	0.1066

Non-responders include subjects not meeting responder criteria.

$ Odds ratio (95% CI) and p-value are based on logistic regression with treatment group, baseline value, and prior exposure (yes/no) to migraine prevention medications with proven efficacy as explanatory variables.

@ Number of subjects with observed measurements at the visit.

^ Number of unique subjects contributing to model estimates: subjects with at least one available response value.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2-4.2.A.1
Reduction of at least 25% in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
25% responders			
Responders, n (%)	124 (50.4)	171 (67.6)	165 (64.5)
Non-responders, n (%)	122 (49.6)	82 (32.4)	91 (35.5)
Odds Ratio vs. Placebo [1]		2.10	1.89
(95% CI)		(1.44, 3.07)	(1.30, 2.74)
p-value		0.0001	0.0009

Non-responders include participants not met responder criteria.
n = Number of participants within a specific category.
[1] The population-level summary for this endpoint is the odds ratio from a logistic regression for each atogepant group relative to placebo with baseline monthly migraine days as a covariate, stratification of region, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, and treatment group as fixed factors.

Table 14.2-4.2.C.1
Reduction of at least 75% in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
75% responders			
Responders, n (%)	14 (5.7)	54 (21.3)	48 (18.8)
Non-responders, n (%)	232 (94.3)	199 (78.7)	208 (81.3)
Odds Ratio vs. Placebo [1]		4.48	3.88
(95% CI)		(2.40, 8.36)	(2.07, 7.30)
p-value		<.0001	<.0001

Non-responders include participants not met responder criteria.
n = Number of participants within a specific category.
[1] The population-level summary for this endpoint is the odds ratio from a logistic regression for each atogepant group relative to placebo with baseline monthly migraine days as a covariate, stratification of region, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, and treatment group as fixed factors.

Table 14.2-4.2.D.1
Reduction of 100% in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
100% responders			
Responders, n (%)	0 (0.0)	3 (1.2)	2 (0.8)
Non-responders, n (%)	246 (100.0)	250 (98.8)	254 (99.2)
Odds Ratio vs. Placebo [1]		6.88	4.94
(95% CI)		(0.61, 77.11)	(0.42, 58.64)
p-value		0.1177	0.2054

Non-responders include participants not met responder criteria.
n = Number of participants within a specific category.
[1] The population-level summary for this endpoint is the odds ratio from a logistic regression for each atogepant group relative to placebo with baseline monthly migraine days as a covariate, stratification of region, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, and treatment group as fixed factors. Firth's bias-reducing penalized likelihood was used to fit the model.

表2.7.3.6-27

[redacted]20[redacted] 11:12 < [redacted] >

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__4.1.1

Analysis of Reduction of at Least 25% in Monthly Migraine Days - GLMM
(Modified Intent-to-Treat Population)

		---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------			
		------- Response Rate -------		Odds Ratio ------ Compared to Placebo ------	
Time Point Treatment	N_OBS@	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Point Estimate (%)	(95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Weeks 1-4							
Placebo	133	50 (37.6)	83 (62.4)	37.59	(29.35, 46.40)		
Atogepant 10 mg	127	77 (60.6)	50 (39.4)	60.63	(51.57, 69.18)	2.6 (1.57, 4.31)	0.0002***
Atogepant 30 mg	130	93 (71.5)	37 (28.5)	71.54	(62.96, 79.10)	4.3 (2.52, 7.18)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	131	94 (71.8)	37 (28.2)	71.76	(63.23, 79.27)	4.4 (2.58, 7.37)	<0.0001***
Weeks 5-8							
Placebo	133	64 (48.1)	69 (51.9)	48.12	(39.38, 56.95)		
Atogepant 10 mg	124	81 (65.3)	43 (34.7)	65.32	(56.25, 73.64)	2.0 (1.23, 3.40)	0.0060**
Atogepant 30 mg	129	93 (72.1)	36 (27.9)	72.09	(63.52, 79.63)	2.8 (1.69, 4.77)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	130	87 (66.9)	43 (33.1)	66.92	(58.13, 74.92)	2.3 (1.36, 3.74)	0.0017**
Weeks 9-12							
Placebo	133	63 (47.4)	70 (52.6)	47.37	(38.65, 56.21)		
Atogepant 10 mg	124	85 (68.5)	39 (31.5)	68.55	(59.60, 76.59)	2.4 (1.46, 4.11)	0.0007***
Atogepant 30 mg	128	85 (66.4)	43 (33.6)	66.41	(57.52, 74.51)	2.2 (1.33, 3.69)	0.0022**
Atogepant 60 mg	130	95 (73.1)	35 (26.9)	73.08	(64.60, 80.48)	3.1 (1.86, 5.32)	<0.0001***

Non-responders include subjects not meeting responder criteria.

$ Odds ratio (95% CI) and p-value are based on generalized linear mixed model for repeated measures. The model includes baseline as a covariate, prior exposure (yes/no) to migraine prevention medications with proven efficacy, treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit and baseline-by-visit as interaction terms.

@ Number of subjects with observed measurements at the visit.

^ Number of unique subjects contributing to model estimates: subjects with at least one available response value.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__4.1.2

Analysis of Reduction of at Least 50% in Monthly Migraine Days – GLMM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Time Point Treatment	N_OBS@	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Model-Based Results [N^=521] $ Response Rate Point Estimate (%)	 (95% CI)	Odds Ratio Compared to Placebo Odds Ratio (95% CI)	 P-value
Weeks 1-4							
Placebo	133	36 (27.1)	97 (72.9)	27.07	(19.73, 35.45)		
Atogepant 10 mg	127	50 (39.4)	77 (60.6)	39.37	(30.82, 48.43)	1.8 (1.04, 3.02)	0.0339*
Atogepant 30 mg	130	65 (50.0)	65 (50.0)	50.00	(41.11, 58.89)	2.8 (1.65, 4.69)	0.0001***
Atogepant 60 mg	131	73 (55.7)	58 (44.3)	55.73	(46.79, 64.39)	3.5 (2.05, 5.85)	<0.0001***
Weeks 5-8							
Placebo	133	39 (29.3)	94 (70.7)	29.32	(21.75, 37.84)		
Atogepant 10 mg	124	59 (47.6)	65 (52.4)	47.58	(38.54, 56.74)	2.2 (1.29, 3.66)	0.0035**
Atogepant 30 mg	129	67 (51.9)	62 (48.1)	51.94	(42.97, 60.81)	2.7 (1.58, 4.45)	0.0002***
Atogepant 60 mg	130	69 (53.1)	61 (46.9)	53.08	(44.13, 61.88)	2.8 (1.67, 4.67)	0.0001***
Weeks 9-12							
Placebo	133	41 (30.8)	92 (69.2)	30.83	(23.11, 39.42)		
Atogepant 10 mg	124	65 (52.4)	59 (47.6)	52.42	(43.26, 61.46)	2.5 (1.47, 4.11)	0.0007***
Atogepant 30 mg	128	62 (48.4)	66 (51.6)	48.44	(39.52, 57.43)	2.1 (1.27, 3.53)	0.0041**
Atogepant 60 mg	130	73 (56.2)	57 (43.8)	56.15	(47.18, 64.84)	3.0 (1.78, 4.94)	<0.0001***

Non-responders include subjects not meeting responder criteria.
$ Odds ratio (95% CI) and p-value are based on generalized linear mixed model for repeated measures. The model includes baseline as a covariate, prior exposure (yes/no) to migraine prevention medications with proven efficacy, treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit and baseline-by-visit as interaction terms.
@ Number of subjects with observed measurements at the visit.
^ Number of unique subjects contributing to model estimates: subjects with at least one available response value.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

表2.7.3.6-29

[redacted]20[redacted] 11:24 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__4.1.3

Analysis of Reduction of at Least 75% in Monthly Migraine Days – GLMM
(Modified Intent-to-Treat Population)

				---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------			
				------- Response Rate -------		Odds Ratio ------ Compared to Placebo ------	
Time Point Treatment	N_OBS@	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Point Estimate (%)	(95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Weeks 1-4							
Placebo	133	12 (9.0)	121 (91.0)	9.02	(4.75, 15.23)		
Atogepant 10 mg	127	26 (20.5)	101 (79.5)	20.47	(13.83, 28.54)	2.8 (1.32, 5.88)	0.0072**
Atogepant 30 mg	130	35 (26.9)	95 (73.1)	26.92	(19.52, 35.40)	4.1 (2.00, 8.53)	0.0001***
Atogepant 60 mg	131	45 (34.4)	86 (65.6)	34.35	(26.28, 43.15)	5.7 (2.82, 11.67)	<0.0001***
Weeks 5-8							
Placebo	133	14 (10.5)	119 (89.5)	10.53	(5.88, 17.03)		
Atogepant 10 mg	124	30 (24.2)	94 (75.8)	24.19	(16.96, 32.70)	2.8 (1.37, 5.64)	0.0047**
Atogepant 30 mg	129	39 (30.2)	90 (69.8)	30.23	(22.46, 38.94)	3.9 (1.97, 7.79)	0.0001***
Atogepant 60 mg	130	36 (27.7)	94 (72.3)	27.69	(20.21, 36.22)	3.4 (1.68, 6.70)	0.0006***
Weeks 9-12							
Placebo	133	17 (12.8)	116 (87.2)	12.78	(7.63, 19.67)		
Atogepant 10 mg	124	40 (32.3)	84 (67.7)	32.26	(24.15, 41.24)	3.4 (1.78, 6.41)	0.0002***
Atogepant 30 mg	128	33 (25.8)	95 (74.2)	25.78	(18.46, 34.26)	2.5 (1.29, 4.76)	0.0066**
Atogepant 60 mg	130	44 (33.8)	86 (66.2)	33.85	(25.78, 42.66)	3.6 (1.92, 6.83)	<0.0001***

Non-responders include subjects not meeting responder criteria.

$ Odds ratio (95% CI) and p-value are based on generalized linear mixed model for repeated measures. The model includes baseline as a covariate, prior exposure (yes/no) to migraine prevention medications with proven efficacy, treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit and baseline-by-visit as interaction terms.

@ Number of subjects with observed measurements at the visit.

^ Number of unique subjects contributing to model estimates: subjects with at least one available response value.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

表2.7.3.6-30

[redacted]20[redacted] 11:12 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__4.1.4

Analysis of Reduction of 100% in Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period – GLMM
(Modified Intent-to-Treat Population)

				---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------			
				------- Response Rate -------		Odds Ratio ------ Compared to Placebo ------	
Time Point Treatment	N_OBS@	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Point Estimate (%)	(95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Weeks 1-4							
Placebo	133	4 (3.0)	129 (97.0)	3.01	(0.83, 7.52)		
Atogepant 10 mg	127	8 (6.3)	119 (93.7)	6.30	(2.76, 12.03)	2.3 (0.68, 7.59)	0.1811
Atogepant 30 mg	130	20 (15.4)	110 (84.6)	15.38	(9.66, 22.76)	6.7 (2.26, 20.10)	0.0006***
Atogepant 60 mg	131	21 (16.0)	110 (84.0)	16.03	(10.21, 23.45)	6.5 (2.19, 19.21)	0.0008***
Weeks 5-8							
Placebo	133	4 (3.0)	129 (97.0)	3.01	(0.83, 7.52)		
Atogepant 10 mg	124	13 (10.5)	111 (89.5)	10.48	(5.70, 17.26)	3.8 (1.20, 11.92)	0.0235*
Atogepant 30 mg	129	15 (11.6)	114 (88.4)	11.63	(6.66, 18.45)	4.5 (1.44, 13.85)	0.0096**
Atogepant 60 mg	130	20 (15.4)	110 (84.6)	15.38	(9.66, 22.76)	5.9 (1.96, 17.74)	0.0017**
Weeks 9-12							
Placebo	133	6 (4.5)	127 (95.5)	4.51	(1.67, 9.56)		
Atogepant 10 mg	124	12 (9.7)	112 (90.3)	9.68	(5.10, 16.29)	2.3 (0.83, 6.44)	0.1066
Atogepant 30 mg	128	12 (9.4)	116 (90.6)	9.38	(4.94, 15.80)	2.3 (0.83, 6.39)	0.1093
Atogepant 60 mg	130	23 (17.7)	107 (82.3)	17.69	(11.56, 25.35)	4.7 (1.83, 12.07)	0.0014**

Non-responders include subjects not meeting responder criteria.

$ Odds ratio (95% CI) and p-value are based on generalized linear mixed model for repeated measures. The model includes baseline as a covariate, prior exposure (yes/no) to migraine prevention medications with proven efficacy, treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit and baseline-by-visit as interaction terms.

@ Number of subjects with observed measurements at the visit.

^ Number of unique subjects contributing to model estimates: subjects with at least one available response value.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

表2.7.3.6-31

[redacted]20[redacted] 11:11 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__2.1

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

				---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	133		7.20 (2.397)						
Atogepant 10 mg	127		7.24 (2.444)						
Atogepant 30 mg	130		7.34 (2.279)						
Atogepant 60 mg	131		7.07 (2.320)						
Weeks 1-12 (Primary Endpoint)									
Placebo	133	7.20 (2.397)	6.15 (3.140)	-1.04 (3.007)	-1.24 (0.247)	(-1.72, -0.75)			
Atogepant 10 mg	127	7.24 (2.444)	4.65 (3.138)	-2.59 (3.275)	-2.80 (0.254)	(-3.30, -2.30)	-1.57 (0.346)	(-2.24, -0.89)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	130	7.34 (2.279)	4.35 (2.972)	-2.99 (2.646)	-3.14 (0.251)	(-3.63, -2.64)	-1.90 (0.343)	(-2.57, -1.22)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	131	7.07 (2.320)	4.02 (3.162)	-3.05 (3.051)	-3.34 (0.251)	(-3.83, -2.85)	-2.10 (0.343)	(-2.78, -1.43)	<0.0001***
Weeks 1-4									
Placebo	133	7.20 (2.397)	6.50 (3.586)	-0.70 (3.240)	-0.89 (0.276)	(-1.44, -0.35)			
Atogepant 10 mg	127	7.24 (2.444)	4.87 (3.294)	-2.38 (3.430)	-2.57 (0.283)	(-3.12, -2.01)	-1.67 (0.388)	(-2.44, -0.91)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	130	7.34 (2.279)	4.36 (3.483)	-2.98 (3.117)	-3.14 (0.280)	(-3.69, -2.59)	-2.25 (0.386)	(-3.01, -1.49)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	131	7.07 (2.320)	3.91 (3.550)	-3.16 (3.307)	-3.44 (0.280)	(-3.99, -2.89)	-2.55 (0.385)	(-3.30, -1.79)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.

@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.

^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__2.1

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Weeks 5-8									
Placebo	133	7.20 (2.397)	6.09 (3.777)	-1.11 (3.780)	-1.30 (0.301)	(-1.90, -0.71)			
Atogepant 10 mg	124	7.23 (2.461)	4.70 (4.010)	-2.52 (3.956)	-2.68 (0.311)	(-3.29, -2.07)	-1.38 (0.426)	(-2.21, -0.54)	0.0013**
Atogepant 30 mg	129	7.34 (2.287)	4.13 (3.288)	-3.21 (3.019)	-3.37 (0.306)	(-3.97, -2.77)	-2.06 (0.422)	(-2.89, -1.23)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	130	7.02 (2.269)	4.30 (3.714)	-2.73 (3.472)	-3.04 (0.306)	(-3.64, -2.44)	-1.74 (0.421)	(-2.57, -0.91)	<0.0001***
Weeks 9-12									
Placebo	133	7.20 (2.397)	5.88 (3.577)	-1.32 (3.563)	-1.52 (0.296)	(-2.10, -0.93)			
Atogepant 10 mg	124	7.23 (2.461)	4.22 (3.572)	-3.00 (3.858)	-3.16 (0.306)	(-3.76, -2.56)	-1.65 (0.419)	(-2.47, -0.82)	0.0001***
Atogepant 30 mg	128	7.34 (2.296)	4.56 (3.528)	-2.78 (3.317)	-2.90 (0.302)	(-3.49, -2.31)	-1.39 (0.416)	(-2.20, -0.57)	0.0009***
Atogepant 60 mg	130	7.02 (2.269)	3.82 (3.579)	-3.20 (3.736)	-3.54 (0.302)	(-4.13, -2.95)	-2.02 (0.415)	(-2.84, -1.21)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

表2.7.3.6-32

[redacted]20[redacted] 11:12 < [redacted] >

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__4.6

Analysis of Change from Baseline in Weekly Migraine Days during the First Month of Treatment – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

				Model-Based Results [N^=521] $					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point / Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	133		1.80 (0.599)						
Atogepant 10 mg	127		1.81 (0.611)						
Atogepant 30 mg	130		1.84 (0.570)						
Atogepant 60 mg	131		1.77 (0.580)						
Week 1									
Placebo	133	1.80 (0.599)	1.62 (1.375)	-0.18 (1.333)	-0.23 (0.107)	(-0.44, -0.02)			
Atogepant 10 mg	127	1.81 (0.611)	1.19 (1.258)	-0.62 (1.294)	-0.67 (0.110)	(-0.89, -0.46)	-0.44 (0.152)	(-0.74, -0.14)	0.0039**
Atogepant 30 mg	129	1.84 (0.567)	1.04 (1.259)	-0.80 (1.216)	-0.84 (0.109)	(-1.05, -0.63)	-0.61 (0.151)	(-0.90, -0.31)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	131	1.77 (0.580)	0.89 (1.134)	-0.88 (1.135)	-0.96 (0.108)	(-1.17, -0.74)	-0.72 (0.151)	(-1.02, -0.43)	<0.0001***
Week 2									
Placebo	133	1.80 (0.599)	1.82 (1.461)	0.02 (1.408)	-0.03 (0.109)	(-0.24, 0.19)			
Atogepant 10 mg	127	1.81 (0.611)	1.20 (1.317)	-0.61 (1.281)	-0.66 (0.112)	(-0.88, -0.44)	-0.63 (0.155)	(-0.93, -0.32)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	129	1.83 (0.572)	1.09 (1.238)	-0.75 (1.109)	-0.80 (0.111)	(-1.02, -0.58)	-0.77 (0.154)	(-1.07, -0.47)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	131	1.77 (0.580)	0.98 (1.287)	-0.79 (1.210)	-0.85 (0.110)	(-1.07, -0.64)	-0.82 (0.153)	(-1.13, -0.52)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.

@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.

^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__4.6

Analysis of Change from Baseline in Weekly Migraine Days during the First Month of Treatment – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point / Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Week 3									
Placebo	133	1.80 (0.599)	1.56 (1.208)	-0.24 (1.164)	-0.29 (0.108)	(-0.50, -0.07)			
Atogepant 10 mg	127	1.81 (0.611)	1.19 (1.320)	-0.62 (1.357)	-0.67 (0.111)	(-0.89, -0.45)	-0.39 (0.154)	(-0.69, -0.08)	0.0124*
Atogepant 30 mg	130	1.84 (0.570)	1.09 (1.288)	-0.75 (1.247)	-0.79 (0.110)	(-1.01, -0.57)	-0.50 (0.153)	(-0.80, -0.20)	0.0010**
Atogepant 60 mg	130	1.76 (0.567)	1.16 (1.346)	-0.59 (1.296)	-0.67 (0.110)	(-0.89, -0.46)	-0.39 (0.153)	(-0.69, -0.09)	0.0114*
Week 4									
Placebo	133	1.80 (0.599)	1.50 (1.423)	-0.30 (1.343)	-0.35 (0.112)	(-0.57, -0.13)			
Atogepant 10 mg	126	1.81 (0.613)	1.29 (1.350)	-0.52 (1.399)	-0.57 (0.115)	(-0.80, -0.34)	-0.22 (0.159)	(-0.53, 0.09)	0.1715
Atogepant 30 mg	129	1.84 (0.572)	1.17 (1.318)	-0.67 (1.283)	-0.71 (0.114)	(-0.94, -0.49)	-0.36 (0.158)	(-0.67, -0.05)	0.0231*
Atogepant 60 mg	130	1.76 (0.567)	0.88 (1.239)	-0.88 (1.195)	-0.96 (0.113)	(-1.18, -0.73)	-0.60 (0.157)	(-0.91, -0.29)	0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2-4.10.1
Change from Baseline in Weekly Migraine Days during the First Month of Treatment
Modified Intent-to-Treat Population

Derived Visit Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Week 1			
Baseline			
Mean	4.74	4.63	4.80
SD	1.194	1.265	1.321
SEM	0.076	0.080	0.083
Median	4.50	4.50	4.75
Q1, Q3	4.00, 5.68	3.75, 5.50	3.75, 6.00
Min, Max	2.0, 7.0	2.0, 7.0	2.2, 7.0
n	244	252	254
Post-baseline			
Mean	4.14	3.17	3.34
SD	1.985	2.256	2.364
SEM	0.127	0.142	0.148
Median	4.00	3.00	3.00
Q1, Q3	2.90, 6.00	1.00, 5.00	1.00, 5.00
Min, Max	0.0, 7.0	0.0, 7.0	0.0, 7.0
n	244	252	254
CFB			
Mean	-0.60	-1.46	-1.46
SD	1.802	1.935	1.774
SEM	0.115	0.122	0.111
Median	-0.25	-1.25	-1.25
Q1, Q3	-1.75, 0.75	-3.00, 0.00	-2.89, 0.00
Min, Max	-5.8, 4.0	-7.0, 3.0	-6.8, 2.8
n	244	252	254

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants with evaluable value at both baseline and a specific time point in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-4.10.1
Change from Baseline in Weekly Migraine Days during the First Month of Treatment
Modified Intent-to-Treat Population

Derived Visit Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-0.52 (0.121)	-1.40 (0.119)	-1.37 (0.119)
95% CI	(-0.76, -0.29)	(-1.63, -1.17)	(-1.61, -1.14)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-0.88 (0.163)	-0.85 (0.163)
95% CI		(-1.20, -0.56)	(-1.17, -0.53)
p-value		<.0001	<.0001

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants with evaluable value at both baseline and a specific time point in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-4.10.1
Change from Baseline in Weekly Migraine Days during the First Month of Treatment
Modified Intent-to-Treat Population

Derived Visit Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Week 2			
Baseline			
Mean	4.73	4.65	4.79
SD	1.187	1.264	1.322
SEM	0.076	0.080	0.083
Median	4.50	4.50	4.75
Q1, Q3	4.00, 5.50	3.75, 5.50	3.75, 6.00
Min, Max	2.0, 7.0	2.0, 7.0	2.2, 7.0
n	245	252	255
Post-baseline			
Mean	3.74	2.91	3.19
SD	1.996	2.238	2.368
SEM	0.128	0.141	0.148
Median	4.00	3.00	3.00
Q1, Q3	2.00, 5.00	1.00, 5.00	1.00, 5.00
Min, Max	0.0, 7.0	0.0, 7.0	0.0, 7.0
n	245	252	255
CFB			
Mean	-0.99	-1.74	-1.60
SD	1.894	2.017	1.917
SEM	0.121	0.127	0.120
Median	-0.75	-1.52	-1.59
Q1, Q3	-2.25, 0.25	-3.25, 0.00	-3.12, 0.00
Min, Max	-6.8, 3.8	-7.0, 3.0	-6.5, 3.6
n	245	252	255

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants with evaluable value at both baseline and a specific time point in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-4.10.1
Change from Baseline in Weekly Migraine Days during the First Month of Treatment
Modified Intent-to-Treat Population

Derived Visit Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-0.91 (0.127)	-1.68 (0.125)	-1.52 (0.125)
95% CI	(-1.16, -0.66)	(-1.92, -1.43)	(-1.76, -1.27)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-0.76 (0.172)	-0.60 (0.172)
95% CI		(-1.10, -0.42)	(-0.94, -0.26)
p-value		<.0001	0.0005

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants with evaluable value at both baseline and a specific time point in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-4.10.1
Change from Baseline in Weekly Migraine Days during the First Month of Treatment
Modified Intent-to-Treat Population

Derived Visit Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Week 3			
Baseline			
Mean	4.74	4.65	4.80
SD	1.200	1.267	1.327
SEM	0.077	0.081	0.084
Median	4.50	4.50	4.75
Q1, Q3	4.00, 5.70	3.75, 5.50	3.75, 6.00
Min, Max	2.0, 7.0	2.0, 7.0	2.2, 7.0
n	243	246	252
Post-baseline			
Mean	3.59	2.92	3.17
SD	2.033	2.326	2.407
SEM	0.130	0.148	0.152
Median	3.50	2.33	3.00
Q1, Q3	2.00, 5.00	1.00, 5.00	1.00, 5.00
Min, Max	0.0, 7.0	0.0, 7.0	0.0, 7.0
n	243	246	252
CFB			
Mean	-1.14	-1.73	-1.63
SD	1.840	2.101	1.955
SEM	0.118	0.134	0.123
Median	-0.96	-1.75	-1.47
Q1, Q3	-2.41, 0.04	-3.25, 0.00	-3.00, 0.00
Min, Max	-6.3, 4.3	-7.0, 3.4	-6.8, 3.0
n	243	246	252

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants with evaluable value at both baseline and a specific time point in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-4.10.1
Change from Baseline in Weekly Migraine Days during the First Month of Treatment
Modified Intent-to-Treat Population

Derived Visit Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-1.07 (0.129)	-1.66 (0.128)	-1.53 (0.128)
95% CI	(-1.33, -0.82)	(-1.91, -1.41)	(-1.78, -1.28)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-0.58 (0.176)	-0.46 (0.175)
95% CI		(-0.93, -0.24)	(-0.80, -0.11)
p-value		0.0009	0.0090

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants with evaluable value at both baseline and a specific time point in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-4.10.1
Change from Baseline in Weekly Migraine Days during the First Month of Treatment
Modified Intent-to-Treat Population

Derived Visit Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Week 4			
Baseline			
Mean	4.72	4.64	4.80
SD	1.194	1.269	1.318
SEM	0.077	0.081	0.084
Median	4.50	4.50	4.75
Q1, Q3	4.00, 5.50	3.75, 5.50	3.75, 6.00
Min, Max	2.0, 7.0	2.0, 7.0	2.2, 7.0
n	239	244	247
Post-baseline			
Mean	3.49	2.76	3.06
SD	2.095	2.274	2.335
SEM	0.135	0.146	0.149
Median	3.00	2.00	3.00
Q1, Q3	2.00, 5.00	1.00, 4.43	1.00, 5.00
Min, Max	0.0, 7.0	0.0, 7.0	0.0, 7.0
n	239	244	247
CFB			
Mean	-1.23	-1.88	-1.74
SD	1.937	2.007	1.987
SEM	0.125	0.128	0.126
Median	-1.00	-1.84	-1.75
Q1, Q3	-2.50, 0.25	-3.50, -0.25	-3.25, -0.15
Min, Max	-5.8, 4.3	-7.0, 3.0	-6.8, 3.3
n	239	244	247

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants with evaluable value at both baseline and a specific time point in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-4.10.1
Change from Baseline in Weekly Migraine Days during the First Month of Treatment
Modified Intent-to-Treat Population

Derived Visit Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-1.15 (0.130)	-1.81 (0.128)	-1.65 (0.128)
95% CI	(-1.41, -0.90)	(-2.06, -1.56)	(-1.90, -1.39)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-0.66 (0.176)	-0.49 (0.176)
95% CI		(-1.00, -0.31)	(-0.84, -0.15)
p-value		0.0002	0.0051

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants with evaluable value at both baseline and a specific time point in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

表2.7.3.6-34

[redacted]20[redacted] 11:12 <[redacted] >
Atogepant
STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])
R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__4.7

Analysis of Migraine Days during the First Week of Treatment – GLMM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Time Point Treatment	N_OBS@	Subjects with a migraine day n (%)	Percent Reduction from baseline	Model-Based Results [N^=521] $ Odds Ratio Compared to Placebo Odds Ratio (95% CI)	P-value
Baseline - daily rate of subjects with a migraine day					
Placebo	133	(25.7)			
Atogepant 10 mg	127	(25.9)			
Atogepant 30 mg	130	(26.2)			
Atogepant 60 mg	131	(25.3)			
Initial Dose Day					
Placebo	132	34 (25.8)	-0.2		
Atogepant 10 mg	126	23 (18.3)	29.4	0.6 (0.35, 1.18)	0.1549
Atogepant 30 mg	129	31 (24.0)	8.3	0.9 (0.51, 1.60)	0.7251
Atogepant 60 mg	131	16 (12.2)	51.6	0.4 (0.21, 0.79)	0.0075**
1 Day After Initial Dose					
Placebo	133	35 (26.3)	-2.4		
Atogepant 10 mg	126	26 (20.6)	20.2	0.6 (0.35, 1.17)	0.1436
Atogepant 30 mg	129	20 (15.5)	40.9	0.5 (0.26, 0.92)	0.0268*
Atogepant 60 mg	131	17 (13.0)	48.6	0.4 (0.22, 0.80)	0.0087**

Baseline daily rate of participants with a migraine day = average of monthly migraine days at baseline period in Modified Intent-to-Treat Population/28. If less than 28 days of baseline data are reported, the average value will be prorated.
@ Number of subjects with observed measurements at the visit.
Percent Reduction = 100 x (1 – percentage of subjects with a migraine day on a specific day/ baseline daily rate of participants with a migraine day).
$ Odds ratio (95% CI) and p-value are based on generalized linear mixed model for repeated measures with baseline value as a covariate, prior exposure (yes/no) to migraine prevention medications with proven efficacy, treatment group and visit (day) as fixed factors, and treatment-by-visit and baseline-by-visit as interaction terms. Subjects are included as random effects with unstructured covariance matrix in the model.
^ Number of unique subjects contributing to model estimates: subjects with at least one available response value.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__4.7

Analysis of Migraine Days during the First Week of Treatment – GLMM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Time Point Treatment	N_OBS@	Subjects with a migraine day n (%)	Percent Reduction from baseline	Model-Based Results [N^=521] $ Odds Ratio Compared to Placebo Odds Ratio (95% CI)	P-value
2 Day After Initial Dose					
Placebo	133	35 (26.3)	-2.4		
Atogepant 10 mg	127	13 (10.2)	60.4	0.3 (0.16, 0.64)	0.0014**
Atogepant 30 mg	129	11 (8.5)	67.5	0.3 (0.12, 0.53)	0.0003***
Atogepant 60 mg	131	13 (9.9)	60.7	0.3 (0.15, 0.63)	0.0012**
3 Day After Initial Dose					
Placebo	133	31 (23.3)	9.3		
Atogepant 10 mg	127	16 (12.6)	51.3	0.5 (0.24, 0.91)	0.0260*
Atogepant 30 mg	129	17 (13.2)	49.7	0.5 (0.25, 0.93)	0.0302*
Atogepant 60 mg	131	19 (14.5)	42.6	0.6 (0.30, 1.07)	0.0790
4 Day After Initial Dose					
Placebo	132	23 (17.4)	32.2		
Atogepant 10 mg	127	32 (25.2)	2.6	1.6 (0.88, 2.96)	0.1236
Atogepant 30 mg	130	16 (12.3)	53.1	0.7 (0.33, 1.31)	0.2345
Atogepant 60 mg	131	19 (14.5)	42.6	0.8 (0.42, 1.61)	0.5683

Baseline daily rate of participants with a migraine day = average of monthly migraine days at baseline period in Modified Intent-to-Treat Population/28. If less than 28 days of baseline data are reported, the average value will be prorated.
@ Number of subjects with observed measurements at the visit.
Percent Reduction = 100 x (1 – percentage of subjects with a migraine day on a specific day/ baseline daily rate of participants with a migraine day).
$ Odds ratio (95% CI) and p-value are based on generalized linear mixed model for repeated measures with baseline value as a covariate, prior exposure (yes/no) to migraine prevention medications with proven efficacy, treatment group and visit (day) as fixed factors, and treatment-by-visit and baseline-by-visit as interaction terms. Subjects are included as random effects with unstructured covariance matrix in the model.
^ Number of unique subjects contributing to model estimates: subjects with at least one available response value.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__4.7

Analysis of Migraine Days during the First Week of Treatment – GLMM
(Modified Intent-to-Treat Population)

				------ Model-Based Results [N^=521] $ ------	
				Odds Ratio ------ Compared to Placebo ------	
Time Point Treatment	N_OBS@	Subjects with a migraine day n (%)	Percent Reduction from baseline	Odds Ratio (95% CI)	P-value
5 Day After Initial Dose					
Placebo	133	30 (22.6)	12.3		
Atogepant 10 mg	126	18 (14.3)	44.8	0.6 (0.29, 1.07)	0.0803
Atogepant 30 mg	129	20 (15.5)	40.9	0.6 (0.32, 1.15)	0.1233
Atogepant 60 mg	131	16 (12.2)	51.6	0.5 (0.25, 0.94)	0.0317*
6 Day After Initial Dose					
Placebo	133	27 (20.3)	21.0		
Atogepant 10 mg	127	22 (17.3)	33.0	0.8 (0.43, 1.53)	0.5172
Atogepant 30 mg	129	19 (14.7)	43.8	0.7 (0.34, 1.26)	0.2018
Atogepant 60 mg	131	16 (12.2)	51.6	0.6 (0.28, 1.09)	0.0876

Baseline daily rate of participants with a migraine day = average of monthly migraine days at baseline period in Modified Intent-to-Treat Population/28. If less than 28 days of baseline data are reported, the average value will be prorated.
@ Number of subjects with observed measurements at the visit.
Percent Reduction = 100 x (1 – percentage of subjects with a migraine day on a specific day/ baseline daily rate of participants with a migraine day).
$ Odds ratio (95% CI) and p-value are based on generalized linear mixed model for repeated measures with baseline value as a covariate, prior exposure (yes/no) to migraine prevention medications with proven efficacy, treatment group and visit (day) as fixed factors, and treatment-by-visit and baseline-by-visit as interaction terms. Subjects are included as random effects with unstructured covariance matrix in the model.
^ Number of unique subjects contributing to model estimates: subjects with at least one available response value.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2-4.11.1
Proportion of Participants with a Migraine Day during the First Week of Treatment
Modified Intent-to-Treat Population

Derived Visit	Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Initial Dose Day	Participants with a Migraine Day, n/N1(%)	147/238 (61.8)	135/250 (54.0)	149/252 (59.1)
	Odds Ratio vs. Placebo		0.75	0.88
	95% CI		0.51, 1.10	0.59, 1.30
	p-value		0.1441	0.5189
1 Day after Initial Dose	Participants with a Migraine Day, n/N1(%)	144/238 (60.5)	122/244 (50.0)	130/254 (51.2)
	Odds Ratio vs. Placebo		0.65	0.63
	95% CI		0.44, 0.96	0.43, 0.93
	p-value		0.0303	0.0208
2 Days after Initial Dose	Participants with a Migraine Day, n/N1(%)	141/237 (59.5)	99/246 (40.2)	107/251 (42.6)
	Odds Ratio vs. Placebo		0.44	0.43
	95% CI		0.29, 0.65	0.29, 0.64
	p-value		<.0001	<.0001
3 Days after Initial Dose	Participants with a Migraine Day, n/N1(%)	147/241 (61.0)	100/243 (41.2)	115/249 (46.2)
	Odds Ratio vs. Placebo		0.44	0.49
	95% CI		0.30, 0.64	0.33, 0.72
	p-value		<.0001	0.0003
4 Days after Initial Dose	Participants with a Migraine Day, n/N1(%)	138/240 (57.5)	100/247 (40.5)	110/249 (44.2)
	Odds Ratio vs. Placebo		0.49	0.52
	95% CI		0.33, 0.71	0.36, 0.77
	p-value		0.0002	0.0010

[1] Analyses are based on generalized linear mixed model for repeated measures. The model assumes a binary distribution for the response and uses a logit link. The model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, stratification of region, and treatment group-by-visit interaction as categorical fixed effects; baseline and baseline-by-visit interaction will be included as covariates. Participants will be included as random effects with unstructured covariance matrix in the model to account for the correlation among repeated measurements.
N1 = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population with available eDiary record on the specific day.

Table 14.2-4.11.1
Proportion of Participants with a Migraine Day during the First Week of Treatment
Modified Intent-to-Treat Population

Derived Visit	Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
5 Days after Initial Dose	Participants with a Migraine Day, n/N1(%)	141/240 (58.8)	101/244 (41.4)	116/251 (46.2)
	Odds Ratio vs. Placebo		0.49	0.56
	95% CI		0.33, 0.72	0.38, 0.81
	p-value		0.0003	0.0026
6 Days after Initial Dose	Participants with a Migraine Day, n/N1(%)	134/240 (55.8)	119/244 (48.8)	115/250 (46.0)
	Odds Ratio vs. Placebo		0.78	0.63
	95% CI		0.53, 1.14	0.43, 0.93
	p-value		0.1965	0.0191

[1] Analyses are based on generalized linear mixed model for repeated measures. The model assumes a binary distribution for the response and uses a logit link. The model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, stratification of region, and treatment group-by-visit interaction as categorical fixed effects; baseline and baseline-by-visit interaction will be included as covariates. Participants will be included as random effects with unstructured covariance matrix in the model to account for the correlation among repeated measurements.
N1 = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population with available eDiary record on the specific day.

表2.7.3.6-36

Table 14.2__4.9

Analysis of Change from Baseline in Monthly Headache Days with Nausea and/or Vomiting Symptom Averaged Across the 12-Week Double-Blind Treatment Period - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

				---------- Model-Based Results [N^=518] $ ----------					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point / Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	133		1.74 (2.115)						
Atogepant 10 mg	127		2.42 (3.094)						
Atogepant 30 mg	130		2.38 (2.618)						
Atogepant 60 mg	131		2.06 (2.535)						
Weeks 1-12									
Placebo	133	1.74 (2.115)	1.64 (2.333)	-0.10 (2.159)	-0.37 (0.153)	(-0.67, -0.07)			
Atogepant 10 mg	126	2.39 (3.089)	1.20 (1.872)	-1.19 (2.479)	-1.10 (0.158)	(-1.41, -0.79)	-0.73 (0.215)	(-1.16, -0.31)	0.0007***
Atogepant 30 mg	129	2.40 (2.620)	1.21 (1.772)	-1.19 (2.362)	-1.10 (0.157)	(-1.40, -0.79)	-0.73 (0.214)	(-1.15, -0.31)	0.0007***
Atogepant 60 mg	130	2.07 (2.538)	1.26 (2.274)	-0.82 (1.908)	-0.91 (0.157)	(-1.22, -0.60)	-0.54 (0.213)	(-0.96, -0.13)	0.0109*
Weeks 1-4									
Placebo	132	1.68 (2.025)	1.86 (2.796)	0.17 (2.440)	-0.13 (0.174)	(-0.47, 0.21)			
Atogepant 10 mg	125	2.38 (3.101)	1.27 (2.051)	-1.11 (2.423)	-1.05 (0.178)	(-1.40, -0.70)	-0.92 (0.245)	(-1.40, -0.44)	0.0002***
Atogepant 30 mg	122	2.43 (2.665)	1.32 (2.055)	-1.12 (2.549)	-1.03 (0.179)	(-1.38, -0.68)	-0.90 (0.245)	(-1.38, -0.41)	0.0003***
Atogepant 60 mg	121	2.14 (2.587)	1.29 (2.435)	-0.85 (1.922)	-0.93 (0.180)	(-1.28, -0.58)	-0.80 (0.245)	(-1.28, -0.32)	0.0012**

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__4.9

Analysis of Change from Baseline in Monthly Headache Days with Nausea and/or Vomiting Symptom Averaged Across the 12-Week Double-Blind Treatment Period - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=518] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Weeks 5-8									
Placebo	133	1.74 (2.115)	1.36 (2.220)	-0.37 (2.179)	-0.65 (0.184)	(-1.01, -0.29)			
Atogepant 10 mg	118	2.41 (3.132)	1.28 (2.349)	-1.14 (2.949)	-1.07 (0.192)	(-1.44, -0.69)	-0.42 (0.263)	(-0.93, 0.10)	0.1115
Atogepant 30 mg	122	2.42 (2.612)	1.16 (1.960)	-1.26 (2.492)	-1.18 (0.190)	(-1.55, -0.80)	-0.53 (0.261)	(-1.04, -0.02)	0.0429*
Atogepant 60 mg	122	2.09 (2.476)	1.42 (2.977)	-0.67 (2.437)	-0.77 (0.190)	(-1.15, -0.40)	-0.13 (0.260)	(-0.64, 0.38)	0.6229
Weeks 9-12									
Placebo	133	1.74 (2.115)	1.70 (2.739)	-0.04 (2.567)	-0.32 (0.178)	(-0.67, 0.03)			
Atogepant 10 mg	121	2.38 (3.098)	1.12 (1.994)	-1.26 (2.710)	-1.19 (0.185)	(-1.55, -0.82)	-0.86 (0.253)	(-1.36, -0.37)	0.0007***
Atogepant 30 mg	120	2.42 (2.620)	1.24 (2.209)	-1.18 (2.672)	-1.08 (0.185)	(-1.45, -0.72)	-0.76 (0.253)	(-1.26, -0.26)	0.0027**
Atogepant 60 mg	122	2.03 (2.442)	1.16 (2.144)	-0.87 (1.992)	-1.03 (0.184)	(-1.39, -0.67)	-0.71 (0.251)	(-1.20, -0.21)	0.0051**

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 2.3.1-2
Change from Baseline in Monthly Headache Days with Nausea and/or Vomiting Symptom Averaged Across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Baseline			
Mean	9.25	10.01	9.47
SD	7.344	7.324	7.635
SEM	0.468	0.460	0.477
Median	9.00	10.00	8.00
Q1, Q3	2.00, 14.52	4.00, 16.00	3.00, 15.32
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
n	246	253	256
Post-baseline (Month 1-3)			
Mean	6.11	5.22	5.46
SD	6.182	6.402	6.825
SEM	0.394	0.403	0.427
Median	4.27	2.95	2.67
Q1, Q3	1.02, 9.00	0.44, 7.34	0.67, 7.48
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
n	246	253	256
CFB			
Mean	-3.14	-4.79	-4.01
SD	5.791	5.933	6.088
SEM	0.369	0.373	0.380
Median	-1.80	-3.63	-2.96
Q1, Q3	-6.35, 0.00	-8.10, -0.67	-7.27, 0.00
Min, Max	-21.9, 14.8	-28.0, 9.3	-25.7, 16.7
n	246	253	256

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants in the mITT Population. CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum. LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 2.3.1-2
Change from Baseline in Monthly Headache Days with Nausea and/or Vomiting Symptom Averaged Across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-3.13 (0.333)	-4.49 (0.327)	-3.90 (0.329)
95% CI	(-3.78, -2.48)	(-5.13, -3.85)	(-4.55, -3.26)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-1.36 (0.442)	-0.77 (0.440)
95% CI		(-2.23, -0.49)	(-1.64, 0.09)
p-value		0.0021	0.0796

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants in the mITT Population. CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum. LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

表2.7.3.6-38

[redacted]20[redacted] 11:13 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__4.10

Analysis of Change from Baseline in Monthly Headache Days with Photophobia Averaged Across the 12-Week Double-Blind Treatment Period - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

				---------- Model-Based Results [N^=518] $ ----------					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point / Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	133		4.00 (3.929)						
Atogepant 10 mg	127		4.80 (4.114)						
Atogepant 30 mg	130		5.00 (3.793)						
Atogepant 60 mg	131		4.90 (3.977)						
Weeks 1-12									
Placebo	133	4.00 (3.929)	3.46 (3.971)	-0.54 (3.162)	-0.91 (0.233)	(-1.37, -0.45)			
Atogepant 10 mg	126	4.79 (4.129)	3.34 (3.509)	-1.45 (3.183)	-1.48 (0.241)	(-1.95, -1.01)	-0.57 (0.328)	(-1.21, 0.07)	0.0827
Atogepant 30 mg	129	5.04 (3.782)	2.63 (2.835)	-2.40 (3.093)	-2.32 (0.240)	(-2.79, -1.85)	-1.41 (0.327)	(-2.05, -0.77)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	130	4.91 (3.991)	3.20 (3.476)	-1.71 (3.084)	-1.70 (0.240)	(-2.17, -1.23)	-0.79 (0.326)	(-1.43, -0.15)	0.0156*
Weeks 1-4									
Placebo	132	3.95 (3.896)	3.62 (4.168)	-0.33 (3.227)	-0.74 (0.247)	(-1.23, -0.25)			
Atogepant 10 mg	125	4.76 (4.128)	3.46 (3.484)	-1.30 (2.920)	-1.38 (0.254)	(-1.88, -0.88)	-0.64 (0.347)	(-1.32, 0.05)	0.0671
Atogepant 30 mg	122	5.01 (3.844)	2.74 (3.264)	-2.27 (3.435)	-2.26 (0.255)	(-2.76, -1.76)	-1.52 (0.348)	(-2.20, -0.83)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	121	5.03 (4.012)	3.24 (3.648)	-1.79 (3.220)	-1.80 (0.256)	(-2.30, -1.30)	-1.06 (0.348)	(-1.74, -0.38)	0.0025**

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.

@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.

^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__4.10

Analysis of Change from Baseline in Monthly Headache Days with Photophobia Averaged Across the 12-Week Double-Blind Treatment Period - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

				---------- Model-Based Results [N^=518] $ ----------					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point / Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Weeks 5-8									
Placebo	133	4.00 (3.929)	3.46 (4.204)	-0.54 (3.502)	-0.90 (0.273)	(-1.44, -0.36)			
Atogepant 10 mg	118	4.82 (4.165)	3.61 (4.264)	-1.21 (3.783)	-1.28 (0.285)	(-1.84, -0.73)	-0.38 (0.388)	(-1.15, 0.38)	0.3236
Atogepant 30 mg	122	5.02 (3.823)	2.65 (2.956)	-2.37 (3.337)	-2.40 (0.282)	(-2.95, -1.84)	-1.50 (0.386)	(-2.25, -0.74)	0.0001***
Atogepant 60 mg	122	5.03 (3.994)	3.45 (3.988)	-1.58 (3.334)	-1.58 (0.282)	(-2.13, -1.02)	-0.68 (0.385)	(-1.43, 0.08)	0.0803
Weeks 9-12									
Placebo	133	4.00 (3.929)	3.31 (4.216)	-0.69 (3.489)	-1.08 (0.280)	(-1.63, -0.53)			
Atogepant 10 mg	121	4.84 (4.125)	3.07 (3.726)	-1.77 (3.872)	-1.77 (0.291)	(-2.34, -1.20)	-0.69 (0.398)	(-1.47, 0.09)	0.0834
Atogepant 30 mg	120	5.05 (3.830)	2.72 (3.514)	-2.33 (3.615)	-2.31 (0.290)	(-2.88, -1.73)	-1.22 (0.398)	(-2.00, -0.44)	0.0022**
Atogepant 60 mg	122	4.92 (4.054)	3.27 (3.862)	-1.65 (3.694)	-1.72 (0.289)	(-2.29, -1.15)	-0.64 (0.396)	(-1.42, 0.14)	0.1075

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__4.11

Analysis of Change from Baseline in Monthly Headache Days with Phonophobia Averaged Across the 12-Week Double-Blind Treatment Period - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=518] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point / Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	133		3.49 (3.855)						
Atogepant 10 mg	127		4.11 (3.909)						
Atogepant 30 mg	130		3.87 (3.763)						
Atogepant 60 mg	131		4.24 (3.894)						
Weeks 1-12									
Placebo	133	3.49 (3.855)	3.04 (3.700)	-0.45 (2.763)	-0.69 (0.202)	(-1.09, -0.30)			
Atogepant 10 mg	126	4.09 (3.916)	2.72 (3.324)	-1.37 (2.724)	-1.37 (0.210)	(-1.78, -0.96)	-0.68 (0.285)	(-1.24, -0.12)	0.0178*
Atogepant 30 mg	129	3.90 (3.762)	2.17 (2.677)	-1.73 (2.887)	-1.79 (0.208)	(-2.20, -1.38)	-1.10 (0.283)	(-1.65, -0.54)	0.0001***
Atogepant 60 mg	130	4.25 (3.908)	2.71 (3.261)	-1.55 (2.662)	-1.49 (0.209)	(-1.89, -1.08)	-0.79 (0.283)	(-1.35, -0.24)	0.0053**
Weeks 1-4									
Placebo	132	3.50 (3.867)	3.15 (3.819)	-0.35 (2.874)	-0.59 (0.221)	(-1.03, -0.16)			
Atogepant 10 mg	125	4.05 (3.907)	2.92 (3.458)	-1.13 (2.906)	-1.18 (0.228)	(-1.62, -0.73)	-0.58 (0.312)	(-1.20, 0.03)	0.0615
Atogepant 30 mg	122	3.86 (3.792)	2.32 (2.927)	-1.54 (3.060)	-1.68 (0.229)	(-2.13, -1.23)	-1.09 (0.312)	(-1.70, -0.48)	0.0005***
Atogepant 60 mg	121	4.34 (3.941)	2.82 (3.567)	-1.52 (2.827)	-1.48 (0.231)	(-1.94, -1.03)	-0.89 (0.313)	(-1.51, -0.28)	0.0046**

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__4.11

Analysis of Change from Baseline in Monthly Headache Days with Phonophobia Averaged Across the 12-Week Double-Blind Treatment Period - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					Model-Based Results [N^=518] $				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Weeks 5-8									
Placebo	133	3.49 (3.855)	2.99 (4.073)	-0.50 (3.096)	-0.74 (0.243)	(-1.22, -0.26)			
Atogepant 10 mg	118	4.06 (3.934)	2.85 (3.912)	-1.21 (3.238)	-1.29 (0.254)	(-1.79, -0.79)	-0.55 (0.346)	(-1.23, 0.13)	0.1125
Atogepant 30 mg	122	3.87 (3.779)	2.08 (2.843)	-1.79 (3.178)	-1.96 (0.251)	(-2.45, -1.47)	-1.22 (0.343)	(-1.89, -0.54)	0.0004***
Atogepant 60 mg	122	4.32 (3.937)	2.90 (3.635)	-1.42 (2.945)	-1.42 (0.252)	(-1.92, -0.93)	-0.68 (0.344)	(-1.36, -0.01)	0.0477*
Weeks 9-12									
Placebo	133	3.49 (3.855)	2.99 (3.818)	-0.50 (3.122)	-0.74 (0.245)	(-1.22, -0.26)			
Atogepant 10 mg	121	4.08 (3.919)	2.46 (3.493)	-1.62 (2.973)	-1.64 (0.255)	(-2.14, -1.14)	-0.90 (0.348)	(-1.58, -0.21)	0.0104*
Atogepant 30 mg	120	3.90 (3.839)	2.29 (3.369)	-1.60 (3.405)	-1.73 (0.255)	(-2.23, -1.23)	-0.99 (0.347)	(-1.67, -0.30)	0.0047**
Atogepant 60 mg	122	4.12 (3.956)	2.68 (3.734)	-1.44 (3.263)	-1.55 (0.254)	(-2.05, -1.05)	-0.80 (0.347)	(-1.49, -0.12)	0.0207*

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 2.3.1-3
Change from Baseline in Monthly Headache Days with Photophobia Averaged Across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Baseline			
Mean	14.76	14.86	14.31
SD	7.709	7.885	8.155
SEM	0.491	0.496	0.510
Median	16.00	16.00	15.00
Q1, Q3	9.80, 20.00	10.00, 21.00	9.00, 20.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
n	246	253	256
Post-baseline (Month 1-3)			
Mean	10.37	8.65	8.84
SD	7.792	8.127	8.258
SEM	0.497	0.511	0.516
Median	9.89	6.67	6.67
Q1, Q3	3.74, 15.33	1.33, 14.00	1.67, 14.08
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
n	246	253	256
CFB			
Mean	-4.38	-6.21	-5.47
SD	6.134	6.566	6.054
SEM	0.391	0.413	0.378
Median	-3.46	-4.85	-4.88
Q1, Q3	-8.14, 0.00	-11.00, -0.72	-9.42, -0.57
Min, Max	-24.4, 18.7	-27.0, 8.8	-21.3, 9.0
n	246	253	256

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants in the mITT Population. CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum. LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 2.3.1-3
Change from Baseline in Monthly Headache Days with Photophobia Averaged Across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-4.25 (0.385)	-6.06 (0.379)	-5.41 (0.381)
95% CI	(-5.01, -3.50)	(-6.80, -5.32)	(-6.16, -4.66)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-1.81 (0.514)	-1.16 (0.512)
95% CI		(-2.82, -0.80)	(-2.16, -0.15)
p-value		0.0005	0.0238

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants in the mITT Population. CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum. LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 2.3.1-4
Change from Baseline in Monthly Headache Days with Phonophobia Averaged Across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Baseline			
Mean	12.70	13.99	13.91
SD	8.368	7.756	8.226
SEM	0.534	0.488	0.514
Median	14.00	15.27	15.00
Q1, Q3	5.19, 19.00	8.62, 19.00	8.00, 20.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
n	246	253	256
Post-baseline (Month 1-3)			
Mean	9.20	8.13	8.44
SD	7.796	8.010	8.243
SEM	0.497	0.504	0.515
Median	7.74	6.06	5.94
Q1, Q3	2.24, 14.07	1.00, 13.00	1.67, 13.33
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
n	246	253	256
CFB			
Mean	-3.51	-5.86	-5.47
SD	6.204	6.496	6.475
SEM	0.396	0.408	0.405
Median	-2.24	-5.00	-5.00
Q1, Q3	-7.33, 0.24	-10.33, -0.72	-9.50, -0.59
Min, Max	-24.4, 17.7	-27.0, 9.4	-22.3, 15.3
n	246	253	256

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants in the mITT Population. CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum. LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 2.3.1-4
Change from Baseline in Monthly Headache Days with Phonophobia Averaged Across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-3.70 (0.389)	-5.65 (0.383)	-5.24 (0.384)
95% CI	(-4.46, -2.93)	(-6.40, -4.90)	(-6.00, -4.49)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-1.95 (0.519)	-1.55 (0.517)
95% CI		(-2.97, -0.93)	(-2.56, -0.53)
p-value		0.0002	0.0029

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants in the mITT Population. CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum. LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

表2.7.3.6-42

[redacted]20[redacted] 11:13 < [redacted] >

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__5.1

Analysis of Change from Baseline in HIT-6 Total Score – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point / Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	133		60.14 (5.690)						
Atogepant 10 mg	127		61.31 (5.089)						
Atogepant 30 mg	130		62.25 (5.356)						
Atogepant 60 mg	131		61.16 (5.453)						
Week 4									
Placebo	133	60.14 (5.690)	58.11 (5.629)	-2.04 (4.940)	-2.88 (0.601)	(-4.06, -1.70)			
Atogepant 10 mg	126	61.30 (5.109)	56.15 (7.635)	-5.15 (7.210)	-5.44 (0.615)	(-6.65, -4.23)	-2.56 (0.845)	(-4.22, -0.90)	0.0026**
Atogepant 30 mg	130	62.25 (5.356)	54.91 (8.246)	-7.35 (8.524)	-7.22 (0.611)	(-8.42, -6.02)	-4.34 (0.844)	(-6.00, -2.68)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	131	61.16 (5.453)	54.12 (7.671)	-7.04 (7.993)	-7.46 (0.608)	(-8.66, -6.27)	-4.58 (0.837)	(-6.23, -2.94)	<0.0001***
Week 8									
Placebo	133	60.14 (5.690)	56.92 (7.104)	-3.23 (6.491)	-4.06 (0.653)	(-5.34, -2.77)			
Atogepant 10 mg	124	61.35 (5.142)	54.10 (7.920)	-7.25 (7.631)	-7.52 (0.671)	(-8.84, -6.20)	-3.46 (0.922)	(-5.27, -1.65)	0.0002***
Atogepant 30 mg	129	62.27 (5.373)	53.77 (8.637)	-8.50 (8.572)	-8.37 (0.664)	(-9.67, -7.06)	-4.31 (0.920)	(-6.12, -2.50)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	129	61.18 (5.494)	52.89 (8.057)	-8.29 (8.541)	-8.78 (0.662)	(-10.08, -7.48)	-4.73 (0.913)	(-6.52, -2.93)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.

@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.

^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__5.1

Analysis of Change from Baseline in HIT-6 Total Score – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Week 12									
Placebo	132	60.14 (5.712)	56.77 (6.739)	-3.37 (6.792)	-4.30 (0.662)	(-5.60, -3.00)			
Atogepant 10 mg	124	61.35 (5.142)	52.88 (7.924)	-8.47 (7.473)	-8.73 (0.680)	(-10.07, -7.39)	-4.43 (0.936)	(-6.27, -2.59)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	128	62.24 (5.384)	52.76 (8.642)	-9.48 (8.599)	-9.24 (0.674)	(-10.56, -7.91)	-4.94 (0.934)	(-6.77, -3.10)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	130	61.17 (5.473)	52.25 (8.263)	-8.92 (9.306)	-9.35 (0.669)	(-10.67, -8.04)	-5.05 (0.925)	(-6.87, -3.23)	<0.0001***

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2-3.7.1
Change from Baseline in HIT-6 Total Score at Week 12
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Baseline			
Mean	64.08	64.22	64.26
SD	4.768	5.188	5.005
SEM	0.317	0.344	0.328
Median	65.00	65.00	64.00
Q1, Q3	62.00, 67.00	62.00, 68.00	62.00, 67.00
Min, Max	48.0, 76.0	48.0, 78.0	45.0, 78.0
n	226	228	233
Post-baseline (Week 12)			
Mean	58.83	55.19	56.06
SD	7.271	8.526	8.604
SEM	0.484	0.565	0.564
Median	60.00	56.00	57.00
Q1, Q3	54.00, 64.00	50.00, 61.00	50.00, 63.00
Min, Max	36.0, 76.0	36.0, 74.0	36.0, 74.0
n	226	228	233
CFB			
Mean	-5.25	-9.03	-8.20
SD	6.720	8.497	8.450
SEM	0.447	0.563	0.554
Median	-4.00	-7.00	-6.00
Q1, Q3	-8.00, -1.00	-15.00, -3.00	-13.00, -2.00
Min, Max	-30.0, 12.0	-36.0, 13.0	-38.0, 7.0
n	226	228	233

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-3.7.1
Change from Baseline in HIT-6 Total Score at Week 12
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-5.17 (0.520)	-8.66 (0.517)	-7.94 (0.513)
95% CI	(-6.19, -4.15)	(-9.67, -7.64)	(-8.94, -6.93)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-3.49 (0.703)	-2.77 (0.698)
95% CI		(-4.87, -2.11)	(-4.14, -1.40)
p-value		<.0001	<.0001

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

表2.7.3.6-44

[redacted]20[redacted] 11:13 < [redacted] >

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__5.4

Analysis of Proportion of Subjects 'Satisfied' or 'Extremely Satisfied' with Study Medication for Migraine Prevention – GLMM
(Modified Intent-to-Treat Population)

				---------- Model-Based Results [N^=521] $ ----------			
				------- Response Rate -------		Odds Ratio ------ Compared to Placebo ------	
Time Point Treatment	N_OBS@	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Point Estimate (%)	(95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Week 4							
Placebo	133	45 (33.8)	88 (66.2)	33.83	(25.86, 42.54)		
Atogepant 10 mg	126	69 (54.8)	57 (45.2)	54.76	(45.65, 63.64)	2.4 (1.46, 4.06)	0.0007***
Atogepant 30 mg	130	76 (58.5)	54 (41.5)	58.46	(49.49, 67.03)	2.8 (1.70, 4.71)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	131	89 (67.9)	42 (32.1)	67.94	(59.23, 75.82)	4.2 (2.50, 7.12)	<0.0001***
Week 8							
Placebo	133	56 (42.1)	77 (57.9)	42.11	(33.60, 50.97)		
Atogepant 10 mg	124	80 (64.5)	44 (35.5)	64.52	(55.42, 72.90)	2.6 (1.54, 4.25)	0.0003***
Atogepant 30 mg	129	91 (70.5)	38 (29.5)	70.54	(61.88, 78.24)	3.4 (2.05, 5.75)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	129	89 (69.0)	40 (31.0)	68.99	(60.25, 76.84)	3.1 (1.85, 5.14)	<0.0001***
Week 12							
Placebo	132	58 (43.9)	74 (56.1)	43.94	(35.32, 52.84)		
Atogepant 10 mg	124	79 (63.7)	45 (36.3)	63.71	(54.60, 72.15)	2.3 (1.39, 3.86)	0.0013**
Atogepant 30 mg	128	81 (63.3)	47 (36.7)	63.28	(54.31, 71.62)	2.3 (1.36, 3.73)	0.0017**
Atogepant 60 mg	130	97 (74.6)	33 (25.4)	74.62	(66.24, 81.84)	3.8 (2.24, 6.48)	<0.0001***

Responders include subjects who are satisfied or extremely satisfied with study medication for migraine prevention.
Non-responders include subjects not meeting responder criteria.
$ Odds ratio (95% CI) and p-value are based on generalized linear mixed model for repeated measures with prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month), and baseline monthly migraine days, and treatment-by-visit as interaction terms. Subjects are included as random effects with unstructured covariance matrix in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at the visit.
^ Number of unique subjects contributing to model estimates: subjects with at least one available response value.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2-4.19.1
Proportion of Participant Reporting 'Satisfied' and 'Extremely Satisfied' with Study Medication for Migraine Prevention at Week 4, 8, and 12
Modified Intent-to-Treat Population

Derived Visit	Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Week 4	Participants response as "Satisfied" or "Extremely Satisfied" with study medication for migraine prevention, n/N1(%)	75/240 (31.3)	136/240 (56.7)	135/249 (54.2)
	Odds Ratio vs. Placebo		2.92	2.62
	95% CI		1.99, 4.28	1.79, 3.83
	p-value		<.0001	<.0001
Week 8	Participants response as "Satisfied" or "Extremely Satisfied" with study medication for migraine prevention, n/N1(%)	84/228 (36.8)	141/232 (60.8)	149/244 (61.1)
	Odds Ratio vs. Placebo		2.73	2.82
	95% CI		1.86, 4.02	1.93, 4.14
	p-value		<.0001	<.0001
Week 12	Participants response as "Satisfied" or "Extremely Satisfied" with study medication for migraine prevention, n/N1(%)	91/227 (40.1)	148/229 (64.6)	138/233 (59.2)
	Odds Ratio vs. Placebo		2.67	2.16
	95% CI		1.82, 3.91	1.49, 3.15
	p-value		<.0001	<.0001

[1] Analyses are based on generalized linear mixed model for repeated measures. The model assumes a binary distribution for the response and uses a logit link. The model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, stratification of region, and treatment group-by-visit interaction as categorical fixed effects; baseline and baseline-by-visit interaction will be included as covariates. Participants will be included as random effects with unstructured covariance matrix in the model to account for the correlation among repeated measurements.
N1 = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population with available eDiary record on the specific day.

表2.7.3.6-46

[redacted]20[redacted] 11:15 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__5.6.1

Analysis of Change from Baseline in the MIDAS Total Score – ANCOVA
(Modified Intent-to-Treat Population)

					---------- Model-Based Results [N^=519] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	133		17.30 (19.866)						
Atogepant 10 mg	127		17.26 (15.864)						
Atogepant 30 mg	130		18.81 (21.728)						
Atogepant 60 mg	131		20.28 (20.497)						
Week 12									
Placebo	132	17.37 (19.925)	15.19 (20.311)	-2.18 (18.218)	-3.16 (1.349)	(-5.81, -0.51)			
Atogepant 10 mg	126	17.36 (15.889)	7.94 (10.461)	-9.42 (14.379)	-10.43 (1.385)	(-13.15, -7.71)	-7.27 (1.888)	(-10.98, -3.56)	0.0001***
Atogepant 30 mg	130	18.81 (21.728)	8.82 (11.898)	-9.98 (21.542)	-10.05 (1.366)	(-12.74, -7.37)	-6.89 (1.874)	(-10.58, -3.21)	0.0003***
Atogepant 60 mg	131	20.28 (20.497)	11.34 (20.690)	-8.95 (23.929)	-8.07 (1.368)	(-10.76, -5.38)	-4.91 (1.873)	(-8.59, -1.23)	0.0090**

MIDAS = Migraine Disability Assessment.

$ ANCOVA analysis on change from baseline in total score at week 12 with terms for treatment, prior exposure (Y/N) to a migraine prevention medication with proven efficacy, and baseline score.

@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.

^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2-4.22.A.1
Change from Baseline in MIDAS Total Score at Week 12
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
Baseline			
Mean	84.42	75.86	87.55
SD	83.979	66.377	80.260
SEM	5.444	4.303	5.117
Median	60.00	56.00	65.00
Q1, Q3	27.00, 110.00	29.00, 103.00	30.00, 116.00
Min, Max	0.0, 450.0	0.0, 450.0	0.0, 390.0
n	238	238	246
Post-baseline (Week 12)			
Mean	58.55	42.43	42.87
SD	75.397	59.613	55.819
SEM	4.887	3.864	3.559
Median	32.50	21.00	25.00
Q1, Q3	12.00, 71.00	5.00, 48.00	3.00, 57.00
Min, Max	0.0, 450.0	0.0, 380.0	0.0, 375.0
n	238	238	246
CFB			
Mean	-25.87	-33.43	-44.68
SD	74.399	69.648	87.691
SEM	4.823	4.515	5.591
Median	-16.00	-26.00	-27.00
Q1, Q3	-61.00, 5.00	-68.00, 0.00	-77.00, 0.00
Min, Max	-280.0, 322.0	-315.0, 197.0	-360.0, 365.0
n	238	238	246

[1] ANCOVA for change from baseline. The model will include treatment group, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, stratification of region, and baseline.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-4.22.A.1
Change from Baseline in MIDAS Total Score at Week 12
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=246)	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
ANCOVA [1]			
LS Mean (SE)	-24.47 (4.03)	-37.83 (4.03)	-41.21 (4.02)
95% CI	(-32.39, -16.56)	(-45.74, -29.91)	(-49.12, -33.31)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-13.36 (5.38)	-16.74 (5.34)
95% CI		(-23.93, -2.79)	(-27.23, -6.26)
p-value		0.0133	0.0018

[1] ANCOVA for change from baseline. The model will include treatment group, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, stratification of region, and baseline.
n = Number of participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2__6.1.1

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Age Group – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

< 40 years (N1 = 189)

				---------- Model-Based Results [N^=189] $ ----------					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	37		7.41 (2.798)						
Atogepant 10 mg	54		7.19 (2.656)						
Atogepant 30 mg	50		7.32 (2.219)						
Atogepant 60 mg	48		6.73 (2.462)						
Weeks 1-12									
Placebo	37	7.41 (2.798)	6.28 (2.861)	-1.12 (3.300)	-1.04 (0.442)	(-1.92, -0.17)			
Atogepant 10 mg	54	7.19 (2.656)	5.02 (2.903)	-2.16 (3.116)	-2.29 (0.370)	(-3.02, -1.56)	-1.25 (0.575)	(-2.38, -0.11)	0.0314*
Atogepant 30 mg	50	7.32 (2.219)	4.06 (2.500)	-3.26 (2.764)	-3.45 (0.396)	(-4.24, -2.67)	-2.41 (0.589)	(-3.57, -1.25)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	48	6.73 (2.462)	4.13 (3.427)	-2.61 (3.167)	-3.03 (0.395)	(-3.81, -2.25)	-1.99 (0.591)	(-3.15, -0.82)	0.0009***

N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__6.1.1

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Age Group – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

>= 40 - < 65 years (N1 = 323)

				Within Group Change from Baseline	---------- Model-Based Results [N^=323] $ ---------- Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	91		7.25 (2.208)						
Atogepant 10 mg	71		7.27 (2.296)						
Atogepant 30 mg	78		7.30 (2.321)						
Atogepant 60 mg	83		7.27 (2.226)						
Weeks 1-12									
Placebo	91	7.25 (2.208)	6.23 (3.179)	-1.01 (2.867)	-1.26 (0.305)	(-1.86, -0.66)			
Atogepant 10 mg	71	7.27 (2.296)	4.34 (3.333)	-2.92 (3.410)	-3.23 (0.348)	(-3.91, -2.55)	-1.97 (0.445)	(-2.84, -1.09)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	78	7.30 (2.321)	4.42 (3.180)	-2.88 (2.562)	-3.06 (0.324)	(-3.70, -2.42)	-1.80 (0.433)	(-2.65, -0.94)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	83	7.27 (2.226)	3.96 (3.019)	-3.30 (2.972)	-3.59 (0.323)	(-4.23, -2.96)	-2.33 (0.427)	(-3.17, -1.49)	<0.0001***

N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__6.1.1

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Age Group – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

>= 65 years (N1 = 9)

					---------- Model-Based Results [N^=9] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	5		4.80 (1.304)						
Atogepant 10 mg	2		8.00 (2.828)						
Atogepant 30 mg	2		9.50 (2.121)						
Atogepant 60 mg	0								
Weeks 1-12									
Placebo	5	4.80 (1.304)	3.80 (4.141)	-1.00 (3.930)	-1.86 (2.151)	(-7.39, 3.67)			
Atogepant 10 mg	2	8.00 (2.828)	5.50 (0.707)	-2.50 (2.121)	-1.79 (2.797)	(-8.98, 5.40)	0.08 (3.979)	(-10.15, 10.30)	0.9857
Atogepant 30 mg	2	9.50 (2.121)	9.33 (0.471)	-0.17 (1.650)	1.28 (3.494)	(-7.70, 10.27)	3.15 (4.871)	(-9.38, 15.67)	0.5468
Atogepant 60 mg	0								

N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

表2.7.3.6-49

[redacted]20[redacted] 11:08 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__6.1.2

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Sex – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Male (N1 = 86)

				Within Group Change from Baseline	---------- Model-Based Results [N^=86] $ ---------- Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	17		7.77 (2.872)						
Atogepant 10 mg	20		8.16 (2.758)						
Atogepant 30 mg	27		6.72 (2.264)						
Atogepant 60 mg	22		6.92 (2.668)						
Weeks 1-12									
Placebo	17	7.77 (2.872)	5.44 (2.147)	-2.33 (3.051)	-1.90 (0.636)	(-3.16, -0.63)			
Atogepant 10 mg	20	8.16 (2.758)	3.94 (2.640)	-4.22 (3.116)	-4.11 (0.606)	(-5.31, -2.90)	-2.21 (0.887)	(-3.98, -0.44)	0.0148*
Atogepant 30 mg	27	6.72 (2.264)	3.57 (2.488)	-3.15 (2.334)	-3.60 (0.506)	(-4.61, -2.60)	-1.71 (0.824)	(-3.35, -0.07)	0.0417*
Atogepant 60 mg	22	6.92 (2.668)	3.94 (3.937)	-2.98 (3.639)	-3.37 (0.560)	(-4.48, -2.26)	-1.47 (0.859)	(-3.18, 0.24)	0.0904

N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__6.1.2

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Sex – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Female (N1 = 435)

					Model-Based Results [N^=435] $					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	116		7.11 (2.322)						
Atogepant 10 mg	107		7.07 (2.355)						
Atogepant 30 mg	103		7.50 (2.266)						
Atogepant 60 mg	109		7.10 (2.256)						
Weeks 1-12									
Placebo	116	7.11 (2.322)	6.26 (3.254)	-0.86 (2.967)	-1.10 (0.271)	(-1.64, -0.57)			
Atogepant 10 mg	107	7.07 (2.355)	4.78 (3.216)	-2.29 (3.227)	-2.53 (0.279)	(-3.08, -1.98)	-1.42 (0.377)	(-2.16, -0.68)	0.0002***
Atogepant 30 mg	103	7.50 (2.266)	4.56 (3.064)	-2.94 (2.731)	-3.03 (0.287)	(-3.60, -2.47)	-1.93 (0.381)	(-2.68, -1.18)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	109	7.10 (2.256)	4.04 (3.004)	-3.06 (2.938)	-3.33 (0.280)	(-3.88, -2.77)	-2.22 (0.375)	(-2.96, -1.48)	<0.0001***

N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__6.1.3

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by BMI Classification – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Underweight or normal (< 25) (N1 = 406)

				Within Group Change from Baseline	---------- Model-Based Results [N^=406] $ ---------- Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	102		7.22 (2.228)						
Atogepant 10 mg	97		7.26 (2.468)						
Atogepant 30 mg	105		7.33 (2.179)						
Atogepant 60 mg	102		7.09 (2.219)						
Weeks 1-12									
Placebo	102	7.22 (2.228)	6.42 (3.035)	-0.80 (3.044)	-0.96 (0.267)	(-1.49, -0.44)			
Atogepant 10 mg	97	7.26 (2.468)	4.40 (2.999)	-2.87 (3.101)	-3.03 (0.275)	(-3.57, -2.49)	-2.07 (0.375)	(-2.81, -1.33)	<0.0001***
Atogepant 30 mg	105	7.33 (2.179)	4.38 (2.893)	-2.96 (2.472)	-3.09 (0.265)	(-3.61, -2.57)	-2.13 (0.368)	(-2.85, -1.41)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	102	7.09 (2.219)	3.69 (2.895)	-3.40 (2.724)	-3.62 (0.267)	(-4.15, -3.09)	-2.66 (0.370)	(-3.39, -1.93)	<0.0001***

N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__6.1.3

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by BMI Classification – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Overweight or obese (>= 25) (N1 = 115)

					---------- Model-Based Results [N^=115] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	31		7.13 (2.924)						
Atogepant 10 mg	30		7.18 (2.403)						
Atogepant 30 mg	25		7.37 (2.710)						
Atogepant 60 mg	29		7.00 (2.686)						
Weeks 1-12									
Placebo	31	7.13 (2.924)	5.28 (3.366)	-1.85 (2.778)	-2.10 (0.586)	(-3.26, -0.94)			
Atogepant 10 mg	30	7.18 (2.403)	5.47 (3.478)	-1.71 (3.702)	-1.99 (0.600)	(-3.18, -0.80)	0.11 (0.816)	(-1.50, 1.73)	0.8896
Atogepant 30 mg	25	7.37 (2.710)	4.27 (3.347)	-3.10 (3.336)	-3.26 (0.651)	(-4.55, -1.97)	-1.15 (0.851)	(-2.84, 0.53)	0.1780
Atogepant 60 mg	29	7.00 (2.686)	5.18 (3.795)	-1.82 (3.802)	-2.31 (0.651)	(-3.60, -1.02)	-0.21 (0.830)	(-1.86, 1.44)	0.8004

N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

表2.7.3.6-51

[redacted]20[redacted] 11:08 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__6.1.4

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Baseline Monthly Migraine Days – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Baseline monthly migraine days (< 8 days) (N1 = 315)

				Within Group Change from Baseline	---------- Model-Based Results [N^=315] $ ---------- Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point / Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	86		5.76 (1.141)						
Atogepant 10 mg	75		5.54 (1.140)						
Atogepant 30 mg	71		5.58 (1.158)						
Atogepant 60 mg	83		5.59 (1.095)						
Weeks 1-12									
Placebo	86	5.76 (1.141)	5.31 (2.726)	-0.45 (2.549)	-0.48 (0.258)	(-0.99, 0.03)			
Atogepant 10 mg	75	5.54 (1.140)	3.83 (2.378)	-1.71 (2.375)	-1.94 (0.283)	(-2.50, -1.38)	-1.46 (0.377)	(-2.20, -0.72)	0.0001***
Atogepant 30 mg	71	5.58 (1.158)	3.21 (2.310)	-2.37 (2.346)	-2.49 (0.284)	(-3.05, -1.93)	-2.01 (0.380)	(-2.76, -1.26)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	83	5.59 (1.095)	3.09 (2.467)	-2.50 (2.426)	-2.67 (0.267)	(-3.19, -2.14)	-2.18 (0.365)	(-2.90, -1.47)	<0.0001***

N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__6.1.4

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Baseline Monthly Migraine Days - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Baseline monthly migraine days (>= 8 days) (N1 = 206)

					---------- Model-Based Results [N^=206] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	47		9.83 (1.773)						
Atogepant 10 mg	52		9.70 (1.573)						
Atogepant 30 mg	59		9.46 (1.265)						
Atogepant 60 mg	48		9.62 (1.510)						
Weeks 1-12									
Placebo	47	9.83 (1.773)	7.69 (3.288)	-2.14 (3.474)	-2.43 (0.511)	(-3.44, -1.43)			
Atogepant 10 mg	52	9.70 (1.573)	5.83 (3.702)	-3.86 (3.940)	-4.08 (0.473)	(-5.01, -3.15)	-1.64 (0.675)	(-2.97, -0.31)	0.0157*
Atogepant 30 mg	59	9.46 (1.265)	5.73 (3.110)	-3.72 (2.814)	-4.26 (0.464)	(-5.18, -3.35)	-1.83 (0.655)	(-3.12, -0.54)	0.0057**
Atogepant 60 mg	48	9.62 (1.510)	5.63 (3.587)	-3.99 (3.748)	-4.38 (0.501)	(-5.36, -3.39)	-1.94 (0.686)	(-3.30, -0.59)	0.0051**

N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, prior exposure to migraine prevention medications (Y/N), treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

表2.7.3.6-52

[redacted]20[redacted] 11:08 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__6.1.5

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days
by Prior Exposure to A Migraine Prevention Medication with Proven Efficacy - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Prior exposure to a migraine prevention medication with proven efficacy - Yes (N1 = 371)

				Within Group Change from Baseline	---------- Model-Based Results [N^=371] $ ---------- Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	92		7.37 (2.442)						
Atogepant 10 mg	90		7.18 (2.440)						
Atogepant 30 mg	93		7.60 (2.307)						
Atogepant 60 mg	96		7.23 (2.300)						
Weeks 1-12									
Placebo	92	7.37 (2.442)	6.53 (3.213)	-0.84 (3.191)	-0.83 (0.301)	(-1.42, -0.23)			
Atogepant 10 mg	90	7.18 (2.440)	4.91 (3.010)	-2.27 (3.253)	-2.37 (0.306)	(-2.97, -1.76)	-1.54 (0.430)	(-2.38, -0.69)	0.0004***
Atogepant 30 mg	93	7.60 (2.307)	4.85 (3.122)	-2.76 (2.557)	-2.64 (0.301)	(-3.23, -2.05)	-1.81 (0.426)	(-2.65, -0.98)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	96	7.23 (2.300)	4.34 (3.384)	-2.89 (3.201)	-2.93 (0.296)	(-3.51, -2.35)	-2.11 (0.422)	(-2.94, -1.28)	<0.0001***

Migraine prevention medications with proven efficacy are those listed in protocol Appendix F. Subgroups are derived from prior medications collected from eCRF.

N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.

$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.

@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.

^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.

* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__6.1.5

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days
by Prior Exposure to A Migraine Prevention Medication with Proven Efficacy - MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Prior exposure to a migraine prevention medication with proven efficacy - No (N1 = 150)

					---------- Model-Based Results [N^=150] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	41		6.81 (2.274)						
Atogepant 10 mg	37		7.41 (2.479)						
Atogepant 30 mg	37		6.68 (2.095)						
Atogepant 60 mg	35		6.63 (2.350)						
Weeks 1-12									
Placebo	41	6.81 (2.274)	5.32 (2.830)	-1.49 (2.527)	-1.53 (0.392)	(-2.31, -0.76)			
Atogepant 10 mg	37	7.41 (2.479)	4.03 (3.392)	-3.38 (3.237)	-3.09 (0.416)	(-3.92, -2.27)	-1.56 (0.572)	(-2.69, -0.43)	0.0072**
Atogepant 30 mg	37	6.68 (2.095)	3.12 (2.137)	-3.56 (2.811)	-3.67 (0.413)	(-4.49, -2.85)	-2.14 (0.570)	(-3.26, -1.01)	0.0003***
Atogepant 60 mg	35	6.63 (2.350)	3.14 (2.271)	-3.48 (2.591)	-3.62 (0.425)	(-4.46, -2.78)	-2.09 (0.578)	(-3.23, -0.95)	0.0004***

Migraine prevention medications with proven efficacy are those listed in protocol Appendix F. Subgroups are derived from prior medications collected from eCRF.
N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

表2.7.3.6-53

[redacted]20[redacted] 11:08 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.2__6.1.6

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days
by Number of Migraine Prevention Medication Failures with Proven Efficacy – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Failed 0 medication (N1 = 149)

					---------- Model-Based Results [N^=149] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	36		7.64 (2.537)						
Atogepant 10 mg	35		6.73 (2.269)						
Atogepant 30 mg	39		7.50 (2.468)						
Atogepant 60 mg	39		7.70 (2.024)						
Weeks 1-12									
Placebo	36	7.64 (2.537)	6.63 (3.251)	-1.02 (2.898)	-0.92 (0.491)	(-1.89, 0.05)			
Atogepant 10 mg	35	6.73 (2.269)	4.05 (3.171)	-2.68 (3.546)	-2.94 (0.504)	(-3.94, -1.95)	-2.02 (0.706)	(-3.42, -0.63)	0.0048**
Atogepant 30 mg	39	7.50 (2.468)	5.15 (3.440)	-2.35 (2.398)	-2.31 (0.471)	(-3.24, -1.38)	-1.39 (0.680)	(-2.73, -0.04)	0.0430*
Atogepant 60 mg	39	7.70 (2.024)	4.82 (3.232)	-2.88 (3.304)	-2.74 (0.474)	(-3.68, -1.81)	-1.82 (0.681)	(-3.17, -0.48)	0.0083**

Migraine prevention medications with proven efficacy are those listed in protocol Appendix F.
N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__6.1.6

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days
by Number of Migraine Prevention Medication Failures with Proven Efficacy – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Failed 1 or more medication(s) with the same mechanism of action (N1 = 147)

					---------- Model-Based Results [N^=147] $ ----------					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	34		7.47 (2.440)						
Atogepant 10 mg	42		7.39 (2.367)						
Atogepant 30 mg	29		7.42 (2.264)						
Atogepant 60 mg	42		7.05 (2.594)						
Weeks 1-12									
Placebo	34	7.47 (2.440)	6.36 (3.561)	-1.11 (3.673)	-1.03 (0.500)	(-2.01, -0.04)			
Atogepant 10 mg	42	7.39 (2.367)	5.27 (2.601)	-2.11 (2.870)	-2.10 (0.453)	(-2.99, -1.20)	-1.07 (0.674)	(-2.41, 0.26)	0.1140
Atogepant 30 mg	29	7.42 (2.264)	4.17 (2.887)	-3.25 (2.730)	-3.20 (0.544)	(-4.28, -2.13)	-2.18 (0.739)	(-3.64, -0.71)	0.0038**
Atogepant 60 mg	42	7.05 (2.594)	4.22 (3.488)	-2.82 (3.200)	-2.95 (0.450)	(-3.84, -2.06)	-1.92 (0.674)	(-3.26, -0.59)	0.0049**

Migraine prevention medications with proven efficacy are those listed in protocol Appendix F.
N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__6.1.6

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days
by Number of Migraine Prevention Medication Failures with Proven Efficacy – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Failed 2 or more medications with different mechanisms of action (N1 = 75)

					---------- Model-Based Results [N^=75] $ ----------					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------			
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline										
Placebo	22		6.77 (2.287)							
Atogepant 10 mg	13		7.69 (3.066)							
Atogepant 30 mg	25		7.97 (2.139)							
Atogepant 60 mg	15		6.53 (1.959)							
Weeks 1-12										
Placebo	22	6.77 (2.287)	6.62 (2.669)	-0.15 (2.872)	-0.40 (0.602)	(-1.60, 0.80)				
Atogepant 10 mg	13	7.69 (3.066)	6.03 (3.409)	-1.67 (3.704)	-1.47 (0.779)	(-3.03, 0.08)	-1.08 (0.988)	(-3.05, 0.90)	0.2803	
Atogepant 30 mg	25	7.97 (2.139)	5.15 (2.848)	-2.82 (2.590)	-2.49 (0.570)	(-3.63, -1.36)	-2.10 (0.837)	(-3.77, -0.43)	0.0147*	
Atogepant 60 mg	15	6.53 (1.959)	3.42 (3.483)	-3.11 (3.136)	-3.47 (0.731)	(-4.93, -2.01)	-3.07 (0.938)	(-4.95, -1.20)	0.0016**	

Migraine prevention medications with proven efficacy are those listed in protocol Appendix F.
N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__6.1.6

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days
by Number of Migraine Prevention Medication Failures with Proven Efficacy – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Never used (N1 = 150)

					Model-Based Results [N^=150] $					
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------			
Time Point / Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value	
Baseline										
Placebo	41		6.81 (2.274)							
Atogepant 10 mg	37		7.41 (2.479)							
Atogepant 30 mg	37		6.68 (2.095)							
Atogepant 60 mg	35		6.63 (2.350)							
Weeks 1-12										
Placebo	41	6.81 (2.274)	5.32 (2.830)	-1.49 (2.527)	-1.53 (0.392)	(-2.31, -0.76)				
Atogepant 10 mg	37	7.41 (2.479)	4.03 (3.392)	-3.38 (3.237)	-3.09 (0.416)	(-3.92, -2.27)	-1.56 (0.572)	(-2.69, -0.43)	0.0072**	
Atogepant 30 mg	37	6.68 (2.095)	3.12 (2.137)	-3.56 (2.811)	-3.67 (0.413)	(-4.49, -2.85)	-2.14 (0.570)	(-3.26, -1.01)	0.0003***	
Atogepant 60 mg	35	6.63 (2.350)	3.14 (2.271)	-3.48 (2.591)	-3.62 (0.425)	(-4.46, -2.78)	-2.09 (0.578)	(-3.23, -0.95)	0.0004***	

Migraine prevention medications with proven efficacy are those listed in protocol Appendix F.
N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

表2.7.3.6-54

Table 14.2__6.1.7

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Migraine Aura Diagnosis – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Migraine aura diagnosis - With aura (N1 = 85)

					---------- Model-Based Results [N^=85] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	12		8.60 (2.288)						
Atogepant 10 mg	19		7.58 (2.694)						
Atogepant 30 mg	30		8.00 (2.167)						
Atogepant 60 mg	24		6.75 (1.917)						
Weeks 1-12									
Placebo	12	8.60 (2.288)	6.80 (1.997)	-1.79 (3.013)	-1.28 (0.675)	(-2.62, 0.07)			
Atogepant 10 mg	19	7.58 (2.694)	3.96 (2.648)	-3.61 (3.163)	-3.65 (0.529)	(-4.70, -2.59)	-2.37 (0.858)	(-4.08, -0.66)	0.0072**
Atogepant 30 mg	30	8.00 (2.167)	4.91 (3.024)	-3.09 (2.260)	-2.89 (0.424)	(-3.74, -2.05)	-1.61 (0.791)	(-3.19, -0.04)	0.0446*
Atogepant 60 mg	24	6.75 (1.917)	3.03 (1.823)	-3.72 (2.243)	-4.20 (0.482)	(-5.16, -3.24)	-2.92 (0.842)	(-4.60, -1.25)	0.0008***

N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__6.1.7

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Migraine Aura Diagnosis – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Migraine aura diagnosis - Without aura (N1 = 381)

					---------- Model-Based Results [N^=381] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	102		7.09 (2.246)						
Atogepant 10 mg	96		7.15 (2.289)						
Atogepant 30 mg	88		7.10 (2.361)						
Atogepant 60 mg	95		7.09 (2.266)						
Weeks 1-12									
Placebo	102	7.09 (2.246)	6.01 (3.180)	-1.08 (3.029)	-1.08 (0.287)	(-1.64, -0.52)			
Atogepant 10 mg	96	7.15 (2.289)	4.79 (3.249)	-2.35 (3.205)	-2.36 (0.297)	(-2.95, -1.78)	-1.28 (0.413)	(-2.09, -0.47)	0.0021**
Atogepant 30 mg	88	7.10 (2.361)	4.06 (2.758)	-3.04 (2.682)	-3.04 (0.309)	(-3.65, -2.44)	-1.96 (0.421)	(-2.79, -1.14)	<0.0001***
Atogepant 60 mg	95	7.09 (2.266)	4.23 (3.447)	-2.85 (3.262)	-2.86 (0.297)	(-3.44, -2.28)	-1.78 (0.413)	(-2.59, -0.97)	<0.0001***

N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.2__6.1.7

Analysis of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Migraine Aura Diagnosis – MMRM
(Modified Intent-to-Treat Population)

Migraine aura diagnosis - Both with and without aura (N1 = 55)

					---------- Model-Based Results [N^=55] $ ----------				
				Within Group Change from Baseline	Within Group Change from Baseline		Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------		
Time Point / Treatment	N@	Baseline Mean (SD)	Visit Mean (SD)	Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean (SE)	(95% CI)	P-value
Baseline									
Placebo	19		6.90 (3.029)						
Atogepant 10 mg	12		7.49 (3.305)						
Atogepant 30 mg	12		7.46 (1.672)						
Atogepant 60 mg	12		7.58 (3.397)						
Weeks 1-12									
Placebo	19	6.90 (3.029)	6.50 (3.551)	-0.41 (2.914)	-0.54 (0.690)	(-1.93, 0.84)			
Atogepant 10 mg	12	7.49 (3.305)	4.61 (3.025)	-2.88 (3.918)	-2.77 (0.867)	(-4.51, -1.03)	-2.22 (1.110)	(-4.45, 0.01)	0.0505
Atogepant 30 mg	12	7.46 (1.672)	5.15 (4.136)	-2.31 (3.346)	-2.18 (0.877)	(-3.94, -0.42)	-1.64 (1.117)	(-3.88, 0.61)	0.1493
Atogepant 60 mg	12	7.58 (3.397)	4.34 (2.659)	-3.24 (2.691)	-3.11 (0.878)	(-4.88, -1.35)	-2.57 (1.118)	(-4.81, -0.33)	0.0256*

N1 = number of subjects in the corresponding subgroup in the Modified Intent-to-Treat Population overall.
$ Mixed-Effect Model with Repeated Measures (MMRM) analysis includes baseline monthly migraine days as a covariate, treatment and visit (month) as fixed factors, and treatment-by-visit interaction and baseline-by-visit as interaction terms. Unstructured covariance structure is used. Data as observed at all visits are included in the model.
@ Number of subjects with observed measurements at both baseline and the given visit.
^ Number of unique subjects contributing to the model estimates, and it is not visit-specific.
* P-value <=0.05; ** P-value <=0.01; *** P-value <=0.001.

Program source code: [redacted]

Table 14.1-1.2.J
Participant Disposition
Intent-to-Treat Population

Phase Disposition	Placebo (N=52) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=51) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=54) n (%)	Total (N=157) n (%)
Number of Participants Randomized	52 (100.0)	51 (100.0)	54 (100.0)	157 (100.0)
Number of Participants Treated	52 (100.0)	51 (100.0)	54 (100.0)	157 (100.0)
Double-Blind Treatment Period				
Number of Participants Entered	52 (100.0)	51 (100.0)	54 (100.0)	157 (100.0)
Number of Participants Completed	52 (100.0)	50 (98.0)	54 (100.0)	156 (99.4)
Number of Participants Discontinued	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Reason for Discontinuation				
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by subject	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)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Deviation	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Site Terminated by Sponsor	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)
Follow-Up Period				
Number of Participants Entered	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (1.3)
Number of Participants Completed	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (1.3)
Number of Participants Discontinued	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reason for Discontinuation				
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by subject	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)
Pregnancy	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)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Site Terminated by Sponsor	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)

N = Number of Japanese participants of Intent-to-Treat Population.
n = Number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n/N).

Table 14.1-1.2.J
Participant Disposition
Intent-to-Treat Population

Phase Disposition	Placebo (N=52) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=51) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=54) n (%)	Total (N=157) n (%)
Estimand Follow-Up Period				
Number of Participants Entered	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Participants Completed	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Participants Discontinued	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reason for Discontinuation				
Withdrawal by subject	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)
Number of Participants Who Signed Informed Consent for Extension Studies				
Study 3101-306-002	52 (100.0)	50 (98.0)	53 (98.1)	155 (98.7)

N = Number of Japanese participants of Intent-to-Treat Population.
n = Number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n/N).

Table 14.1-2.1.J
Demographics
Safety Population

Parameter	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)	Total (N=157)
Age (years)				
Mean (SD)	43.3 (9.71)	43.2 (9.34)	43.6 (9.75)	43.4 (9.55)
Median	43.5	45.0	45.0	45.0
Q1, Q3	36.5, 50.0	37.0, 50.0	38.0, 51.0	37.0, 50.0
Min, Max	20, 65	20, 59	24, 64	20, 65
n	52	51	54	157
Age Group 1, n (%)				
< 20	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
20 - 29	3 (5.8)	4 (7.8)	8 (14.8)	15 (9.6)
30 - 39	15 (28.8)	14 (27.5)	6 (11.1)	35 (22.3)
40 - 49	20 (38.5)	20 (39.2)	23 (42.6)	63 (40.1)
50 - 59	12 (23.1)	13 (25.5)	15 (27.8)	40 (25.5)
60 - 69	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (3.7)	4 (2.5)
>= 70	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age Group 2, n (%)				
< 40	18 (34.6)	18 (35.3)	14 (25.9)	50 (31.8)
40 - < 65	33 (63.5)	33 (64.7)	40 (74.1)	106 (67.5)
>= 65	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Sex, n (%)				
Male	4 (7.7)	4 (7.8)	6 (11.1)	14 (8.9)
Female	48 (92.3)	47 (92.2)	48 (88.9)	143 (91.1)
Race Group, n (%)				
Asian	52 (100.0)	51 (100.0)	54 (100.0)	157 (100.0)
Non-Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-Hispanic	52 (100.0)	51 (100.0)	54 (100.0)	157 (100.0)

Age is relative to informed consent date.
N = Number of Japanese participants in the Safety Population.
n = Number of participants in the specific category.

Table 14.1-3.1.J
Baseline Characteristics
Safety Population

Parameter	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)	Total (N=157)
Weight (kg)				
Mean (SD)	57.66 (9.247)	54.50 (8.906)	54.75 (8.123)	55.63 (8.823)
Median	55.40	53.10	53.35	54.10
Q1, Q3	51.05, 62.55	48.70, 59.90	47.80, 60.30	49.50, 60.30
Min, Max	43.7, 89.4	38.4, 80.3	41.7, 77.8	38.4, 89.4
n	52	51	54	157
Height (cm)				
Mean (SD)	159.66 (6.667)	159.35 (6.207)	159.52 (7.318)	159.51 (6.715)
Median	159.20	159.30	158.20	159.00
Q1, Q3	155.10, 163.45	155.00, 163.90	154.70, 163.10	155.00, 163.50
Min, Max	141.8, 183.3	144.9, 171.6	147.6, 177.9	141.8, 183.3
n	52	51	54	157
BMI (kg/m**2)				
Mean (SD)	22.61 (3.271)	21.46 (3.206)	21.51 (2.849)	21.86 (3.136)
Median	22.04	21.00	20.85	21.34
Q1, Q3	20.19, 24.21	19.03, 22.68	19.74, 22.95	19.65, 23.44
Min, Max	16.7, 33.0	16.5, 29.4	16.9, 31.4	16.5, 33.0
n	52	51	54	157

N = Number of Japanese participants in the Safety Population.

Table 14.2-1.2.J
Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Treatment by region interaction p-value [2]	0.5149		
Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
Baseline			
Mean	17.66	17.64	18.90
SD	4.876	5.347	5.613
SEM	0.676	0.749	0.764
Median	17.50	18.00	19.00
Q1, Q3	15.00, 21.32	14.00, 22.00	15.00, 24.00
Min, Max	8.0, 28.0	8.0, 28.0	8.6, 28.0
n	52	51	54
Post-baseline (Month 1-3)			
Mean	15.44	12.36	13.84
SD	5.779	6.796	8.140
SEM	0.801	0.952	1.108
Median	15.00	11.33	11.17
Q1, Q3	11.33, 18.45	7.33, 17.91	6.67, 21.00
Min, Max	6.0, 28.0	0.3, 28.0	1.7, 28.0
n	52	51	54
CFB			
Mean	-2.22	-5.28	-5.06
SD	4.171	5.679	6.401
SEM	0.578	0.795	0.871
Median	-2.33	-4.33	-4.33
Q1, Q3	-5.00, 0.33	-8.67, -1.67	-9.00, -0.67
Min, Max	-11.0, 9.7	-21.3, 6.0	-19.3, 12.9
n	52	51	54

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region(North America, Europe, Japan, Other) , region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline monthly migraine days and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
[2] Treatment by regional interaction p-value based on interaction term overall, not Japan-specific.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly migraine days across the 12-week treatment period.
N = Number of Japanese participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-1.2.J
Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Treatment by region interaction p-value [2]	0.5149		
Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-1.98 (0.857)	-5.18 (0.861)	-4.73 (0.835)
95% CI	(-3.66, -0.29)	(-6.87, -3.49)	(-6.37, -3.09)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-3.21 (1.184)	-2.75 (1.167)
95% CI		(-5.53, -0.88)	(-5.04, -0.46)
P-value		0.0069	0.0187

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region(North America, Europe, Japan, Other) , region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline monthly migraine days and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
[2] Treatment by regional interaction p-value based on interaction term overall, not Japan-specific.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly migraine days across the 12-week treatment period.
N = Number of Japanese participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-2.1.J
Change from Baseline in Mean Monthly Headache Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Treatment by region interaction p-value [1]	0.3157		
Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
Baseline			
Mean	20.81	21.60	21.78
SD	3.620	4.032	4.263
SEM	0.502	0.565	0.580
Median	20.08	21.00	21.50
Q1, Q3	18.00, 23.00	18.67, 25.00	18.00, 25.93
Min, Max	15.0, 28.0	15.0, 28.0	15.0, 28.0
n	52	51	54
Post-baseline (Month 1-3)			
Mean	18.82	16.22	16.07
SD	5.207	6.777	7.763
SEM	0.722	0.949	1.056
Median	18.90	16.01	15.67
Q1, Q3	14.67, 22.83	11.00, 20.99	9.33, 22.56
Min, Max	9.7, 28.0	2.3, 28.0	2.3, 28.0
n	52	51	54
CFB			
Mean	-1.99	-5.39	-5.71
SD	3.780	5.870	5.724
SEM	0.524	0.822	0.779
Median	-1.43	-4.67	-5.50
Q1, Q3	-4.33, 0.00	-9.67, -1.00	-8.67, -1.00
Min, Max	-10.7, 6.7	-21.3, 9.0	-18.7, 5.7
n	52	51	54

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region(North America, Europe, Japan, Other), region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline monthly headache days and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly headache days across the 12-week treatment period.
N = Number of Japanese participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-2.1.J
Change from Baseline in Mean Monthly Headache Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Treatment by region interaction p-value [1]	0.3157		
Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-1.49 (0.842)	-5.10 (0.845)	-5.41 (0.823)
95% CI	(-3.14, 0.17)	(-6.76, -3.44)	(-7.03, -3.80)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-3.62 (1.168)	-3.93 (1.150)
95% CI		(-5.91, -1.32)	(-6.19, -1.67)
P-value		0.0020	0.0007

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region(North America, Europe, Japan, Other), region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline monthly headache days and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly headache days across the 12-week treatment period.
N = Number of Japanese participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-2.2.J
Change from Baseline in Mean Monthly Acute Medication Use Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Treatment by region interaction p-value [1]	0.0609		
Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
Baseline			
Mean	16.78	15.49	17.45
SD	6.383	7.011	6.769
SEM	0.885	0.982	0.921
Median	18.00	16.00	18.00
Q1, Q3	12.00, 21.00	10.00, 20.00	12.00, 22.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
n	52	51	54
Post-baseline (Month 1-3)			
Mean	15.24	10.37	12.67
SD	7.056	7.480	7.953
SEM	0.979	1.047	1.082
Median	15.50	9.67	11.67
Q1, Q3	10.17, 19.98	3.33, 16.01	6.33, 19.33
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 27.7
n	52	51	54
CFB			
Mean	-1.54	-5.12	-4.78
SD	4.006	5.880	6.580
SEM	0.556	0.823	0.895
Median	-1.00	-4.33	-4.25
Q1, Q3	-3.67, 0.67	-8.33, -1.04	-9.33, 0.00
Min, Max	-11.3, 11.3	-20.7, 7.4	-19.0, 14.2
n	52	51	54

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region(North America, Europe, Japan, Other), region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline monthly acute medication use days and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly acute medication use days across the 12-week treatment period.
N = Number of Japanese participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-2.2.J
Change from Baseline in Mean Monthly Acute Medication Use Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Treatment by region interaction p-value [1]	0.0609		
Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-0.65 (0.802)	-4.76 (0.808)	-3.81 (0.781)
95% CI	(-2.22, 0.93)	(-6.34, -3.17)	(-5.35, -2.28)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-4.11 (1.105)	-3.16 (1.089)
95% CI		(-6.28, -1.94)	(-5.30, -1.03)
P-value		0.0002	0.0038

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region(North America, Europe, Japan, Other), region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline monthly acute medication use days and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly acute medication use days across the 12-week treatment period.
N = Number of Japanese participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-2.3.J
Reduction of at least 50% in 3-Month Average of Monthly Migraine Days
Modified Intent-to-Treat Population

Treatment by region interaction p-value [1]	0.4593		
Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
50% responders			
Responders, n (%)	3 (5.8)	14 (27.5)	16 (29.6)
Non-responders, n (%)	49 (94.2)	37 (72.5)	38 (70.4)
Odds Ratio vs. Placebo [1]		6.62	7.90
(95% CI)		(1.76, 24.95)	(2.13, 29.40)
p-value		0.0052	0.0020

Non-responders include participants not met responder criteria.
N = Number of Japanese participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
n = Number of participants within a specific category.
[1] The population-level summary for this endpoint is the odds ratio from a logistic regression for each atogepant group relative to placebo with baseline monthly migraine days as a covariate, stratification of region (North America, Europe, Japan, Other), stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication and number of failures, region by treatment interaction, and treatment group as fixed factors. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the logistic regression model.

Table 14.2-2.4.J
Change from Baseline in MSQ v2.1 Role Function Restrictive Domain Score at Week 12
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
Baseline			
Mean	57.31	54.34	57.35
SD	18.485	17.302	17.785
SEM	2.563	2.447	2.420
Median	60.00	54.29	60.00
Q1, Q3	44.29, 67.14	45.71, 65.71	48.57, 71.43
Min, Max	17.1, 91.4	8.6, 94.3	11.4, 91.4
n	52	50	54
Post-baseline (Week 12)			
Mean	65.05	67.77	70.90
SD	18.058	18.970	17.683
SEM	2.504	2.683	2.406
Median	65.71	71.43	74.29
Q1, Q3	54.29, 77.14	57.14, 80.00	60.00, 82.86
Min, Max	11.4, 100.0	2.9, 100.0	22.9, 100.0
n	52	50	54
CFB			
Mean	7.75	13.43	13.54
SD	15.612	18.919	19.562
SEM	2.165	2.676	2.662
Median	8.57	14.29	11.43
Q1, Q3	-2.86, 18.57	5.71, 25.71	0.00, 28.57
Min, Max	-25.7, 54.3	-45.7, 51.4	-28.6, 60.0
n	52	50	54

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region, region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline MSQ v2.1 Role Function Restrictive Domain Score and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
N = Number of Japanese participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-2.4.J
Change from Baseline in MSQ v2.1 Role Function Restrictive Domain Score at Week 12
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	14.52 (2.919)	19.04 (2.918)	20.81 (2.861)
95% CI	(8.79, 20.25)	(13.31, 24.77)	(15.19, 26.43)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		4.52 (3.976)	6.28 (3.907)
95% CI		(-3.29, 12.33)	(-1.39, 13.95)
p-value		0.2561	0.1082

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region, region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline MSQ v2.1 Role Function Restrictive Domain Score and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
N = Number of Japanese participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-2.5.J
Change from Baseline in Mean Monthly Performance of Daily Activities Domain Score of AIM-D across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
Baseline			
Mean	22.90	25.52	25.72
SD	10.990	12.615	17.087
SEM	1.570	1.766	2.370
Median	22.69	23.32	19.65
Q1, Q3	13.98, 32.75	15.36, 30.85	13.49, 34.97
Min, Max	0.2, 47.7	8.4, 60.5	3.8, 82.5
n	49	51	52
Post-baseline (Month 1-3)			
Mean	17.80	16.29	15.63
SD	10.196	11.737	13.993
SEM	1.457	1.644	1.940
Median	16.81	13.90	10.86
Q1, Q3	9.20, 27.45	6.85, 21.09	4.54, 22.81
Min, Max	0.8, 44.1	1.5, 53.2	0.9, 54.8
n	49	51	52
CFB			
Mean	-5.10	-9.22	-10.09
SD	7.524	8.998	10.668
SEM	1.075	1.260	1.479
Median	-4.62	-8.71	-9.54
Q1, Q3	-8.36, -1.18	-13.73, -3.22	-17.26, -2.89
Min, Max	-24.5, 8.7	-34.0, 6.6	-41.2, 18.1
n	49	51	52

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region, region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline Performance of Daily Activities Domain Score of AIM-D and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly performance of daily activities domain score of AIM-D across the 12-week treatment period.
N = Number of Japanese participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-2.5.J
Change from Baseline in Mean Monthly Performance of Daily Activities Domain Score of AIM-D across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-6.75 (1.505)	-10.04 (1.455)	-10.94 (1.441)
95% CI	(-9.70, -3.79)	(-12.90, -7.18)	(-13.77, -8.11)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-3.29 (2.024)	-4.19 (2.012)
95% CI		(-7.27, 0.68)	(-8.14, -0.24)
P-value		0.1044	0.0377

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region, region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline Performance of Daily Activities Domain Score of AIM-D and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly performance of daily activities domain score of AIM-D across the 12-week treatment period.
N = Number of Japanese participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-2.6.J
Change from Baseline in Mean Monthly Physical Impairment Domain Score of AIM-D across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
Baseline			
Mean	22.90	24.60	25.50
SD	10.972	12.316	16.565
SEM	1.567	1.725	2.297
Median	22.88	22.88	20.71
Q1, Q3	15.71, 32.38	16.25, 30.38	14.38, 32.79
Min, Max	0.4, 42.0	1.2, 57.7	2.3, 75.9
n	49	51	52
Post-baseline (Month 1-3)			
Mean	18.14	16.31	15.63
SD	10.376	11.363	13.817
SEM	1.482	1.591	1.916
Median	16.03	14.58	10.99
Q1, Q3	9.23, 25.64	7.11, 23.45	5.30, 21.25
Min, Max	0.7, 38.7	1.2, 56.8	0.7, 51.9
n	49	51	52
CFB			
Mean	-4.76	-8.29	-9.87
SD	7.120	8.598	10.656
SEM	1.017	1.204	1.478
Median	-3.87	-7.64	-8.57
Q1, Q3	-8.91, -0.99	-14.82, -3.28	-15.55, -3.51
Min, Max	-22.3, 10.0	-27.8, 8.3	-39.7, 19.7
n	49	51	52

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region, region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline Physical Impairment Domain Score of AIM-D and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly physical impairment domain score of AIM-D across the 12-week treatment period.
N = Number of Japanese participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-2.6.J
Change from Baseline in Mean Monthly Physical Impairment Domain Score of AIM-D across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-5.19 (1.380)	-8.12 (1.341)	-9.35 (1.328)
95% CI	(-7.90, -2.48)	(-10.76, -5.49)	(-11.96, -6.75)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-2.93 (1.875)	-4.16 (1.865)
95% CI		(-6.61, 0.75)	(-7.82, -0.50)
P-value		0.1183	0.0260

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region, region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline Physical Impairment Domain Score of AIM-D and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
Post-baseline (Month 1-3) = average of monthly physical impairment domain score of AIM-D across the 12-week treatment period.
N = Number of Japanese participants in the Modified Intent-to-Treat Population.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-2.7.J
Change from Baseline in HIT-6 Total Score at Week 12
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
Baseline			
Mean	62.50	62.92	62.93
SD	4.548	5.054	4.836
SEM	0.631	0.715	0.658
Median	62.00	63.00	62.00
Q1, Q3	60.00, 65.00	60.00, 66.00	60.00, 66.00
Min, Max	52.0, 76.0	48.0, 74.0	52.0, 78.0
n	52	50	54
Post-baseline (Week 12)			
Mean	59.46	57.32	56.72
SD	5.655	7.158	6.612
SEM	0.784	1.012	0.900
Median	60.00	58.50	58.00
Q1, Q3	55.00, 63.50	52.00, 62.00	53.00, 60.00
Min, Max	50.0, 76.0	40.0, 73.0	36.0, 74.0
n	52	50	54
CFB			
Mean	-3.04	-5.60	-6.20
SD	5.064	6.821	6.459
SEM	0.702	0.965	0.879
Median	-2.00	-4.00	-6.00
Q1, Q3	-6.00, 0.00	-10.00, -1.00	-10.00, -1.00
Min, Max	-17.0, 12.0	-25.0, 13.0	-24.0, 5.0
n	52	50	54

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region, region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline HIT-6 total score and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-2.7.J
Change from Baseline in HIT-6 Total Score at Week 12
Modified Intent-to-Treat Population

Statistics	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
MMRM [1]			
LS Mean (SE)	-3.45 (1.077)	-6.22 (1.084)	-6.59 (1.052)
95% CI	(-5.56, -1.33)	(-8.35, -4.09)	(-8.65, -4.52)
Atogepant vs. Placebo			
LSMD (SE)		-2.77 (1.495)	-3.14 (1.469)
95% CI		(-5.71, 0.16)	(-6.03, -0.26)
p-value		0.0642	0.0328

[1] MMRM = mixed-effects model for repeated measures for change from baseline. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, treatment group-by-visit interaction, region, region by treatment, and region by treatment by visit as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline HIT-6 total score and baseline-by-visit interaction as covariates. P-values are from the test between the atogepant dose group and placebo. Results shown for Japan subgroup derived from a contrast from the MMRM.
CFB = change from baseline, SD = Standard Deviation, SEM = Standard Error of the Mean, Min=minimum, Max = maximum, LS = Least Squares, SE = standard error of the least squares, CI = Confidence Interval, LSMD = least squares mean difference.

Table 14.2-1
Monthly Migraine Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Baseline			
Mean (SD)	18.15 (5.290)	7.48 (2.039)	16.37 (6.314)
Median	18.00	7.15	16.30
Q1, Q3	15.00, 22.00	6.00, 9.00	11.20, 21.00
Min, Max	8.0, 28.0	4.0, 12.0	4.0, 28.0
n	150	30	180
Week 1 - 4			
Mean (SD)	11.78 (8.049)	4.09 (4.664)	10.50 (8.107)
Median	10.00	2.00	8.00
Q1, Q3	5.00, 18.00	1.00, 6.22	4.00, 16.08
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 22.0	0.0, 28.0
n	150	30	180
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.36 (7.222)	-3.39 (4.630)	-5.87 (6.937)
LS Mean (SE) [1]	-6.38 (0.580)	-3.38 (0.842)	-5.86 (0.502)
95% CI [1]	-7.52, -5.23	-5.10, -1.65	-6.85, -4.87
Median	-6.00	-4.48	-5.00
Q1, Q3	-12.00, -1.00	-6.00, -1.00	-10.00, -1.00
Min, Max	-26.0, 12.4	-9.0, 17.0	-26.0, 17.0
n	150	30	180

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-1
Monthly Migraine Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 5 - 8			
Mean (SD)	11.67 (8.150)	4.41 (4.391)	10.48 (8.113)
Median	10.00	3.00	8.00
Q1, Q3	5.00, 17.81	1.00, 6.00	3.23, 16.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 16.0	0.0, 28.0
n	148	29	177
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.48 (7.433)	-3.12 (4.054)	-5.93 (7.094)
LS Mean (SE) [1]	-6.38 (0.601)	-3.19 (0.752)	-5.83 (0.515)
95% CI [1]	-7.57, -5.19	-4.73, -1.65	-6.85, -4.81
Median	-6.87	-4.00	-6.00
Q1, Q3	-12.00, -0.41	-5.00, -1.00	-10.00, -1.00
Min, Max	-25.0, 12.5	-9.0, 11.0	-25.0, 12.5
n	148	29	177
Week 9 - 12			
Mean (SD)	12.05 (8.475)	4.01 (3.802)	10.72 (8.436)
Median	9.00	3.00	8.00
Q1, Q3	5.00, 18.00	1.00, 6.00	4.00, 16.59
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 13.0	0.0, 28.0
n	146	29	175
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.13 (7.291)	-3.51 (3.412)	-5.69 (6.864)
LS Mean (SE) [1]	-6.00 (0.597)	-3.55 (0.638)	-5.59 (0.508)
95% CI [1]	-7.18, -4.81	-4.86, -2.24	-6.59, -4.58
Median	-5.31	-4.00	-5.00
Q1, Q3	-11.44, -2.00	-5.84, -1.00	-10.00, -1.04
Min, Max	-23.9, 13.5	-9.0, 3.0	-23.9, 13.5
n	146	29	175

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-1
Monthly Migraine Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 13 - 16			
Mean (SD)	12.26 (8.320)	4.00 (3.754)	10.86 (8.331)
Median	10.98	3.00	9.00
Q1, Q3	5.00, 18.00	2.00, 5.83	3.50, 17.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 17.0	0.0, 28.0
n	142	29	171
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.99 (7.874)	-3.53 (3.377)	-5.57 (7.359)
LS Mean (SE) [1]	-5.79 (0.631)	-3.55 (0.632)	-5.42 (0.535)
95% CI [1]	-7.04, -4.55	-4.85, -2.26	-6.48, -4.36
Median	-5.50	-4.00	-5.00
Q1, Q3	-12.00, 0.00	-6.00, -2.00	-11.00, -1.00
Min, Max	-22.9, 14.5	-8.0, 6.0	-22.9, 14.5
n	142	29	171
Week 17 - 20			
Mean (SD)	11.75 (8.088)	3.64 (3.259)	10.35 (8.080)
Median	11.00	3.00	9.00
Q1, Q3	5.00, 17.00	1.00, 5.00	3.30, 15.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 15.0	0.0, 28.0
n	139	29	168
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.53 (7.216)	-3.89 (3.228)	-6.07 (6.765)
LS Mean (SE) [1]	-6.21 (0.593)	-3.89 (0.580)	-5.83 (0.502)
95% CI [1]	-7.39, -5.04	-5.07, -2.70	-6.82, -4.84
Median	-7.00	-4.00	-6.00
Q1, Q3	-11.00, -1.00	-6.00, -1.69	-10.00, -1.22
Min, Max	-26.0, 13.9	-10.0, 4.0	-26.0, 13.9
n	139	29	168

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-1
Monthly Migraine Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 21 - 24			
Mean (SD)	11.66 (8.094)	3.19 (3.939)	10.19 (8.188)
Median	10.00	2.33	8.00
Q1, Q3	5.00, 17.63	0.00, 4.00	3.00, 16.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 16.0	0.0, 28.0
n	138	29	167
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.60 (6.826)	-4.34 (3.462)	-6.21 (6.420)
LS Mean (SE) [1]	-6.29 (0.570)	-4.37 (0.652)	-5.97 (0.485)
95% CI [1]	-7.42, -5.16	-5.70, -3.03	-6.93, -5.01
Median	-6.80	-5.00	-6.00
Q1, Q3	-11.00, -1.00	-6.00, -4.00	-10.00, -1.00
Min, Max	-26.0, 11.0	-10.0, 4.0	-26.0, 11.0
n	138	29	167
Week 25 - 28			
Mean (SD)	11.62 (8.585)	2.63 (2.624)	10.08 (8.584)
Median	10.00	2.00	7.00
Q1, Q3	5.00, 18.00	1.00, 3.62	3.00, 15.08
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 12.0	0.0, 28.0
n	135	28	163
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.65 (7.475)	-4.76 (2.422)	-6.32 (6.906)
LS Mean (SE) [1]	-6.33 (0.622)	-4.68 (0.456)	-6.05 (0.522)
95% CI [1]	-7.56, -5.10	-5.61, -3.74	-7.08, -5.02
Median	-8.00	-5.00	-6.00
Q1, Q3	-12.00, 0.00	-6.02, -3.00	-11.00, -1.00
Min, Max	-25.0, 11.0	-10.0, 2.0	-25.0, 11.0
n	135	28	163

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-1
Monthly Migraine Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 29 - 32			
Mean (SD)	11.66 (8.484)	3.24 (3.400)	10.21 (8.462)
Median	10.00	2.00	8.00
Q1, Q3	4.00, 18.67	0.50, 4.57	3.00, 16.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 12.0	0.0, 28.0
n	134	28	162
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.59 (7.913)	-4.14 (3.642)	-6.17 (7.404)
LS Mean (SE) [1]	-6.21 (0.646)	-4.12 (0.638)	-5.86 (0.548)
95% CI [1]	-7.49, -4.94	-5.43, -2.81	-6.94, -4.78
Median	-6.00	-4.00	-6.00
Q1, Q3	-12.00, -1.00	-6.36, -2.32	-10.44, -1.00
Min, Max	-26.0, 15.0	-10.0, 7.0	-26.0, 15.0
n	134	28	162
Week 33 - 36			
Mean (SD)	11.37 (8.399)	2.85 (2.796)	9.89 (8.368)
Median	9.00	2.00	7.26
Q1, Q3	4.00, 17.00	0.50, 4.55	3.00, 15.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 11.0	0.0, 28.0
n	133	28	161
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.88 (7.785)	-4.54 (3.287)	-6.48 (7.254)
LS Mean (SE) [1]	-6.54 (0.634)	-4.44 (0.554)	-6.19 (0.536)
95% CI [1]	-7.79, -5.28	-5.58, -3.30	-7.25, -5.13
Median	-7.00	-5.00	-6.72
Q1, Q3	-12.44, -1.00	-7.00, -1.50	-11.00, -1.00
Min, Max	-26.0, 13.0	-11.0, 2.0	-26.0, 13.0
n	133	28	161

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-1
Monthly Migraine Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 37 - 40			
Mean (SD)	11.21 (8.175)	2.47 (3.206)	9.68 (8.240)
Median	10.19	1.00	7.28
Q1, Q3	4.57, 16.80	0.00, 3.50	3.00, 15.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 14.0	0.0, 28.0
n	132	28	160
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.98 (7.709)	-4.92 (3.519)	-6.62 (7.189)
LS Mean (SE) [1]	-6.63 (0.627)	-4.80 (0.629)	-6.34 (0.532)
95% CI [1]	-7.87, -5.39	-6.10, -3.51	-7.39, -5.29
Median	-7.00	-5.66	-6.11
Q1, Q3	-12.48, -0.89	-7.00, -3.23	-11.00, -2.00
Min, Max	-24.0, 9.0	-11.0, 3.0	-24.0, 9.0
n	132	28	160
Week 41 - 44			
Mean (SD)	11.19 (8.291)	3.37 (4.505)	9.81 (8.304)
Median	10.00	2.00	8.00
Q1, Q3	5.00, 16.00	0.00, 4.69	3.00, 14.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 21.0	0.0, 28.0
n	131	28	159
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.95 (7.516)	-4.02 (4.168)	-6.43 (7.120)
LS Mean (SE) [1]	-6.59 (0.621)	-3.76 (0.843)	-6.14 (0.532)
95% CI [1]	-7.82, -5.36	-5.50, -2.02	-7.19, -5.09
Median	-7.00	-5.00	-6.00
Q1, Q3	-13.00, -1.00	-7.00, -2.31	-11.78, -1.00
Min, Max	-24.0, 8.0	-10.0, 9.0	-24.0, 9.0
n	131	28	159

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-1
Monthly Migraine Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 45 - 48			
Mean (SD)	11.26 (8.309)	3.09 (3.842)	9.81 (8.311)
Median	10.00	1.39	7.89
Q1, Q3	4.15, 16.00	0.00, 4.69	3.00, 14.52
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 15.0	0.0, 28.0
n	130	28	158
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.89 (7.769)	-4.30 (3.895)	-6.43 (7.293)
LS Mean (SE) [1]	-6.58 (0.638)	-4.13 (0.745)	-6.19 (0.543)
95% CI [1]	-7.84, -5.32	-5.66, -2.59	-7.26, -5.12
Median	-8.00	-4.99	-7.00
Q1, Q3	-12.94, -1.00	-7.00, -1.39	-11.00, -1.00
Min, Max	-24.0, 13.0	-10.0, 4.0	-24.0, 13.0
n	130	28	158
Week 49 - 52			
Mean (SD)	11.37 (8.468)	3.20 (3.757)	9.93 (8.435)
Median	9.67	3.00	7.26
Q1, Q3	4.31, 17.23	0.00, 5.00	3.11, 15.56
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 17.0	0.0, 28.0
n	130	28	158
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.77 (7.651)	-4.19 (3.500)	-6.32 (7.154)
LS Mean (SE) [1]	-6.45 (0.636)	-4.10 (0.665)	-6.06 (0.538)
95% CI [1]	-7.70, -5.19	-5.47, -2.74	-7.12, -4.99
Median	-7.63	-4.92	-6.87
Q1, Q3	-11.78, -0.48	-6.86, -1.93	-10.62, -1.00
Min, Max	-27.0, 12.0	-10.0, 5.0	-27.0, 12.0
n	130	28	158

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-3.1
Monthly Headache Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Baseline			
Mean (SD)	21.46 (3.993)	8.57 (2.181)	19.31 (6.104)
Median	21.00	8.50	20.00
Q1, Q3	18.00, 25.00	7.00, 9.74	16.08, 24.00
Min, Max	15.0, 28.0	5.0, 13.0	5.0, 28.0
n	150	30	180
Week 1 - 4			
Mean (SD)	14.74 (8.231)	4.55 (4.734)	13.04 (8.633)
Median	14.50	3.50	12.00
Q1, Q3	8.00, 22.00	1.00, 7.00	6.22, 19.19
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 22.0	0.0, 28.0
n	150	30	180
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.72 (6.967)	-4.02 (4.811)	-6.27 (6.721)
LS Mean (SE) [1]	-6.72 (0.570)	-3.97 (0.864)	-6.26 (0.500)
95% CI [1]	-7.85, -5.59	-5.74, -2.20	-7.25, -5.27
Median	-5.00	-5.00	-5.00
Q1, Q3	-11.00, -1.00	-6.72, -2.00	-11.00, -1.00
Min, Max	-26.0, 11.0	-11.2, 16.0	-26.0, 16.0
n	150	30	180

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-3.1
Monthly Headache Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 5 - 8			
Mean (SD)	14.33 (8.247)	4.93 (4.508)	12.79 (8.497)
Median	14.00	3.00	12.00
Q1, Q3	7.00, 21.50	2.00, 7.00	6.00, 19.00
Min, Max	1.0, 28.0	0.0, 16.0	0.0, 28.0
n	148	29	177
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.13 (7.028)	-3.62 (4.253)	-6.56 (6.769)
LS Mean (SE) [1]	-7.06 (0.577)	-3.72 (0.788)	-6.50 (0.503)
95% CI [1]	-8.20, -5.92	-5.34, -2.11	-7.49, -5.51
Median	-6.74	-4.00	-6.00
Q1, Q3	-13.00, -1.44	-6.00, -2.00	-12.00, -2.00
Min, Max	-25.0, 11.0	-12.0, 10.0	-25.0, 11.0
n	148	29	177
Week 9 - 12			
Mean (SD)	14.67 (8.231)	4.84 (4.045)	13.04 (8.517)
Median	14.00	4.00	12.00
Q1, Q3	8.00, 22.00	1.00, 7.00	6.00, 20.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 15.0	0.0, 28.0
n	146	29	175
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.80 (6.956)	-3.72 (3.827)	-6.29 (6.633)
LS Mean (SE) [1]	-6.71 (0.570)	-3.76 (0.708)	-6.22 (0.494)
95% CI [1]	-7.83, -5.58	-5.22, -2.31	-7.20, -5.25
Median	-6.12	-4.00	-6.00
Q1, Q3	-12.00, -1.64	-6.72, -1.68	-11.00, -1.64
Min, Max	-23.9, 11.0	-12.0, 4.0	-23.9, 11.0
n	146	29	175

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-3.1
Monthly Headache Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 13 - 16			
Mean (SD)	14.83 (8.389)	4.32 (3.916)	13.05 (8.749)
Median	15.00	3.00	12.00
Q1, Q3	7.00, 22.00	2.00, 5.83	5.00, 20.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 18.0	0.0, 28.0
n	142	29	171
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.71 (7.341)	-4.24 (3.909)	-6.29 (6.934)
LS Mean (SE) [1]	-6.58 (0.604)	-4.27 (0.708)	-6.21 (0.518)
95% CI [1]	-7.78, -5.39	-5.72, -2.82	-7.23, -5.19
Median	-5.24	-5.89	-5.48
Q1, Q3	-13.00, -1.00	-6.00, -3.00	-11.00, -1.74
Min, Max	-22.9, 11.0	-11.0, 7.0	-22.9, 11.0
n	142	29	171
Week 17 - 20			
Mean (SD)	14.39 (8.249)	4.34 (3.786)	12.65 (8.552)
Median	14.00	3.36	12.00
Q1, Q3	8.00, 22.00	2.00, 5.00	5.00, 19.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 15.0	0.0, 28.0
n	139	29	168
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.11 (7.043)	-4.22 (3.831)	-6.61 (6.682)
LS Mean (SE) [1]	-6.93 (0.579)	-4.24 (0.687)	-6.49 (0.499)
95% CI [1]	-8.07, -5.78	-5.65, -2.83	-7.47, -5.50
Median	-7.00	-5.00	-6.00
Q1, Q3	-13.00, -1.00	-7.00, -1.00	-11.10, -1.00
Min, Max	-27.0, 11.0	-11.2, 3.0	-27.0, 11.0
n	139	29	168

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-3.1
Monthly Headache Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 21 - 24			
Mean (SD)	14.28 (8.270)	3.98 (4.027)	12.49 (8.632)
Median	14.00	3.00	12.00
Q1, Q3	7.37, 21.00	1.00, 5.00	5.00, 20.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 16.0	0.0, 28.0
n	138	29	167
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.19 (6.827)	-4.58 (3.540)	-6.73 (6.447)
LS Mean (SE) [1]	-6.97 (0.563)	-4.64 (0.665)	-6.58 (0.487)
95% CI [1]	-8.08, -5.85	-6.00, -3.27	-7.54, -5.62
Median	-7.00	-5.00	-6.00
Q1, Q3	-12.00, -1.00	-6.24, -4.00	-11.00, -2.00
Min, Max	-26.0, 11.0	-11.0, 4.0	-26.0, 11.0
n	138	29	167
Week 25 - 28			
Mean (SD)	14.22 (8.666)	3.17 (2.844)	12.32 (8.997)
Median	13.00	2.50	10.00
Q1, Q3	7.00, 23.00	1.15, 4.00	4.00, 20.46
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 13.0	0.0, 28.0
n	135	28	163
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.25 (7.147)	-5.25 (2.780)	-6.91 (6.642)
LS Mean (SE) [1]	-7.07 (0.585)	-5.17 (0.516)	-6.76 (0.502)
95% CI [1]	-8.23, -5.92	-6.23, -4.11	-7.75, -5.77
Median	-7.00	-5.38	-6.00
Q1, Q3	-13.00, -1.00	-6.86, -3.43	-12.00, -2.00
Min, Max	-25.0, 8.0	-11.0, 1.0	-25.0, 8.0
n	135	28	163

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-3.1
Monthly Headache Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 29 - 32			
Mean (SD)	14.28 (8.481)	4.16 (4.314)	12.53 (8.791)
Median	13.00	2.00	11.00
Q1, Q3	7.84, 22.81	1.00, 5.80	5.00, 19.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 16.0	0.0, 28.0
n	134	28	162
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.20 (7.510)	-4.26 (4.212)	-6.69 (7.128)
LS Mean (SE) [1]	-6.97 (0.616)	-4.35 (0.770)	-6.53 (0.529)
95% CI [1]	-8.19, -5.76	-5.93, -2.77	-7.58, -5.49
Median	-6.50	-5.00	-6.00
Q1, Q3	-13.00, -1.00	-6.86, -2.00	-11.85, -1.00
Min, Max	-27.0, 11.0	-12.0, 6.0	-27.0, 11.0
n	134	28	162
Week 33 - 36			
Mean (SD)	13.81 (8.680)	3.40 (2.920)	12.00 (8.904)
Median	13.00	2.54	10.00
Q1, Q3	7.00, 21.78	1.00, 6.00	4.00, 17.23
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 11.0	0.0, 28.0
n	133	28	161
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.68 (7.399)	-5.02 (2.912)	-7.21 (6.900)
LS Mean (SE) [1]	-7.44 (0.604)	-4.99 (0.520)	-7.03 (0.515)
95% CI [1]	-8.63, -6.24	-6.06, -3.92	-8.05, -6.02
Median	-8.00	-6.00	-6.72
Q1, Q3	-13.00, -1.00	-6.86, -3.00	-12.00, -1.00
Min, Max	-27.0, 10.0	-11.2, 1.0	-27.0, 10.0
n	133	28	161

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-3.1
Monthly Headache Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 37 - 40			
Mean (SD)	14.00 (8.291)	3.12 (3.239)	12.10 (8.697)
Median	13.00	2.00	11.00
Q1, Q3	7.13, 20.00	1.00, 5.00	5.00, 18.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 14.0	0.0, 28.0
n	132	28	160
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.43 (7.036)	-5.30 (3.721)	-7.06 (6.618)
LS Mean (SE) [1]	-7.17 (0.581)	-5.20 (0.642)	-6.86 (0.499)
95% CI [1]	-8.32, -6.02	-6.52, -3.88	-7.85, -5.88
Median	-8.00	-6.00	-7.00
Q1, Q3	-13.00, -2.00	-7.75, -3.00	-11.68, -2.00
Min, Max	-23.9, 8.0	-11.2, 2.0	-23.9, 8.0
n	132	28	160
Week 41 - 44			
Mean (SD)	13.92 (8.485)	3.80 (4.650)	12.14 (8.825)
Median	12.00	2.00	11.00
Q1, Q3	7.00, 21.00	1.02, 5.19	5.00, 19.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 21.0	0.0, 28.0
n	131	28	159
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.49 (7.240)	-4.62 (4.475)	-6.98 (6.911)
LS Mean (SE) [1]	-7.20 (0.601)	-4.34 (0.915)	-6.76 (0.523)
95% CI [1]	-8.39, -6.02	-6.23, -2.45	-7.80, -5.73
Median	-7.00	-5.00	-6.72
Q1, Q3	-13.00, -1.00	-7.00, -3.81	-12.00, -1.00
Min, Max	-23.0, 8.0	-11.2, 9.0	-23.0, 9.0
n	131	28	159

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-3.1
Monthly Headache Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 45 - 48			
Mean (SD)	14.15 (8.563)	3.81 (3.842)	12.32 (8.860)
Median	13.00	2.11	11.00
Q1, Q3	7.26, 22.00	1.00, 6.34	5.00, 19.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 15.0	0.0, 28.0
n	130	28	158
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.27 (7.475)	-4.61 (3.523)	-6.80 (7.006)
LS Mean (SE) [1]	-6.96 (0.620)	-4.47 (0.687)	-6.57 (0.529)
95% CI [1]	-8.19, -5.73	-5.89, -3.06	-7.62, -5.53
Median	-7.00	-5.46	-6.00
Q1, Q3	-13.00, -1.00	-6.92, -2.39	-12.00, -1.00
Min, Max	-24.0, 10.0	-12.0, 3.0	-24.0, 10.0
n	130	28	158
Week 49 - 52			
Mean (SD)	14.19 (8.417)	3.67 (3.761)	12.32 (8.768)
Median	13.48	3.00	10.37
Q1, Q3	7.26, 20.74	1.00, 5.50	5.19, 18.31
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 17.0	0.0, 28.0
n	130	28	158
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.24 (7.167)	-4.75 (3.248)	-6.80 (6.703)
LS Mean (SE) [1]	-6.95 (0.592)	-4.65 (0.627)	-6.59 (0.505)
95% CI [1]	-8.12, -5.78	-5.94, -3.36	-7.59, -5.59
Median	-6.74	-5.00	-6.27
Q1, Q3	-12.81, -1.44	-6.86, -3.14	-11.74, -1.77
Min, Max	-26.0, 10.0	-10.1, 5.0	-26.0, 10.0
n	130	28	158

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-5
Monthly Acute Medication Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Baseline			
Mean (SD)	16.53 (6.803)	6.76 (2.847)	14.90 (7.292)
Median	17.50	7.00	15.78
Q1, Q3	11.00, 21.00	5.00, 8.00	9.00, 20.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 13.0	0.0, 28.0
n	150	30	180
Week 1 - 4			
Mean (SD)	10.91 (7.990)	3.28 (3.194)	9.64 (7.933)
Median	9.00	2.00	8.00
Q1, Q3	4.15, 15.83	0.00, 6.00	3.00, 14.50
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 10.0	0.0, 28.0
n	150	30	180
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.62 (6.725)	-3.48 (4.066)	-5.26 (6.400)
LS Mean (SE) [1]	-5.66 (0.525)	-3.51 (0.591)	-5.28 (0.451)
95% CI [1]	-6.70, -4.62	-4.72, -2.30	-6.17, -4.39
Median	-5.00	-4.11	-5.00
Q1, Q3	-10.00, -1.00	-7.00, -1.00	-9.00, -1.00
Min, Max	-26.0, 15.0	-9.0, 6.0	-26.0, 15.0
n	150	30	180

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-5
Monthly Acute Medication Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 5 - 8			
Mean (SD)	11.04 (8.171)	3.76 (3.462)	9.85 (8.060)
Median	9.00	2.00	8.00
Q1, Q3	4.00, 17.00	1.00, 5.00	3.00, 15.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 14.0	0.0, 28.0
n	148	29	177
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.50 (7.081)	-3.02 (3.951)	-5.09 (6.724)
LS Mean (SE) [1]	-5.51 (0.550)	-3.11 (0.631)	-5.09 (0.471)
95% CI [1]	-6.59, -4.42	-4.40, -1.81	-6.02, -4.16
Median	-5.00	-3.00	-5.00
Q1, Q3	-10.00, 0.00	-6.00, 0.00	-9.00, 0.00
Min, Max	-22.9, 17.0	-12.0, 5.0	-22.9, 17.0
n	148	29	177
Week 9 - 12			
Mean (SD)	11.45 (7.753)	3.86 (3.612)	10.19 (7.759)
Median	9.35	3.00	8.00
Q1, Q3	5.00, 17.00	1.00, 6.00	4.00, 16.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 15.0	0.0, 28.0
n	146	29	175
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.14 (6.902)	-2.92 (4.159)	-4.77 (6.570)
LS Mean (SE) [1]	-5.11 (0.527)	-2.99 (0.667)	-4.74 (0.454)
95% CI [1]	-6.15, -4.07	-4.36, -1.62	-5.63, -3.84
Median	-4.45	-3.00	-4.00
Q1, Q3	-9.00, -1.00	-6.00, 0.00	-9.00, -0.84
Min, Max	-23.9, 18.0	-12.0, 4.0	-23.9, 18.0
n	146	29	175

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-5
Monthly Acute Medication Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 13 - 16			
Mean (SD)	11.54 (8.087)	3.41 (3.296)	10.16 (8.087)
Median	11.00	3.00	8.00
Q1, Q3	5.00, 17.00	2.00, 4.00	3.00, 16.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 16.0	0.0, 28.0
n	142	29	171
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.19 (7.188)	-3.37 (3.940)	-4.88 (6.774)
LS Mean (SE) [1]	-5.10 (0.553)	-3.44 (0.608)	-4.81 (0.474)
95% CI [1]	-6.20, -4.01	-4.69, -2.20	-5.75, -3.88
Median	-4.65	-4.00	-4.07
Q1, Q3	-9.00, 0.00	-6.00, -2.00	-9.00, 0.00
Min, Max	-23.0, 18.0	-11.0, 5.0	-23.0, 18.0
n	142	29	171
Week 17 - 20			
Mean (SD)	11.43 (8.069)	3.11 (2.959)	10.00 (8.077)
Median	11.00	2.24	8.50
Q1, Q3	4.00, 17.00	1.00, 4.00	3.00, 15.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 14.0	0.0, 28.0
n	139	29	168
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.36 (7.156)	-3.67 (3.606)	-5.07 (6.701)
LS Mean (SE) [1]	-5.28 (0.552)	-3.73 (0.542)	-5.02 (0.471)
95% CI [1]	-6.37, -4.19	-4.84, -2.62	-5.94, -4.09
Median	-4.93	-3.00	-4.00
Q1, Q3	-10.00, 0.00	-6.00, -1.00	-9.00, 0.00
Min, Max	-26.0, 19.0	-11.0, 3.0	-26.0, 19.0
n	139	29	168

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-5
Monthly Acute Medication Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 21 - 24			
Mean (SD)	11.23 (8.008)	2.86 (3.202)	9.78 (8.048)
Median	10.00	2.15	8.00
Q1, Q3	5.00, 17.00	1.00, 4.00	3.00, 15.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 13.0	0.0, 28.0
n	138	29	167
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.49 (6.679)	-3.92 (3.444)	-5.22 (6.259)
LS Mean (SE) [1]	-5.41 (0.530)	-3.96 (0.563)	-5.16 (0.451)
95% CI [1]	-6.46, -4.37	-5.12, -2.81	-6.05, -4.27
Median	-5.22	-4.00	-5.00
Q1, Q3	-10.00, 0.00	-6.00, -2.54	-9.00, -0.85
Min, Max	-26.0, 15.0	-11.0, 3.8	-26.0, 15.0
n	138	29	167
Week 25 - 28			
Mean (SD)	11.43 (8.585)	2.31 (2.445)	9.86 (8.594)
Median	10.00	1.64	7.26
Q1, Q3	4.00, 17.00	0.50, 3.62	2.00, 15.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 9.0	0.0, 28.0
n	135	28	163
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.36 (6.941)	-4.50 (2.633)	-5.21 (6.412)
LS Mean (SE) [1]	-5.24 (0.561)	-4.42 (0.405)	-5.09 (0.473)
95% CI [1]	-6.35, -4.13	-5.25, -3.58	-6.02, -4.15
Median	-5.00	-4.00	-5.00
Q1, Q3	-10.00, -1.00	-5.92, -3.00	-9.00, -1.00
Min, Max	-25.0, 14.0	-11.0, 0.0	-25.0, 14.0
n	135	28	163

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-5
Monthly Acute Medication Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 29 - 32			
Mean (SD)	11.31 (8.217)	2.61 (3.460)	9.80 (8.286)
Median	10.00	2.00	8.00
Q1, Q3	4.00, 17.00	0.50, 3.06	3.00, 15.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 16.0	0.0, 28.0
n	134	28	162
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.45 (7.287)	-4.19 (4.024)	-5.23 (6.841)
LS Mean (SE) [1]	-5.31 (0.567)	-4.15 (0.635)	-5.11 (0.486)
95% CI [1]	-6.43, -4.19	-5.45, -2.85	-6.07, -4.15
Median	-5.00	-4.50	-5.00
Q1, Q3	-9.00, -1.00	-7.00, -2.00	-9.00, -1.00
Min, Max	-26.0, 14.0	-12.0, 5.0	-26.0, 14.0
n	134	28	162
Week 33 - 36			
Mean (SD)	11.08 (8.204)	2.75 (2.524)	9.63 (8.162)
Median	10.00	2.00	7.00
Q1, Q3	4.15, 17.00	1.00, 4.41	3.00, 15.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 9.0	0.0, 28.0
n	133	28	161
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.66 (6.961)	-4.05 (3.445)	-5.38 (6.508)
LS Mean (SE) [1]	-5.53 (0.544)	-3.97 (0.476)	-5.26 (0.462)
95% CI [1]	-6.60, -4.45	-4.94, -2.99	-6.17, -4.35
Median	-5.00	-3.83	-5.00
Q1, Q3	-10.18, -1.00	-6.36, -2.00	-10.00, -1.00
Min, Max	-26.0, 15.0	-11.0, 3.8	-26.0, 15.0
n	133	28	161

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-5
Monthly Acute Medication Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 37 - 40			
Mean (SD)	11.30 (8.027)	2.22 (2.270)	9.71 (8.121)
Median	10.19	1.26	7.40
Q1, Q3	5.00, 17.00	1.00, 4.00	3.00, 14.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 10.0	0.0, 28.0
n	132	28	160
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.35 (6.991)	-4.58 (3.474)	-5.22 (6.512)
LS Mean (SE) [1]	-5.19 (0.546)	-4.50 (0.439)	-5.08 (0.466)
95% CI [1]	-6.27, -4.11	-5.40, -3.59	-5.99, -4.16
Median	-5.00	-4.50	-5.00
Q1, Q3	-10.70, -1.00	-7.00, -2.00	-9.00, -1.00
Min, Max	-25.0, 22.0	-11.0, 2.5	-25.0, 22.0
n	132	28	160
Week 41 - 44			
Mean (SD)	11.11 (8.179)	2.93 (3.250)	9.67 (8.162)
Median	9.00	2.00	7.00
Q1, Q3	5.00, 17.00	0.50, 5.00	3.00, 14.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 14.0	0.0, 28.0
n	131	28	159
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.56 (7.093)	-3.87 (4.394)	-5.26 (6.716)
LS Mean (SE) [1]	-5.37 (0.560)	-3.61 (0.683)	-5.09 (0.482)
95% CI [1]	-6.47, -4.26	-5.03, -2.19	-6.04, -4.14
Median	-5.00	-4.93	-5.00
Q1, Q3	-11.00, -0.54	-7.00, -1.81	-9.00, -0.78
Min, Max	-23.0, 19.0	-11.0, 6.7	-23.0, 19.0
n	131	28	159

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-5
Monthly Acute Medication Days: Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 45 - 48			
Mean (SD)	11.54 (7.972)	3.00 (3.112)	10.03 (8.037)
Median	10.00	2.04	8.15
Q1, Q3	5.38, 17.00	0.50, 4.50	3.00, 16.00
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 11.0	0.0, 28.0
n	130	28	158
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.10 (7.427)	-3.80 (3.350)	-4.87 (6.892)
LS Mean (SE) [1]	-4.92 (0.564)	-3.62 (0.580)	-4.73 (0.482)
95% CI [1]	-6.04, -3.80	-4.82, -2.43	-5.68, -3.77
Median	-5.00	-4.00	-4.67
Q1, Q3	-10.00, -1.00	-5.50, -1.50	-9.00, -1.00
Min, Max	-24.0, 18.0	-12.0, 2.2	-24.0, 18.0
n	130	28	158
Week 49 - 52			
Mean (SD)	11.38 (7.905)	2.83 (2.980)	9.86 (7.975)
Median	10.37	2.15	8.30
Q1, Q3	5.19, 16.59	0.50, 3.00	3.00, 15.56
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 12.0	0.0, 28.0
n	130	28	158
Change from Baseline			
Mean (SD)	-5.26 (7.425)	-3.97 (3.354)	-5.03 (6.890)
LS Mean (SE) [1]	-5.11 (0.565)	-3.86 (0.543)	-4.91 (0.482)
95% CI [1]	-6.22, -3.99	-4.98, -2.74	-5.86, -3.96
Median	-5.79	-4.00	-5.39
Q1, Q3	-9.74, -1.59	-6.00, -2.00	-8.81, -1.77
Min, Max	-26.0, 22.4	-10.0, 5.4	-26.0, 22.4
n	130	28	158

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-2
Monthly Migraine Days: Number (%) of Participants with Improvement (Decrease)
Modified Intent-to-Treat Population

Improvement: >= 25%

Visit	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 1 - 4			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	91/150 (60.7)	22/30 (73.3)	113/180 (62.8)
95% CI	(52.8, 68.5)	(57.5, 89.2)	(55.7, 69.8)
Week 5 - 8			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	92/148 (62.2)	21/29 (72.4)	113/177 (63.8)
95% CI	(54.3, 70.0)	(56.1, 88.7)	(56.8, 70.9)
Week 9 - 12			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	89/146 (61.0)	20/29 (69.0)	109/175 (62.3)
95% CI	(53.0, 68.9)	(52.1, 85.8)	(55.1, 69.5)
Week 13 - 16			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	81/144 (56.3)	23/29 (79.3)	104/173 (60.1)
95% CI	(48.1, 64.4)	(64.6, 94.1)	(52.8, 67.4)
Week 17 - 20			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	85/140 (60.7)	22/29 (75.9)	107/169 (63.3)
95% CI	(52.6, 68.8)	(60.3, 91.4)	(56.0, 70.6)
Week 21 - 24			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	86/139 (61.9)	24/29 (82.8)	110/168 (65.5)
95% CI	(53.8, 69.9)	(69.0, 96.5)	(58.3, 72.7)
Week 25 - 28			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	88/136 (64.7)	26/28 (92.9)	114/164 (69.5)
95% CI	(56.7, 72.7)	(83.3, 100.0)	(62.5, 76.6)
Week 29 - 32			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	84/134 (62.7)	22/28 (78.6)	106/162 (65.4)
95% CI	(54.5, 70.9)	(63.4, 93.8)	(58.1, 72.8)

[1] N1 = Number of participants available for analysis at a specific time point.
95% CI based on the normal approximation to the binomial.

Table 14.2-2
Monthly Migraine Days: Number (%) of Participants with Improvement (Decrease)
Modified Intent-to-Treat Population

Improvement: >= 25%

Visit	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 33 - 36			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	85/134 (63.4)	20/28 (71.4)	105/162 (64.8)
95% CI	(55.3, 71.6)	(54.7, 88.2)	(57.5, 72.2)
Week 37 - 40			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	84/132 (63.6)	23/28 (82.1)	107/160 (66.9)
95% CI	(55.4, 71.8)	(68.0, 96.3)	(59.6, 74.2)
Week 41 - 44			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	88/131 (67.2)	21/28 (75.0)	109/159 (68.6)
95% CI	(59.1, 75.2)	(59.0, 91.0)	(61.3, 75.8)
Week 45 - 48			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	83/130 (63.8)	21/28 (75.0)	104/158 (65.8)
95% CI	(55.6, 72.1)	(59.0, 91.0)	(58.4, 73.2)
Week 49 - 52			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	85/130 (65.4)	22/28 (78.6)	107/158 (67.7)
95% CI	(57.2, 73.6)	(63.4, 93.8)	(60.4, 75.0)

[1] N1 = Number of participants available for analysis at a specific time point.
95% CI based on the normal approximation to the binomial.

Table 14.2-2
Monthly Migraine Days: Number (%) of Participants with Improvement (Decrease)
Modified Intent-to-Treat Population

Improvement: >= 30%

Visit	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 1 - 4			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	84/150 (56.0)	21/30 (70.0)	105/180 (58.3)
95% CI	(48.1, 63.9)	(53.6, 86.4)	(51.1, 65.5)
Week 5 - 8			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	86/148 (58.1)	20/29 (69.0)	106/177 (59.9)
95% CI	(50.2, 66.1)	(52.1, 85.8)	(52.7, 67.1)
Week 9 - 12			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	83/146 (56.8)	19/29 (65.5)	102/175 (58.3)
95% CI	(48.8, 64.9)	(48.2, 82.8)	(51.0, 65.6)
Week 13 - 16			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	77/144 (53.5)	23/29 (79.3)	100/173 (57.8)
95% CI	(45.3, 61.6)	(64.6, 94.1)	(50.4, 65.2)
Week 17 - 20			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	80/140 (57.1)	21/29 (72.4)	101/169 (59.8)
95% CI	(48.9, 65.3)	(56.1, 88.7)	(52.4, 67.2)
Week 21 - 24			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	80/139 (57.6)	24/29 (82.8)	104/168 (61.9)
95% CI	(49.3, 65.8)	(69.0, 96.5)	(54.6, 69.2)
Week 25 - 28			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	82/136 (60.3)	24/28 (85.7)	106/164 (64.6)
95% CI	(52.1, 68.5)	(72.8, 98.7)	(57.3, 72.0)
Week 29 - 32			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	79/134 (59.0)	22/28 (78.6)	101/162 (62.3)
95% CI	(50.6, 67.3)	(63.4, 93.8)	(54.9, 69.8)

[1] N1 = Number of participants available for analysis at a specific time point.
95% CI based on the normal approximation to the binomial.

Table 14.2-2
Monthly Migraine Days: Number (%) of Participants with Improvement (Decrease)
Modified Intent-to-Treat Population

Improvement: >= 30%

Visit	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 33 - 36			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	81/134 (60.4)	20/28 (71.4)	101/162 (62.3)
95% CI	(52.2, 68.7)	(54.7, 88.2)	(54.9, 69.8)
Week 37 - 40			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	76/132 (57.6)	22/28 (78.6)	98/160 (61.3)
95% CI	(49.1, 66.0)	(63.4, 93.8)	(53.7, 68.8)
Week 41 - 44			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	81/131 (61.8)	21/28 (75.0)	102/159 (64.2)
95% CI	(53.5, 70.2)	(59.0, 91.0)	(56.7, 71.6)
Week 45 - 48			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	80/130 (61.5)	21/28 (75.0)	101/158 (63.9)
95% CI	(53.2, 69.9)	(59.0, 91.0)	(56.4, 71.4)
Week 49 - 52			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	82/130 (63.1)	22/28 (78.6)	104/158 (65.8)
95% CI	(54.8, 71.4)	(63.4, 93.8)	(58.4, 73.2)

[1] N1 = Number of participants available for analysis at a specific time point.
95% CI based on the normal approximation to the binomial.

Table 14.2-2
Monthly Migraine Days: Number (%) of Participants with Improvement (Decrease)
Modified Intent-to-Treat Population

Improvement: >= 50%

Visit	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 1 - 4			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	66/150 (44.0)	19/30 (63.3)	85/180 (47.2)
95% CI	(36.1, 51.9)	(46.1, 80.6)	(39.9, 54.5)
Week 5 - 8			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	63/148 (42.6)	17/29 (58.6)	80/177 (45.2)
95% CI	(34.6, 50.5)	(40.7, 76.5)	(37.9, 52.5)
Week 9 - 12			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	60/146 (41.1)	16/29 (55.2)	76/175 (43.4)
95% CI	(33.1, 49.1)	(37.1, 73.3)	(36.1, 50.8)
Week 13 - 16			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	60/144 (41.7)	16/29 (55.2)	76/173 (43.9)
95% CI	(33.6, 49.7)	(37.1, 73.3)	(36.5, 51.3)
Week 17 - 20			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	60/140 (42.9)	17/29 (58.6)	77/169 (45.6)
95% CI	(34.7, 51.1)	(40.7, 76.5)	(38.1, 53.1)
Week 21 - 24			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	60/139 (43.2)	22/29 (75.9)	82/168 (48.8)
95% CI	(34.9, 51.4)	(60.3, 91.4)	(41.3, 56.4)
Week 25 - 28			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	59/136 (43.4)	23/28 (82.1)	82/164 (50.0)
95% CI	(35.1, 51.7)	(68.0, 96.3)	(42.3, 57.7)
Week 29 - 32			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	61/134 (45.5)	17/28 (60.7)	78/162 (48.1)
95% CI	(37.1, 54.0)	(42.6, 78.8)	(40.5, 55.8)

[1] N1 = Number of participants available for analysis at a specific time point.
95% CI based on the normal approximation to the binomial.

Table 14.2-2
Monthly Migraine Days: Number (%) of Participants with Improvement (Decrease)
Modified Intent-to-Treat Population

Improvement: >= 50%

Visit	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 33 - 36			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	63/134 (47.0)	20/28 (71.4)	83/162 (51.2)
95% CI	(38.6, 55.5)	(54.7, 88.2)	(43.5, 58.9)
Week 37 - 40			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	63/132 (47.7)	21/28 (75.0)	84/160 (52.5)
95% CI	(39.2, 56.2)	(59.0, 91.0)	(44.8, 60.2)
Week 41 - 44			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	59/131 (45.0)	21/28 (75.0)	80/159 (50.3)
95% CI	(36.5, 53.6)	(59.0, 91.0)	(42.5, 58.1)
Week 45 - 48			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	65/130 (50.0)	19/28 (67.9)	84/158 (53.2)
95% CI	(41.4, 58.6)	(50.6, 85.2)	(45.4, 60.9)
Week 49 - 52			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	62/130 (47.7)	17/28 (60.7)	79/158 (50.0)
95% CI	(39.1, 56.3)	(42.6, 78.8)	(42.2, 57.8)

[1] N1 = Number of participants available for analysis at a specific time point.
95% CI based on the normal approximation to the binomial.

Table 14.2-2
Monthly Migraine Days: Number (%) of Participants with Improvement (Decrease)
Modified Intent-to-Treat Population

Improvement: >= 75%

Visit	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 1 - 4			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	30/150 (20.0)	13/30 (43.3)	43/180 (23.9)
95% CI	(13.6, 26.4)	(25.6, 61.1)	(17.7, 30.1)
Week 5 - 8			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	33/148 (22.3)	9/29 (31.0)	42/177 (23.7)
95% CI	(15.6, 29.0)	(14.2, 47.9)	(17.5, 30.0)
Week 9 - 12			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	29/146 (19.9)	11/29 (37.9)	40/175 (22.9)
95% CI	(13.4, 26.3)	(20.3, 55.6)	(16.6, 29.1)
Week 13 - 16			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	31/144 (21.5)	9/29 (31.0)	40/173 (23.1)
95% CI	(14.8, 28.2)	(14.2, 47.9)	(16.8, 29.4)
Week 17 - 20			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	27/140 (19.3)	9/29 (31.0)	36/169 (21.3)
95% CI	(12.8, 25.8)	(14.2, 47.9)	(15.1, 27.5)
Week 21 - 24			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	28/139 (20.1)	12/29 (41.4)	40/168 (23.8)
95% CI	(13.5, 26.8)	(23.5, 59.3)	(17.4, 30.3)
Week 25 - 28			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	33/136 (24.3)	15/28 (53.6)	48/164 (29.3)
95% CI	(17.1, 31.5)	(35.1, 72.0)	(22.3, 36.2)
Week 29 - 32			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	32/134 (23.9)	14/28 (50.0)	46/162 (28.4)
95% CI	(16.7, 31.1)	(31.5, 68.5)	(21.5, 35.3)

[1] N1 = Number of participants available for analysis at a specific time point.
95% CI based on the normal approximation to the binomial.

Table 14.2-2
Monthly Migraine Days: Number (%) of Participants with Improvement (Decrease)
Modified Intent-to-Treat Population

Improvement: >= 75%

Visit	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 33 - 36			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	35/134 (26.1)	14/28 (50.0)	49/162 (30.2)
95% CI	(18.7, 33.6)	(31.5, 68.5)	(23.2, 37.3)
Week 37 - 40			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	32/132 (24.2)	17/28 (60.7)	49/160 (30.6)
95% CI	(16.9, 31.6)	(42.6, 78.8)	(23.5, 37.8)
Week 41 - 44			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	31/131 (23.7)	14/28 (50.0)	45/159 (28.3)
95% CI	(16.4, 30.9)	(31.5, 68.5)	(21.3, 35.3)
Week 45 - 48			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	31/130 (23.8)	15/28 (53.6)	46/158 (29.1)
95% CI	(16.5, 31.2)	(35.1, 72.0)	(22.0, 36.2)
Week 49 - 52			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	30/130 (23.1)	12/28 (42.9)	42/158 (26.6)
95% CI	(15.8, 30.3)	(24.5, 61.2)	(19.7, 33.5)

[1] N1 = Number of participants available for analysis at a specific time point.
95% CI based on the normal approximation to the binomial.

Table 14.2-2
Monthly Migraine Days: Number (%) of Participants with Improvement (Decrease)
Modified Intent-to-Treat Population

100% Improvement

Visit	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 1 - 4			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	6/150 (4.0)	7/30 (23.3)	13/180 (7.2)
95% CI	(0.9, 7.1)	(8.2, 38.5)	(3.4, 11.0)
Week 5 - 8			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	3/148 (2.0)	4/29 (13.8)	7/177 (4.0)
95% CI	(0.0, 4.3)	(1.2, 26.3)	(1.1, 6.8)
Week 9 - 12			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	5/146 (3.4)	6/29 (20.7)	11/175 (6.3)
95% CI	(0.5, 6.4)	(5.9, 35.4)	(2.7, 9.9)
Week 13 - 16			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	3/144 (2.1)	4/29 (13.8)	7/173 (4.0)
95% CI	(0.0, 4.4)	(1.2, 26.3)	(1.1, 7.0)
Week 17 - 20			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	5/140 (3.6)	3/29 (10.3)	8/169 (4.7)
95% CI	(0.5, 6.6)	(0.0, 21.4)	(1.5, 7.9)
Week 21 - 24			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	7/139 (5.0)	8/29 (27.6)	15/168 (8.9)
95% CI	(1.4, 8.7)	(11.3, 43.9)	(4.6, 13.2)
Week 25 - 28			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	7/136 (5.1)	5/28 (17.9)	12/164 (7.3)
95% CI	(1.4, 8.9)	(3.7, 32.0)	(3.3, 11.3)
Week 29 - 32			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	6/134 (4.5)	7/28 (25.0)	13/162 (8.0)
95% CI	(1.0, 8.0)	(9.0, 41.0)	(3.8, 12.2)

[1] N1 = Number of participants available for analysis at a specific time point.
95% CI based on the normal approximation to the binomial.

Table 14.2-2
Monthly Migraine Days: Number (%) of Participants with Improvement (Decrease)
Modified Intent-to-Treat Population

100% Improvement

Visit	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 33 - 36			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	7/134 (5.2)	7/28 (25.0)	14/162 (8.6)
95% CI	(1.5, 9.0)	(9.0, 41.0)	(4.3, 13.0)
Week 37 - 40			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	8/132 (6.1)	8/28 (28.6)	16/160 (10.0)
95% CI	(2.0, 10.1)	(11.8, 45.3)	(5.4, 14.6)
Week 41 - 44			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	6/131 (4.6)	9/28 (32.1)	15/159 (9.4)
95% CI	(1.0, 8.2)	(14.8, 49.4)	(4.9, 14.0)
Week 45 - 48			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	3/130 (2.3)	8/28 (28.6)	11/158 (7.0)
95% CI	(0.0, 4.9)	(11.8, 45.3)	(3.0, 10.9)
Week 49 - 52			
Responder Rate, n/N1 [1] (%)	8/130 (6.2)	10/28 (35.7)	18/158 (11.4)
95% CI	(2.0, 10.3)	(18.0, 53.5)	(6.4, 16.3)

[1] N1 = Number of participants available for analysis at a specific time point.
95% CI based on the normal approximation to the binomial.

Table 14.2-16

MSQ (Migraine Specific Quality of Life Questionnaire): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in the Role Function Restrictive Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Baseline			
Mean (SD)	56.93 (17.551)	64.10 (14.887)	58.13 (17.305)
Median	60.00	65.71	60.00
Q1, Q3	45.71, 68.57	60.00, 77.14	48.57, 68.57
Min, Max	8.6, 94.3	20.0, 85.7	8.6, 94.3
n	150	30	180
Week 12			
Mean (SD)	74.42 (16.153)	80.57 (15.710)	75.44 (16.201)
Median	80.00	82.86	80.00
Q1, Q3	62.86, 85.71	80.00, 91.43	65.71, 85.71
Min, Max	25.7, 100.0	37.1, 100.0	25.7, 100.0
n	150	30	180
Change from Baseline			
Mean (SD)	17.49 (18.783)	16.48 (15.517)	17.32 (18.244)
LS Mean (SE) [1]	17.26 (1.224)	15.78 (2.562)	16.96 (1.106)
95% CI [1]	14.84, 19.68	10.53, 21.03	14.78, 19.15
Median	17.14	18.57	17.14
Q1, Q3	5.71, 31.43	5.71, 25.71	5.71, 31.43
Min, Max	-42.9, 65.7	-22.9, 51.4	-42.9, 65.7
n	150	30	180

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-16

MSQ (Migraine Specific Quality of Life Questionnaire): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in the Role Function Restrictive Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 24			
Mean (SD)	73.11 (17.474)	82.96 (14.718)	74.81 (17.394)
Median	77.14	82.86	77.14
Q1, Q3	60.00, 85.71	71.43, 97.14	62.86, 85.71
Min, Max	20.0, 100.0	54.3, 100.0	20.0, 100.0
n	139	29	168
Change from Baseline			
Mean (SD)	16.16 (17.628)	17.34 (17.645)	16.36 (17.584)
LS Mean (SE) [1]	15.65 (1.273)	17.11 (2.732)	15.87 (1.165)
95% CI [1]	13.14, 18.17	11.51, 22.71	13.57, 18.17
Median	17.14	14.29	14.29
Q1, Q3	5.71, 28.57	5.71, 28.57	5.71, 28.57
Min, Max	-22.9, 60.0	-22.9, 60.0	-22.9, 60.0
n	139	29	168
Week 36			
Mean (SD)	74.11 (18.093)	80.61 (19.493)	75.24 (18.447)
Median	77.14	82.86	80.00
Q1, Q3	60.00, 85.71	74.29, 95.71	62.86, 88.57
Min, Max	20.0, 100.0	5.7, 100.0	5.7, 100.0
n	133	28	161
Change from Baseline			
Mean (SD)	16.50 (18.803)	14.08 (20.690)	16.08 (19.099)
LS Mean (SE) [1]	16.06 (1.388)	14.10 (3.653)	15.68 (1.307)
95% CI [1]	13.31, 18.80	6.61, 21.60	13.10, 18.26
Median	14.29	17.14	14.29
Q1, Q3	5.71, 28.57	4.29, 25.71	5.71, 28.57
Min, Max	-34.3, 77.1	-54.3, 48.6	-54.3, 77.1
n	133	28	161

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-16

MSQ (Migraine Specific Quality of Life Questionnaire): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in the Role Function Restrictive Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 48			
Mean (SD)	73.22 (16.414)	87.96 (12.810)	75.81 (16.777)
Median	74.29	90.00	80.00
Q1, Q3	62.86, 85.71	80.00, 100.00	65.71, 88.57
Min, Max	20.0, 100.0	60.0, 100.0	20.0, 100.0
n	131	28	159
Change from Baseline			
Mean (SD)	15.38 (18.089)	21.43 (17.152)	16.44 (18.024)
LS Mean (SE) [1]	15.02 (1.274)	21.79 (2.461)	16.04 (1.190)
95% CI [1]	12.50, 17.54	16.74, 26.84	13.69, 18.39
Median	14.29	20.00	17.14
Q1, Q3	2.86, 25.71	8.57, 35.71	5.71, 28.57
Min, Max	-31.4, 77.1	-17.1, 60.0	-31.4, 77.1
n	131	28	159
Week 52			
Mean (SD)	74.09 (17.870)	84.59 (14.240)	75.95 (17.705)
Median	77.14	85.71	80.00
Q1, Q3	62.86, 85.71	71.43, 100.00	65.71, 88.57
Min, Max	20.0, 100.0	60.0, 100.0	20.0, 100.0
n	130	28	158
Change from Baseline			
Mean (SD)	16.37 (18.648)	18.06 (16.515)	16.67 (18.250)
LS Mean (SE) [1]	16.02 (1.378)	17.62 (2.735)	16.22 (1.242)
95% CI [1]	13.29, 18.74	12.00, 23.23	13.77, 18.67
Median	14.29	17.14	15.71
Q1, Q3	2.86, 28.57	5.71, 28.57	5.71, 28.57
Min, Max	-34.3, 60.0	-11.4, 60.0	-34.3, 60.0
n	130	28	158

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-16

MSQ (Migraine Specific Quality of Life Questionnaire): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in the Role Function Restrictive Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 56 (Safety Follow-up)			
Mean (SD)	61.48 (18.438)	67.71 (17.374)	62.52 (18.365)
Median	60.00	68.57	62.86
Q1, Q3	51.43, 74.29	60.00, 82.86	51.43, 77.14
Min, Max	5.7, 100.0	28.6, 94.3	5.7, 100.0
n	149	30	179
Change from Baseline			
Mean (SD)	4.72 (18.599)	3.62 (17.531)	4.53 (18.381)
LS Mean (SE) [1]	4.44 (1.341)	2.88 (2.947)	4.16 (1.216)
95% CI [1]	1.79, 7.09	-3.15, 8.92	1.77, 6.56
Median	5.71	5.71	5.71
Q1, Q3	-5.71, 14.29	-11.43, 14.29	-5.71, 14.29
Min, Max	-42.9, 51.4	-31.4, 28.6	-42.9, 51.4
n	149	30	179

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.1
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Performance of Daily Activities Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Baseline			
Mean (SD)	24.35 (13.194)	11.24 (7.386)	22.16 (13.331)
Median	21.99	9.86	20.15
Q1, Q3	13.98, 32.14	5.30, 13.62	12.43, 30.22
Min, Max	0.2, 71.5	1.9, 28.8	0.2, 71.5
n	145	29	174
Week 1 - 4			
Mean (SD)	14.11 (11.854)	5.35 (4.758)	12.66 (11.466)
Median	10.88	3.92	9.44
Q1, Q3	4.52, 22.32	1.73, 8.47	3.93, 19.23
Min, Max	0.0, 53.7	0.0, 15.9	0.0, 53.7
n	147	29	176
Change from Baseline			
Mean (SD)	-10.28 (11.940)	-5.89 (7.475)	-9.54 (11.416)
LS Mean (SE) [1]	-10.06 (0.829)	-5.83 (0.857)	-9.33 (0.710)
95% CI [1]	-11.70, -8.43	-7.58, -4.07	-10.74, -7.93
Median	-9.46	-5.10	-8.40
Q1, Q3	-17.29, -2.71	-8.98, -2.12	-14.85, -2.71
Min, Max	-48.3, 19.5	-21.0, 10.9	-48.3, 19.5
n	144	29	173

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.1
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Performance of Daily Activities Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 5 - 8			
Mean (SD)	13.70 (11.775)	4.69 (4.181)	12.29 (11.412)
Median	10.43	3.98	8.27
Q1, Q3	4.09, 20.00	0.74, 7.67	3.54, 17.52
Min, Max	0.0, 56.6	0.0, 17.4	0.0, 56.6
n	145	27	172
Change from Baseline			
Mean (SD)	-10.40 (11.659)	-6.75 (6.709)	-9.82 (11.080)
LS Mean (SE) [1]	-10.22 (0.823)	-6.32 (0.728)	-9.53 (0.702)
95% CI [1]	-11.85, -8.59	-7.82, -4.82	-10.91, -8.14
Median	-9.57	-6.17	-8.47
Q1, Q3	-16.56, -3.32	-9.67, -3.41	-15.61, -3.36
Min, Max	-44.1, 16.3	-25.9, 5.0	-44.1, 16.3
n	141	27	168
Week 9 - 12			
Mean (SD)	13.98 (12.204)	4.56 (3.496)	12.44 (11.772)
Median	10.43	3.91	8.88
Q1, Q3	4.88, 20.55	1.53, 6.53	3.78, 16.67
Min, Max	0.0, 55.9	0.0, 12.8	0.0, 55.9
n	143	28	171
Change from Baseline			
Mean (SD)	-9.93 (11.673)	-6.83 (7.015)	-9.41 (11.074)
LS Mean (SE) [1]	-9.77 (0.841)	-6.54 (0.635)	-9.18 (0.719)
95% CI [1]	-11.43, -8.11	-7.85, -5.23	-10.59, -7.76
Median	-8.14	-6.35	-7.51
Q1, Q3	-16.48, -3.64	-9.22, -2.80	-15.13, -3.26
Min, Max	-43.0, 22.7	-25.1, 4.4	-43.0, 22.7
n	139	28	167

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.1
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Performance of Daily Activities Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 13 - 16			
Mean (SD)	13.89 (12.107)	4.16 (4.044)	12.29 (11.748)
Median	10.61	3.77	7.68
Q1, Q3	4.44, 20.31	0.88, 5.33	3.55, 18.32
Min, Max	0.0, 46.9	0.0, 18.1	0.0, 46.9
n	137	27	164
Change from Baseline			
Mean (SD)	-10.53 (12.269)	-7.28 (7.360)	-9.98 (11.632)
LS Mean (SE) [1]	-9.98 (0.852)	-7.08 (0.747)	-9.42 (0.731)
95% CI [1]	-11.67, -8.30	-8.62, -5.54	-10.87, -7.98
Median	-10.20	-7.00	-9.32
Q1, Q3	-17.45, -2.40	-10.41, -2.10	-16.24, -2.25
Min, Max	-47.3, 18.9	-24.3, 4.8	-47.3, 18.9
n	133	27	160
Week 17 - 20			
Mean (SD)	13.74 (12.265)	3.98 (2.928)	12.06 (11.811)
Median	10.33	3.17	8.35
Q1, Q3	3.57, 21.31	1.99, 5.53	2.94, 18.16
Min, Max	0.0, 56.8	0.0, 10.7	0.0, 56.8
n	135	28	163
Change from Baseline			
Mean (SD)	-10.71 (12.375)	-7.40 (7.544)	-10.13 (11.723)
LS Mean (SE) [1]	-10.18 (0.882)	-7.17 (0.557)	-9.62 (0.753)
95% CI [1]	-11.93, -8.44	-8.32, -6.03	-11.11, -8.13
Median	-9.97	-6.61	-9.11
Q1, Q3	-17.31, -2.72	-9.94, -1.89	-16.81, -2.59
Min, Max	-54.9, 25.9	-24.5, 7.7	-54.9, 25.9
n	132	28	160

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.1
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Performance of Daily Activities Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 21 - 24			
Mean (SD)	12.79 (11.333)	3.18 (2.978)	11.21 (11.017)
Median	9.22	2.96	7.90
Q1, Q3	3.93, 19.89	0.92, 4.29	2.84, 16.31
Min, Max	0.0, 51.6	0.0, 11.4	0.0, 51.6
n	132	26	158
Change from Baseline			
Mean (SD)	-11.63 (11.858)	-8.03 (8.415)	-11.03 (11.410)
LS Mean (SE) [1]	-10.72 (0.834)	-7.84 (0.587)	-10.16 (0.719)
95% CI [1]	-12.37, -9.07	-9.05, -6.63	-11.58, -8.74
Median	-10.35	-7.07	-9.88
Q1, Q3	-18.22, -4.48	-10.95, -1.93	-17.45, -3.64
Min, Max	-52.2, 17.5	-24.8, 9.5	-52.2, 17.5
n	129	26	155
Week 25 - 28			
Mean (SD)	12.79 (11.743)	3.04 (3.118)	11.17 (11.385)
Median	8.83	2.18	7.29
Q1, Q3	3.57, 20.83	0.95, 3.78	2.43, 16.42
Min, Max	0.0, 50.0	0.0, 11.1	0.0, 50.0
n	130	26	156
Change from Baseline			
Mean (SD)	-11.49 (12.137)	-8.17 (7.244)	-10.93 (11.502)
LS Mean (SE) [1]	-10.89 (0.868)	-8.00 (0.586)	-10.33 (0.740)
95% CI [1]	-12.60, -9.17	-9.20, -6.79	-11.80, -8.87
Median	-10.78	-7.10	-9.88
Q1, Q3	-19.69, -3.98	-12.05, -3.63	-17.62, -3.87
Min, Max	-46.9, 17.4	-26.3, 8.7	-46.9, 17.4
n	127	26	153

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.1
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Performance of Daily Activities Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 29 - 32			
Mean (SD)	13.13 (11.960)	3.77 (4.261)	11.53 (11.573)
Median	9.39	2.04	7.90
Q1, Q3	3.30, 21.07	0.80, 5.52	2.22, 18.13
Min, Max	0.0, 52.0	0.0, 18.1	0.0, 52.0
n	131	27	158
Change from Baseline			
Mean (SD)	-11.42 (13.193)	-7.39 (8.376)	-10.72 (12.563)
LS Mean (SE) [1]	-10.72 (0.917)	-7.18 (0.848)	-10.07 (0.790)
95% CI [1]	-12.53, -8.91	-8.93, -5.43	-11.63, -8.51
Median	-10.79	-6.63	-10.07
Q1, Q3	-18.47, -3.75	-10.68, -2.01	-18.08, -3.50
Min, Max	-54.9, 23.4	-27.2, 9.8	-54.9, 23.4
n	129	27	156
Week 33 - 36			
Mean (SD)	13.15 (12.738)	3.04 (2.884)	11.44 (12.267)
Median	9.34	2.40	7.39
Q1, Q3	3.40, 18.65	0.41, 4.08	2.45, 16.94
Min, Max	0.0, 63.4	0.0, 10.9	0.0, 63.4
n	128	26	154
Change from Baseline			
Mean (SD)	-10.87 (13.409)	-8.17 (7.957)	-10.41 (12.663)
LS Mean (SE) [1]	-10.35 (0.962)	-7.97 (0.572)	-9.88 (0.823)
95% CI [1]	-12.25, -8.45	-9.15, -6.79	-11.50, -8.25
Median	-10.39	-7.74	-9.85
Q1, Q3	-19.78, -2.78	-10.41, -2.70	-17.84, -2.74
Min, Max	-54.9, 28.8	-26.4, 9.0	-54.9, 28.8
n	126	26	152

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.1
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Performance of Daily Activities Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 37 - 40			
Mean (SD)	13.13 (12.702)	3.00 (4.092)	11.35 (12.274)
Median	9.15	0.95	7.08
Q1, Q3	3.47, 20.12	0.14, 3.85	2.50, 15.54
Min, Max	0.0, 58.6	0.0, 15.8	0.0, 58.6
n	127	27	154
Change from Baseline			
Mean (SD)	-10.08 (12.995)	-8.17 (9.301)	-9.74 (12.410)
LS Mean (SE) [1]	-9.95 (0.979)	-7.93 (0.794)	-9.56 (0.847)
95% CI [1]	-11.88, -8.01	-9.57, -6.29	-11.23, -7.89
Median	-9.82	-7.31	-9.14
Q1, Q3	-17.50, -3.41	-12.74, -2.51	-16.72, -3.18
Min, Max	-46.1, 34.2	-27.8, 13.9	-46.1, 34.2
n	124	27	151
Week 41 - 44			
Mean (SD)	12.84 (11.480)	4.20 (6.278)	11.37 (11.240)
Median	9.37	2.30	7.76
Q1, Q3	3.89, 19.18	0.24, 5.81	2.74, 17.55
Min, Max	0.0, 52.2	0.0, 29.9	0.0, 52.2
n	127	26	153
Change from Baseline			
Mean (SD)	-11.01 (12.092)	-7.02 (10.675)	-10.33 (11.923)
LS Mean (SE) [1]	-10.58 (0.855)	-6.51 (1.238)	-9.87 (0.761)
95% CI [1]	-12.27, -8.89	-9.07, -3.96	-11.38, -8.37
Median	-9.58	-6.56	-9.38
Q1, Q3	-17.45, -3.55	-11.74, -3.20	-17.03, -3.36
Min, Max	-46.4, 25.0	-24.8, 28.1	-46.4, 28.1
n	125	26	151

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.1
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Performance of Daily Activities Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 45 - 48			
Mean (SD)	13.24 (12.472)	3.35 (4.933)	11.51 (12.104)
Median	9.29	1.43	7.77
Q1, Q3	3.20, 20.92	0.00, 4.24	2.24, 16.88
Min, Max	0.0, 56.6	0.0, 21.5	0.0, 56.6
n	123	26	149
Change from Baseline			
Mean (SD)	-9.84 (12.623)	-7.13 (8.803)	-9.36 (12.055)
LS Mean (SE) [1]	-9.83 (0.946)	-7.82 (1.000)	-9.40 (0.824)
95% CI [1]	-11.70, -7.96	-9.89, -5.75	-11.03, -7.78
Median	-9.38	-7.84	-8.78
Q1, Q3	-17.32, -2.63	-11.43, -2.59	-15.83, -2.59
Min, Max	-47.1, 24.9	-24.8, 19.6	-47.1, 24.9
n	121	26	147
Week 49 - 52			
Mean (SD)	12.96 (11.892)	4.21 (5.399)	11.41 (11.509)
Median	9.39	3.01	7.50
Q1, Q3	3.81, 21.03	0.86, 4.91	2.69, 17.83
Min, Max	0.0, 52.1	0.0, 25.3	0.0, 52.1
n	121	26	147
Change from Baseline			
Mean (SD)	-9.95 (12.425)	-6.28 (8.884)	-9.30 (11.925)
LS Mean (SE) [1]	-9.94 (0.903)	-6.83 (1.081)	-9.35 (0.791)
95% CI [1]	-11.72, -8.15	-9.06, -4.60	-10.92, -7.79
Median	-8.50	-6.05	-8.18
Q1, Q3	-17.55, -3.77	-10.41, -2.08	-16.57, -3.55
Min, Max	-49.8, 24.8	-22.7, 23.4	-49.8, 24.8
n	119	26	145

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.2
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Physical Impairment Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Baseline			
Mean (SD)	24.10 (13.003)	10.81 (6.829)	21.89 (13.151)
Median	22.88	9.11	19.49
Q1, Q3	15.19, 32.38	4.82, 15.21	11.07, 29.64
Min, Max	0.4, 66.8	2.7, 27.9	0.4, 66.8
n	145	29	174
Week 1 - 4			
Mean (SD)	13.71 (11.246)	5.42 (5.213)	12.34 (10.926)
Median	10.18	4.00	8.52
Q1, Q3	5.36, 21.00	1.92, 7.60	3.96, 18.33
Min, Max	0.4, 59.5	0.0, 20.4	0.0, 59.5
n	147	29	176
Change from Baseline			
Mean (SD)	-10.42 (11.901)	-5.40 (7.239)	-9.58 (11.394)
LS Mean (SE) [1]	-10.16 (0.802)	-5.45 (0.940)	-9.35 (0.689)
95% CI [1]	-11.75, -8.58	-7.37, -3.52	-10.71, -7.99
Median	-8.93	-5.21	-8.20
Q1, Q3	-17.82, -3.43	-9.11, -2.68	-16.81, -3.26
Min, Max	-48.0, 27.3	-17.7, 15.7	-48.0, 27.3
n	144	29	173

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.2
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Physical Impairment Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 5 - 8			
Mean (SD)	13.58 (11.118)	5.07 (5.310)	12.24 (10.864)
Median	9.80	3.39	8.66
Q1, Q3	5.00, 18.89	0.93, 7.83	3.82, 17.56
Min, Max	0.2, 55.4	0.0, 22.7	0.0, 55.4
n	145	27	172
Change from Baseline			
Mean (SD)	-10.27 (11.640)	-6.11 (6.094)	-9.60 (11.032)
LS Mean (SE) [1]	-10.03 (0.791)	-5.70 (0.890)	-9.26 (0.679)
95% CI [1]	-11.60, -8.47	-7.53, -3.86	-10.60, -7.92
Median	-8.68	-5.57	-8.38
Q1, Q3	-17.16, -2.13	-9.29, -3.26	-15.80, -3.01
Min, Max	-44.4, 14.6	-23.2, 8.6	-44.4, 14.6
n	141	27	168
Week 9 - 12			
Mean (SD)	13.89 (11.833)	4.94 (4.381)	12.43 (11.448)
Median	10.56	3.75	9.23
Q1, Q3	5.23, 17.37	2.50, 7.84	3.93, 16.25
Min, Max	0.0, 58.9	0.0, 21.3	0.0, 58.9
n	143	28	171
Change from Baseline			
Mean (SD)	-9.83 (11.661)	-6.14 (5.970)	-9.21 (10.989)
LS Mean (SE) [1]	-9.70 (0.820)	-5.87 (0.740)	-8.99 (0.699)
95% CI [1]	-11.32, -8.08	-7.40, -4.35	-10.37, -7.61
Median	-8.93	-5.54	-7.96
Q1, Q3	-15.98, -3.10	-8.35, -2.34	-14.95, -3.07
Min, Max	-43.3, 26.8	-22.5, 4.6	-43.3, 26.8
n	139	28	167

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.2
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Physical Impairment Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 13 - 16			
Mean (SD)	13.61 (11.277)	4.38 (4.277)	12.09 (10.991)
Median	10.80	3.46	9.64
Q1, Q3	4.82, 18.57	0.83, 5.80	3.54, 17.27
Min, Max	0.0, 49.8	0.0, 17.3	0.0, 49.8
n	137	27	164
Change from Baseline			
Mean (SD)	-10.39 (11.938)	-6.80 (6.163)	-9.78 (11.240)
LS Mean (SE) [1]	-10.00 (0.790)	-6.60 (0.739)	-9.36 (0.677)
95% CI [1]	-11.57, -8.44	-8.12, -5.08	-10.69, -8.02
Median	-9.66	-6.07	-8.61
Q1, Q3	-18.06, -3.05	-10.54, -2.14	-16.67, -2.23
Min, Max	-45.5, 16.8	-21.8, 2.0	-45.5, 16.8
n	133	27	160
Week 17 - 20			
Mean (SD)	13.59 (11.419)	4.28 (2.966)	11.99 (11.034)
Median	10.40	3.56	8.21
Q1, Q3	5.40, 20.56	1.96, 6.24	3.40, 16.07
Min, Max	0.0, 55.5	0.0, 10.8	0.0, 55.5
n	135	28	163
Change from Baseline			
Mean (SD)	-10.47 (12.452)	-6.80 (6.739)	-9.83 (11.723)
LS Mean (SE) [1]	-10.02 (0.840)	-6.58 (0.557)	-9.39 (0.716)
95% CI [1]	-11.68, -8.36	-7.72, -5.43	-10.80, -7.98
Median	-9.36	-4.98	-8.63
Q1, Q3	-17.95, -3.00	-10.18, -2.63	-16.28, -2.90
Min, Max	-52.7, 31.2	-22.7, 4.7	-52.7, 31.2
n	132	28	160

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.2
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Physical Impairment Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 21 - 24			
Mean (SD)	12.96 (10.971)	3.29 (2.981)	11.37 (10.715)
Median	9.53	2.73	8.09
Q1, Q3	5.21, 18.72	1.04, 4.47	3.21, 15.00
Min, Max	0.0, 58.0	0.0, 11.7	0.0, 58.0
n	132	26	158
Change from Baseline			
Mean (SD)	-11.13 (11.747)	-7.66 (7.890)	-10.55 (11.247)
LS Mean (SE) [1]	-10.35 (0.809)	-7.50 (0.578)	-9.79 (0.702)
95% CI [1]	-11.95, -8.76	-8.69, -6.31	-11.18, -8.41
Median	-10.18	-6.14	-9.46
Q1, Q3	-18.86, -3.87	-12.43, -2.71	-17.71, -3.83
Min, Max	-50.1, 25.9	-26.6, 8.3	-50.1, 25.9
n	129	26	155
Week 25 - 28			
Mean (SD)	12.96 (10.944)	3.19 (3.108)	11.33 (10.705)
Median	9.91	2.16	8.23
Q1, Q3	4.60, 19.12	0.71, 4.82	2.84, 15.51
Min, Max	0.0, 51.8	0.0, 10.9	0.0, 51.8
n	130	26	156
Change from Baseline			
Mean (SD)	-11.07 (11.656)	-7.76 (6.612)	-10.51 (11.017)
LS Mean (SE) [1]	-10.54 (0.803)	-7.51 (0.586)	-9.99 (0.689)
95% CI [1]	-12.13, -8.96	-8.71, -6.30	-11.35, -8.63
Median	-9.63	-7.18	-9.03
Q1, Q3	-19.46, -5.40	-10.71, -4.63	-18.07, -5.00
Min, Max	-42.7, 19.6	-25.2, 6.2	-42.7, 19.6
n	127	26	153

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.2
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Physical Impairment Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 29 - 32			
Mean (SD)	13.09 (11.223)	3.91 (4.383)	11.52 (10.932)
Median	10.18	1.67	8.93
Q1, Q3	4.11, 19.04	0.80, 6.07	3.04, 16.15
Min, Max	0.0, 50.0	0.0, 17.7	0.0, 50.0
n	131	27	158
Change from Baseline			
Mean (SD)	-11.07 (12.956)	-6.94 (7.860)	-10.36 (12.306)
LS Mean (SE) [1]	-10.55 (0.872)	-6.71 (0.871)	-9.85 (0.755)
95% CI [1]	-12.27, -8.82	-8.50, -4.91	-11.34, -8.36
Median	-9.70	-5.00	-8.67
Q1, Q3	-20.40, -3.39	-10.71, -2.14	-19.55, -2.75
Min, Max	-53.3, 23.2	-24.8, 6.6	-53.3, 23.2
n	129	27	156
Week 33 - 36			
Mean (SD)	13.12 (11.785)	3.18 (2.973)	11.44 (11.432)
Median	9.09	2.72	7.40
Q1, Q3	4.00, 19.00	0.93, 4.05	3.33, 15.71
Min, Max	0.0, 51.6	0.0, 11.2	0.0, 51.6
n	128	26	154
Change from Baseline			
Mean (SD)	-10.63 (12.814)	-7.77 (7.445)	-10.14 (12.094)
LS Mean (SE) [1]	-10.29 (0.885)	-7.63 (0.581)	-9.76 (0.762)
95% CI [1]	-12.04, -8.54	-8.83, -6.44	-11.26, -8.26
Median	-10.41	-7.00	-9.77
Q1, Q3	-19.37, -1.93	-10.71, -3.07	-18.02, -2.38
Min, Max	-53.3, 25.4	-27.9, 7.8	-53.3, 25.4
n	126	26	152

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.2
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Physical Impairment Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 37 - 40			
Mean (SD)	13.10 (11.583)	2.95 (3.684)	11.32 (11.304)
Median	9.46	0.95	7.55
Q1, Q3	4.42, 20.00	0.19, 5.38	3.33, 15.00
Min, Max	0.0, 57.9	0.0, 12.8	0.0, 57.9
n	127	27	154
Change from Baseline			
Mean (SD)	-9.88 (12.797)	-7.89 (8.336)	-9.53 (12.121)
LS Mean (SE) [1]	-9.84 (0.902)	-7.77 (0.712)	-9.44 (0.784)
95% CI [1]	-11.63, -8.06	-9.24, -6.31	-10.98, -7.89
Median	-9.00	-6.25	-8.39
Q1, Q3	-18.08, -3.04	-11.07, -3.08	-15.71, -3.08
Min, Max	-44.5, 32.1	-27.5, 9.4	-44.5, 32.1
n	124	27	151
Week 41 - 44			
Mean (SD)	12.91 (10.580)	4.35 (6.459)	11.46 (10.492)
Median	10.56	2.26	8.39
Q1, Q3	4.69, 18.64	0.42, 5.36	3.33, 15.93
Min, Max	0.0, 53.6	0.0, 29.6	0.0, 53.6
n	127	26	153
Change from Baseline			
Mean (SD)	-10.55 (12.039)	-6.60 (10.062)	-9.87 (11.787)
LS Mean (SE) [1]	-10.23 (0.810)	-6.20 (1.264)	-9.51 (0.727)
95% CI [1]	-11.83, -8.62	-8.81, -3.60	-10.94, -8.07
Median	-9.27	-7.05	-8.52
Q1, Q3	-18.48, -3.10	-11.41, -3.57	-17.47, -3.10
Min, Max	-41.0, 22.5	-26.7, 26.2	-41.0, 26.2
n	125	26	151

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-7.2
AIM-D (Activity Impairment in Migraine - Diary): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline in Monthly Physical Impairment Domain Score
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 45 - 48			
Mean (SD)	13.31 (11.537)	3.54 (5.180)	11.60 (11.317)
Median	9.64	1.43	8.65
Q1, Q3	4.82, 17.60	0.00, 4.29	3.21, 16.25
Min, Max	0.0, 56.4	0.0, 21.6	0.0, 56.4
n	123	26	149
Change from Baseline			
Mean (SD)	-9.43 (12.828)	-6.71 (8.289)	-8.95 (12.170)
LS Mean (SE) [1]	-9.44 (0.912)	-7.56 (1.057)	-9.00 (0.799)
95% CI [1]	-11.24, -7.63	-9.74, -5.38	-10.57, -7.42
Median	-8.60	-6.50	-8.24
Q1, Q3	-17.99, -2.14	-10.54, -2.13	-16.13, -2.13
Min, Max	-44.6, 30.1	-26.4, 18.2	-44.6, 30.1
n	121	26	147
Week 49 - 52			
Mean (SD)	13.10 (11.461)	4.28 (5.485)	11.54 (11.159)
Median	9.78	2.59	7.80
Q1, Q3	4.81, 18.33	0.54, 5.38	3.39, 16.52
Min, Max	0.0, 60.4	0.0, 25.0	0.0, 60.4
n	121	26	147
Change from Baseline			
Mean (SD)	-9.35 (12.874)	-5.98 (8.333)	-8.74 (12.230)
LS Mean (SE) [1]	-9.43 (0.913)	-6.68 (1.102)	-8.87 (0.801)
95% CI [1]	-11.24, -7.63	-8.95, -4.41	-10.45, -7.29
Median	-8.44	-5.18	-8.08
Q1, Q3	-18.75, -1.15	-10.54, -2.95	-17.73, -1.75
Min, Max	-48.5, 28.2	-25.7, 21.6	-48.5, 28.2
n	119	26	145

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-10.1
HIT-6 (Headache Impact Test): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Baseline			
Mean (SD)	62.72 (4.816)	60.63 (4.131)	62.37 (4.763)
Median	62.00	60.00	62.00
Q1, Q3	60.00, 66.00	58.00, 64.00	60.00, 65.00
Min, Max	48.0, 78.0	52.0, 71.0	48.0, 78.0
n	150	30	180
Week 4			
Mean (SD)	55.49 (7.336)	52.76 (7.767)	55.05 (7.455)
Median	56.00	55.00	56.00
Q1, Q3	50.00, 61.00	48.00, 58.00	50.00, 60.00
Min, Max	36.0, 74.0	36.0, 64.0	36.0, 74.0
n	148	29	177
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.24 (7.098)	-7.86 (7.985)	-7.34 (7.231)
LS Mean (SE) [1]	-7.15 (0.557)	-7.58 (1.427)	-7.21 (0.520)
95% CI [1]	-8.25, -6.05	-10.50, -4.65	-8.23, -6.18
Median	-7.00	-7.00	-7.00
Q1, Q3	-12.00, -2.00	-12.00, -2.00	-12.00, -2.00
Min, Max	-27.0, 9.0	-25.0, 4.0	-27.0, 9.0
n	148	29	177

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-10.1
HIT-6 (Headache Impact Test): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 8			
Mean (SD)	54.86 (7.342)	53.77 (9.383)	54.67 (7.707)
Median	55.00	56.00	55.00
Q1, Q3	49.00, 60.00	46.00, 60.00	48.00, 60.00
Min, Max	36.0, 70.0	36.0, 73.0	36.0, 73.0
n	147	30	177
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.79 (6.884)	-6.87 (9.295)	-7.63 (7.326)
LS Mean (SE) [1]	-7.68 (0.549)	-6.81 (1.693)	-7.52 (0.533)
95% CI [1]	-8.76, -6.59	-10.28, -3.34	-8.58, -6.47
Median	-8.00	-6.00	-7.00
Q1, Q3	-12.00, -2.00	-12.00, 0.00	-12.00, -2.00
Min, Max	-27.0, 7.0	-27.0, 13.0	-27.0, 13.0
n	147	30	177
Week 12			
Mean (SD)	55.32 (6.993)	52.90 (8.126)	54.92 (7.224)
Median	56.00	54.00	55.00
Q1, Q3	50.00, 60.00	49.00, 58.00	50.00, 60.00
Min, Max	36.0, 72.0	36.0, 68.0	36.0, 72.0
n	146	29	175
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.27 (6.671)	-7.72 (7.299)	-7.35 (6.759)
LS Mean (SE) [1]	-7.15 (0.528)	-7.51 (1.375)	-7.19 (0.495)
95% CI [1]	-8.19, -6.10	-10.33, -4.69	-8.17, -6.21
Median	-7.00	-8.00	-7.00
Q1, Q3	-12.00, -3.00	-10.00, -2.00	-12.00, -3.00
Min, Max	-26.0, 13.0	-25.0, 4.0	-26.0, 13.0
n	146	29	175

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-10.1
HIT-6 (Headache Impact Test): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 16			
Mean (SD)	55.01 (7.658)	53.14 (7.610)	54.70 (7.661)
Median	56.00	55.00	55.00
Q1, Q3	50.00, 61.00	52.00, 57.00	50.00, 60.00
Min, Max	36.0, 78.0	36.0, 64.0	36.0, 78.0
n	142	29	171
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.61 (7.287)	-7.48 (6.717)	-7.58 (7.175)
LS Mean (SE) [1]	-7.50 (0.585)	-7.28 (1.265)	-7.44 (0.530)
95% CI [1]	-8.65, -6.34	-9.88, -4.69	-8.49, -6.40
Median	-7.00	-6.00	-7.00
Q1, Q3	-12.00, -2.00	-9.00, -2.00	-12.00, -2.00
Min, Max	-36.0, 8.0	-23.0, 0.0	-36.0, 8.0
n	142	29	171
Week 20			
Mean (SD)	55.24 (7.092)	53.41 (7.224)	54.92 (7.127)
Median	56.00	54.00	56.00
Q1, Q3	50.00, 61.00	48.00, 59.00	48.00, 60.00
Min, Max	38.0, 70.0	36.0, 66.0	36.0, 70.0
n	139	29	168
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.42 (6.859)	-7.21 (7.297)	-7.39 (6.914)
LS Mean (SE) [1]	-7.16 (0.550)	-7.00 (1.316)	-7.12 (0.507)
95% CI [1]	-8.25, -6.07	-9.70, -4.30	-8.12, -6.12
Median	-8.00	-5.00	-7.50
Q1, Q3	-12.00, -2.00	-12.00, -1.00	-12.00, -2.00
Min, Max	-32.0, 10.0	-23.0, 3.0	-32.0, 10.0
n	139	29	168

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-10.1
HIT-6 (Headache Impact Test): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 24			
Mean (SD)	55.10 (7.732)	52.28 (8.088)	54.61 (7.844)
Median	56.50	52.00	56.00
Q1, Q3	48.00, 61.00	46.00, 60.00	48.00, 61.00
Min, Max	36.0, 71.0	36.0, 64.0	36.0, 71.0
n	138	29	167
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.51 (7.459)	-8.34 (7.622)	-7.65 (7.471)
LS Mean (SE) [1]	-7.23 (0.608)	-8.20 (1.424)	-7.38 (0.560)
95% CI [1]	-8.43, -6.03	-11.12, -5.28	-8.48, -6.27
Median	-7.00	-6.00	-7.00
Q1, Q3	-12.00, -2.00	-12.00, -3.00	-12.00, -2.00
Min, Max	-31.0, 10.0	-27.0, 2.0	-31.0, 10.0
n	138	29	167
Week 28			
Mean (SD)	54.62 (7.828)	50.75 (8.387)	53.96 (8.033)
Median	56.00	52.00	54.50
Q1, Q3	48.00, 60.00	45.00, 57.50	48.00, 60.00
Min, Max	36.0, 76.0	36.0, 65.0	36.0, 76.0
n	136	28	164
Change from Baseline			
Mean (SD)	-8.04 (7.391)	-9.64 (7.109)	-8.31 (7.347)
LS Mean (SE) [1]	-7.64 (0.613)	-9.24 (1.380)	-7.92 (0.564)
95% CI [1]	-8.85, -6.43	-12.07, -6.40	-9.03, -6.81
Median	-8.00	-9.00	-8.00
Q1, Q3	-14.00, -3.00	-13.50, -4.00	-14.00, -3.00
Min, Max	-29.0, 10.0	-24.0, 1.0	-29.0, 10.0
n	136	28	164

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-10.1
HIT-6 (Headache Impact Test): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 32			
Mean (SD)	55.14 (7.604)	49.86 (9.439)	54.23 (8.168)
Median	56.00	51.00	55.50
Q1, Q3	50.00, 60.00	42.00, 59.00	48.00, 60.00
Min, Max	38.0, 78.0	36.0, 67.0	36.0, 78.0
n	134	28	162
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.48 (7.258)	-10.54 (9.682)	-8.01 (7.783)
LS Mean (SE) [1]	-7.07 (0.596)	-10.20 (1.797)	-7.57 (0.591)
95% CI [1]	-8.25, -5.89	-13.89, -6.51	-8.74, -6.41
Median	-7.00	-10.50	-7.50
Q1, Q3	-12.00, -2.00	-19.50, -3.00	-13.00, -2.00
Min, Max	-27.0, 10.0	-27.0, 7.0	-27.0, 10.0
n	134	28	162
Week 36			
Mean (SD)	54.84 (7.882)	51.43 (8.938)	54.25 (8.149)
Median	56.00	52.50	56.00
Q1, Q3	50.00, 60.00	45.00, 58.00	48.00, 60.00
Min, Max	36.0, 76.0	36.0, 69.0	36.0, 76.0
n	133	28	161
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.69 (7.614)	-8.96 (9.438)	-7.91 (7.943)
LS Mean (SE) [1]	-7.30 (0.624)	-8.55 (1.708)	-7.49 (0.595)
95% CI [1]	-8.53, -6.06	-12.06, -5.05	-8.67, -6.32
Median	-7.00	-7.50	-7.00
Q1, Q3	-12.00, -2.00	-15.00, -3.00	-12.00, -2.00
Min, Max	-38.0, 11.0	-29.0, 9.0	-38.0, 11.0
n	133	28	161

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-10.1
HIT-6 (Headache Impact Test): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 40			
Mean (SD)	55.41 (7.348)	49.18 (9.076)	54.32 (8.007)
Median	56.00	50.50	54.00
Q1, Q3	50.00, 60.50	41.00, 58.00	48.50, 60.00
Min, Max	36.0, 78.0	36.0, 62.0	36.0, 78.0
n	132	28	160
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.05 (7.224)	-11.21 (9.527)	-7.78 (7.806)
LS Mean (SE) [1]	-6.73 (0.587)	-10.77 (1.729)	-7.39 (0.587)
95% CI [1]	-7.89, -5.57	-14.32, -7.23	-8.55, -6.23
Median	-6.00	-10.50	-7.00
Q1, Q3	-12.00, -2.00	-17.00, -4.00	-12.00, -2.00
Min, Max	-27.0, 10.0	-35.0, 3.0	-35.0, 10.0
n	132	28	160
Week 44			
Mean (SD)	54.71 (7.902)	49.54 (8.788)	53.79 (8.280)
Median	56.00	50.00	56.00
Q1, Q3	48.00, 60.00	42.00, 57.00	48.00, 60.00
Min, Max	36.0, 74.0	36.0, 66.0	36.0, 74.0
n	129	28	157
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.76 (7.856)	-10.86 (9.103)	-8.31 (8.148)
LS Mean (SE) [1]	-7.35 (0.645)	-10.52 (1.664)	-7.87 (0.615)
95% CI [1]	-8.62, -6.07	-13.94, -7.11	-9.09, -6.66
Median	-8.00	-12.00	-8.00
Q1, Q3	-12.00, -2.00	-17.00, -3.00	-14.00, -2.00
Min, Max	-36.0, 10.0	-29.0, 5.0	-36.0, 10.0
n	129	28	157

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-10.1
HIT-6 (Headache Impact Test): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 48			
Mean (SD)	55.80 (6.816)	48.82 (7.827)	54.56 (7.473)
Median	56.00	48.50	56.00
Q1, Q3	50.00, 60.00	43.00, 54.00	48.00, 60.00
Min, Max	38.0, 74.0	36.0, 60.0	36.0, 74.0
n	130	28	158
Change from Baseline			
Mean (SD)	-6.68 (6.847)	-11.57 (8.126)	-7.54 (7.307)
LS Mean (SE) [1]	-6.34 (0.549)	-11.41 (1.482)	-7.18 (0.550)
95% CI [1]	-7.42, -5.25	-14.45, -8.37	-8.26, -6.09
Median	-6.00	-12.00	-7.00
Q1, Q3	-11.00, -2.00	-17.00, -4.50	-12.00, -3.00
Min, Max	-34.0, 10.0	-29.0, 3.0	-34.0, 10.0
n	130	28	158
Week 52			
Mean (SD)	55.18 (7.379)	49.46 (9.114)	54.16 (7.989)
Median	56.00	49.00	56.00
Q1, Q3	50.00, 60.00	42.00, 57.50	48.00, 60.00
Min, Max	36.0, 72.0	36.0, 68.0	36.0, 72.0
n	130	28	158
Change from Baseline			
Mean (SD)	-7.30 (7.133)	-10.93 (8.865)	-7.94 (7.566)
LS Mean (SE) [1]	-6.91 (0.585)	-10.56 (1.676)	-7.51 (0.578)
95% CI [1]	-8.07, -5.75	-14.00, -7.12	-8.65, -6.37
Median	-6.00	-11.00	-7.00
Q1, Q3	-11.00, -2.00	-17.00, -3.50	-13.00, -2.00
Min, Max	-31.0, 5.0	-29.0, 4.0	-31.0, 5.0
n	130	28	158

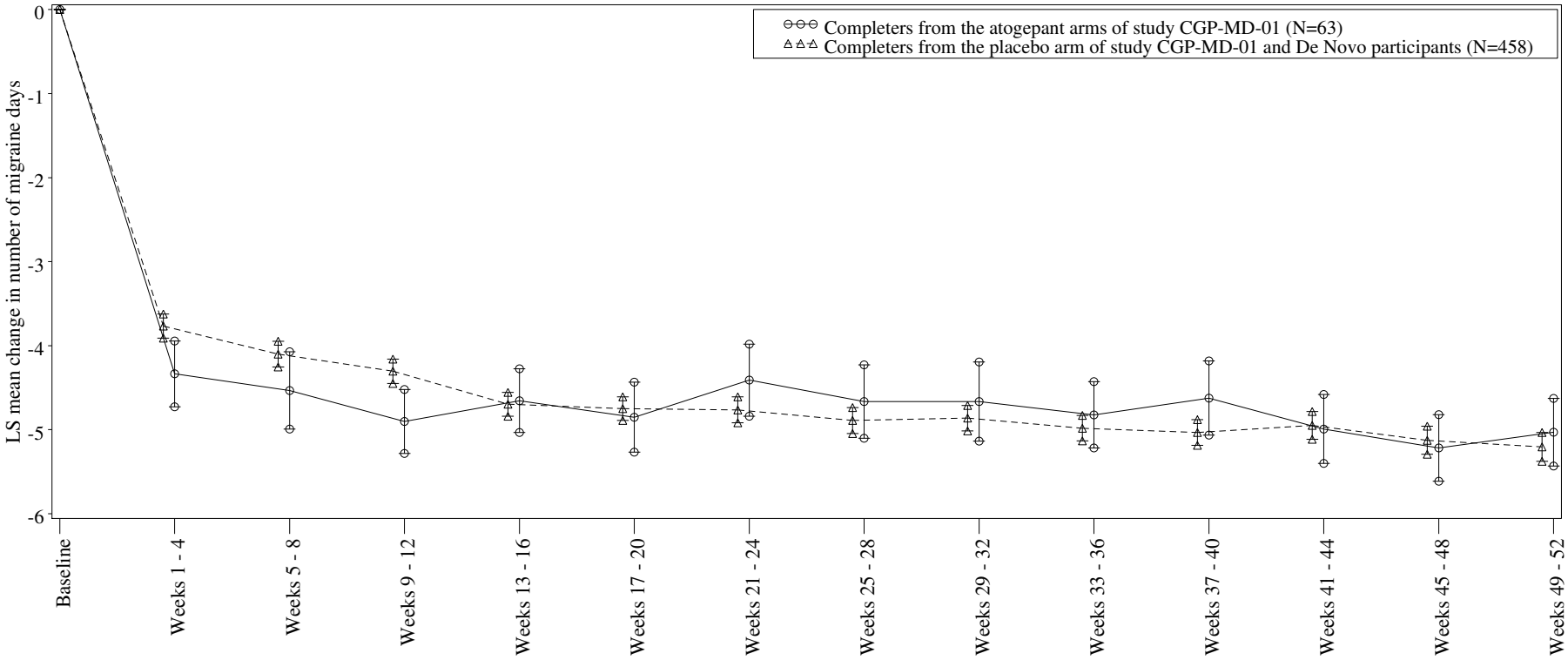
[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Table 14.2-10.1
HIT-6 (Headache Impact Test): Summary of Baseline, Post-baseline and Change from Baseline
Modified Intent-to-Treat Population

Visit Statistics	3101-303-002 CM Completers (N=150)	De Novo EM Participants (N=30)	Total (N=180)
Week 56 (Safety Follow-up)			
Mean (SD)	60.21 (6.192)	60.20 (5.635)	60.21 (6.087)
Median	60.00	61.00	60.00
Q1, Q3	57.00, 65.00	58.00, 64.00	57.00, 65.00
Min, Max	42.0, 76.0	42.0, 70.0	42.0, 76.0
n	149	30	179
Change from Baseline			
Mean (SD)	-2.56 (5.841)	-0.43 (5.618)	-2.20 (5.843)
LS Mean (SE) [1]	-2.50 (0.452)	-0.37 (0.973)	-2.13 (0.409)
95% CI [1]	-3.39, -1.60	-2.37, 1.62	-2.94, -1.32
Median	-2.00	-1.50	-2.00
Q1, Q3	-6.00, 1.00	-4.00, 5.00	-5.00, 1.00
Min, Max	-19.0, 11.0	-17.0, 10.0	-19.0, 11.0
n	149	30	179

[1] LS Mean, SE and 95% CI derived from an MMRM with visit as a categorical fixed effect, baseline score, and a baseline-by-visit interaction as covariates.
For 3103-303-002 Completers, baseline is the baseline value in the lead-in study (3101-303-002).

Figure 14.2-1.2
Least Square Mean (+/- SE) of Change from Baseline in Number of Monthly Migraine Days (MMRM) during the Treatment Period by Patient Source
Modified Intent-to-Treat Population



MMRM = Mixed-effects model for repeated measures, SE = Standard error.
The model includes visit as a fixed effect, the baseline value as a covariate, and baseline by visit as an interaction term, with an unstructured covariance matrix.

Program: [redacted]

FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 10:28:17

Figure 14.2-4.2.1
Cumulative Distribution Function of Percent Reduction from Baseline in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population

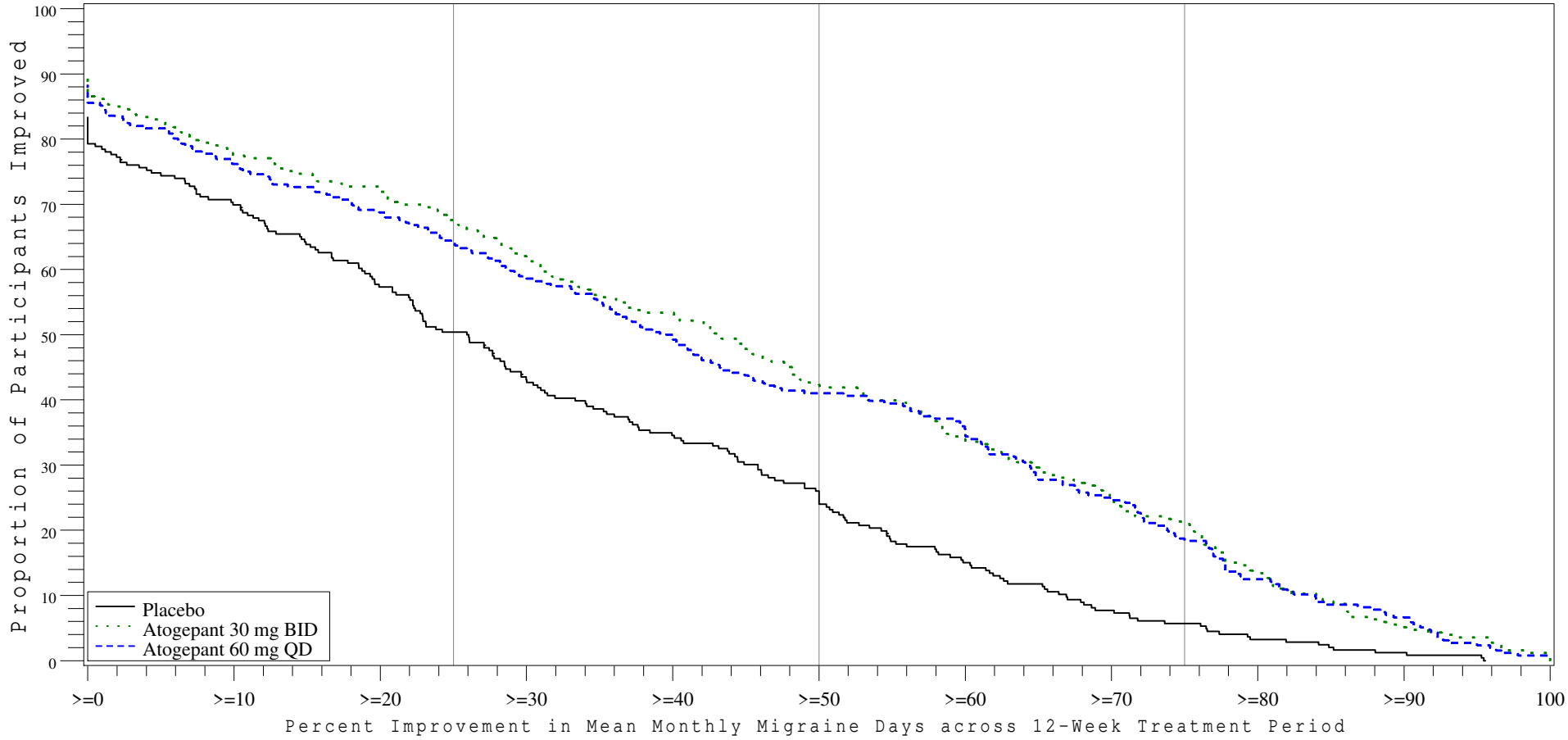


Figure 14.2-4.1.A.1
Reduction of at least 25% in Migraine Days by 4-Week Interval
Modified Intent-to-Treat Population

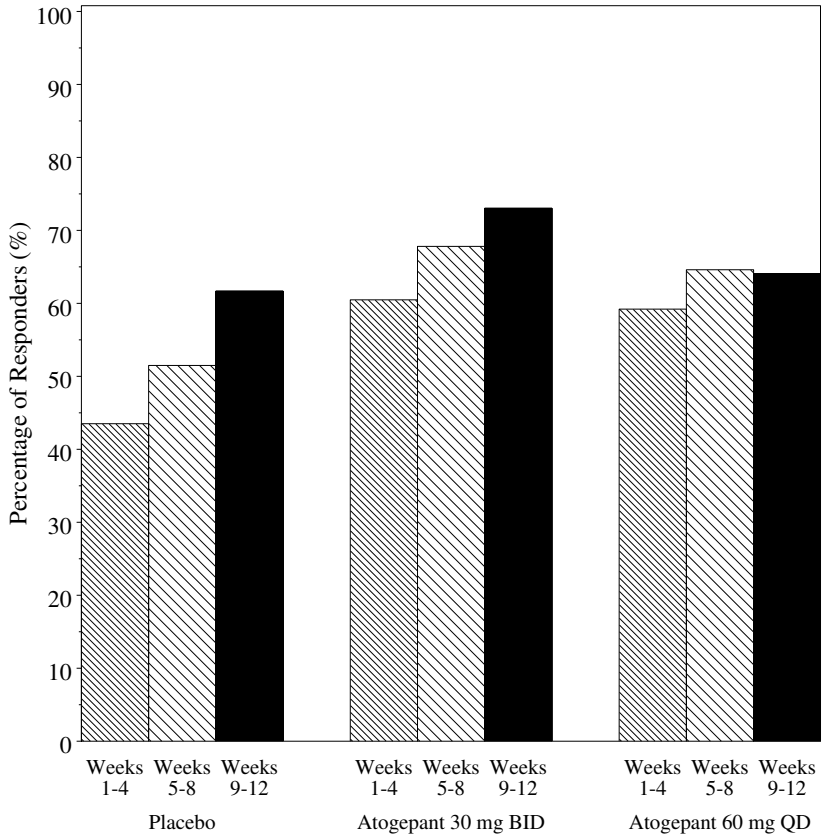


Figure 14.2-4.1.C.1
Reduction of at least 50% in Migraine Days by 4-Week Interval
Modified Intent-to-Treat Population

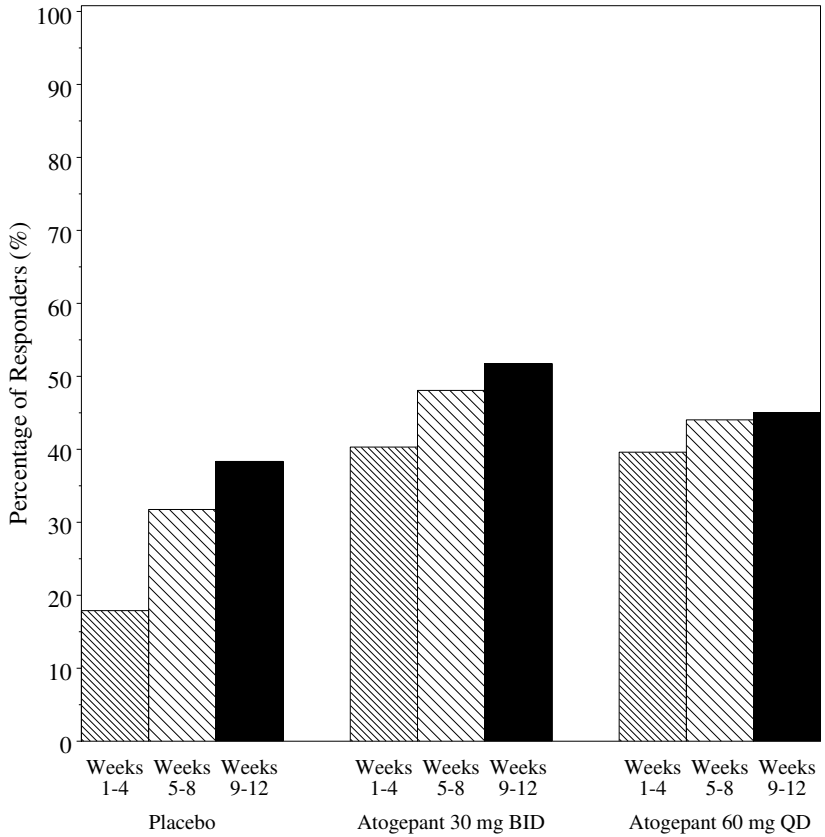


Figure 14.2-4.1.D.1
Reduction of at least 75% in Migraine Days by 4-Week Interval
Modified Intent-to-Treat Population

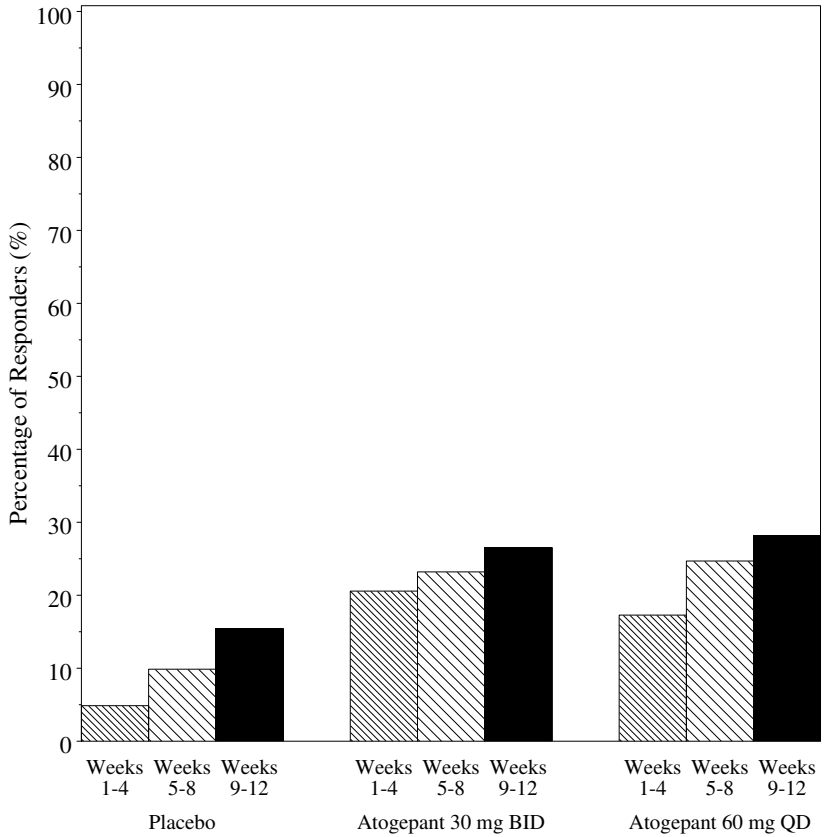


Figure 14.2-4.1.E.1
Reduction of 100% in Migraine Days by 4-Week Interval
Modified Intent-to-Treat Population

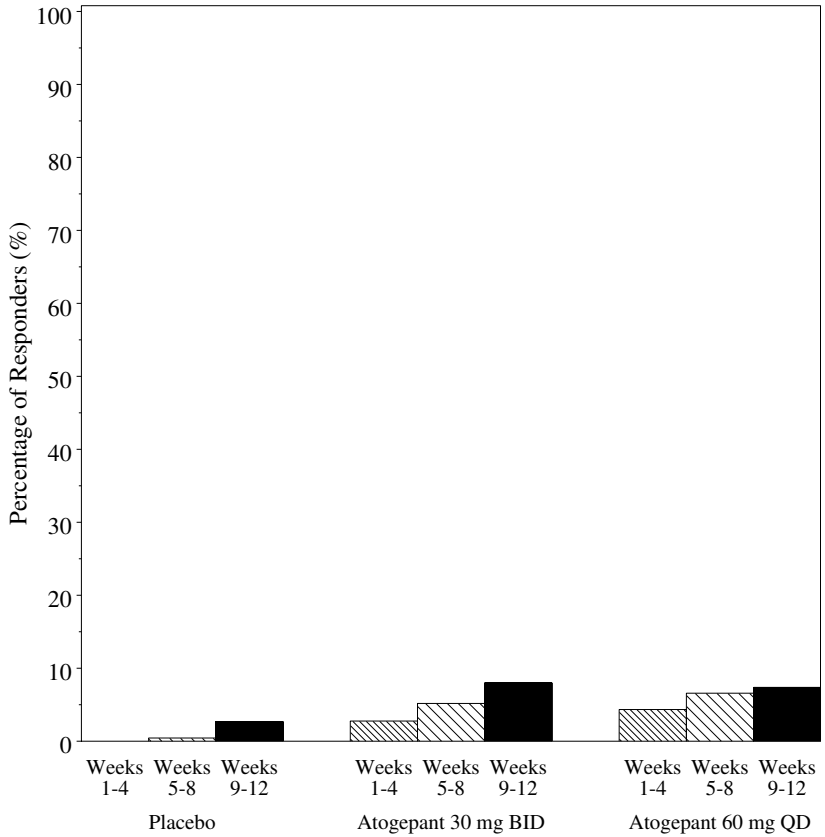
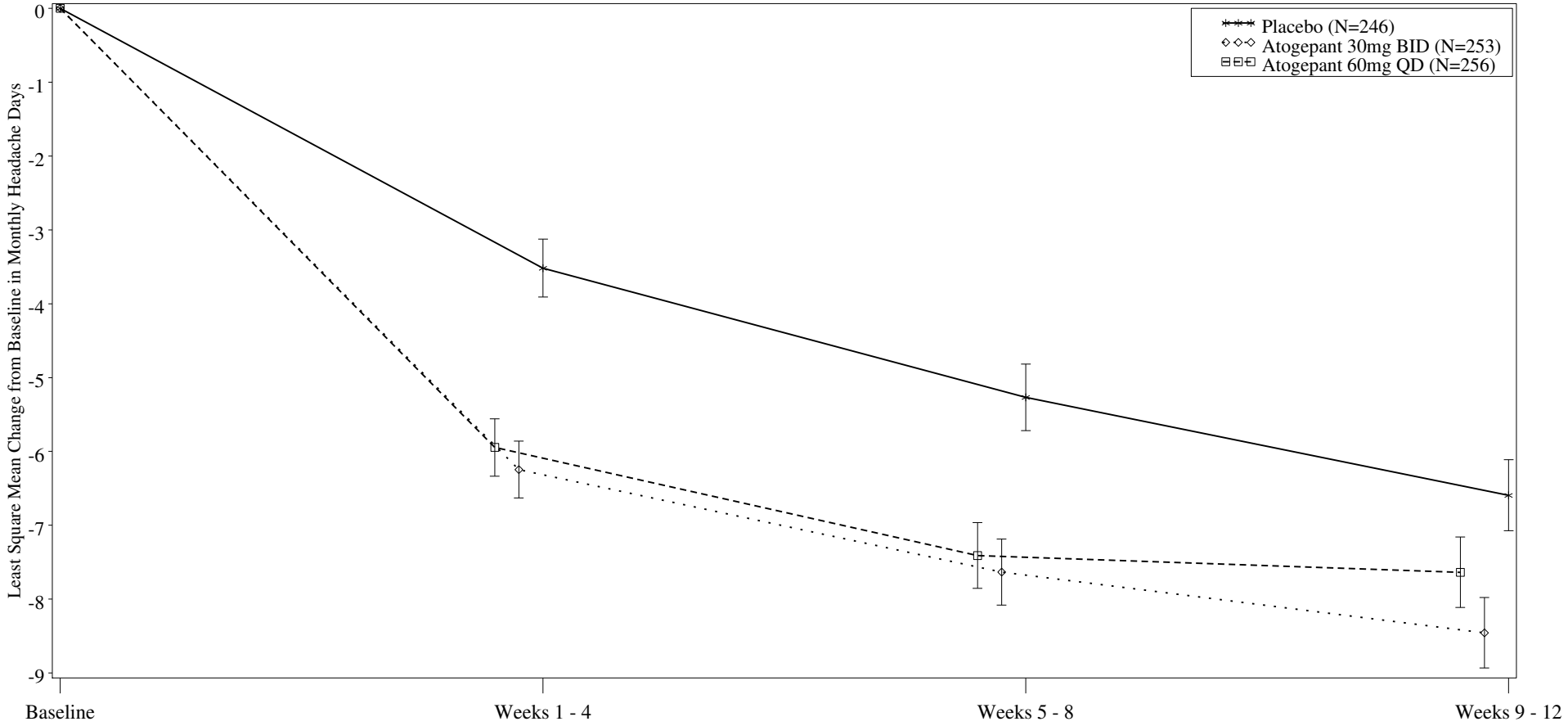
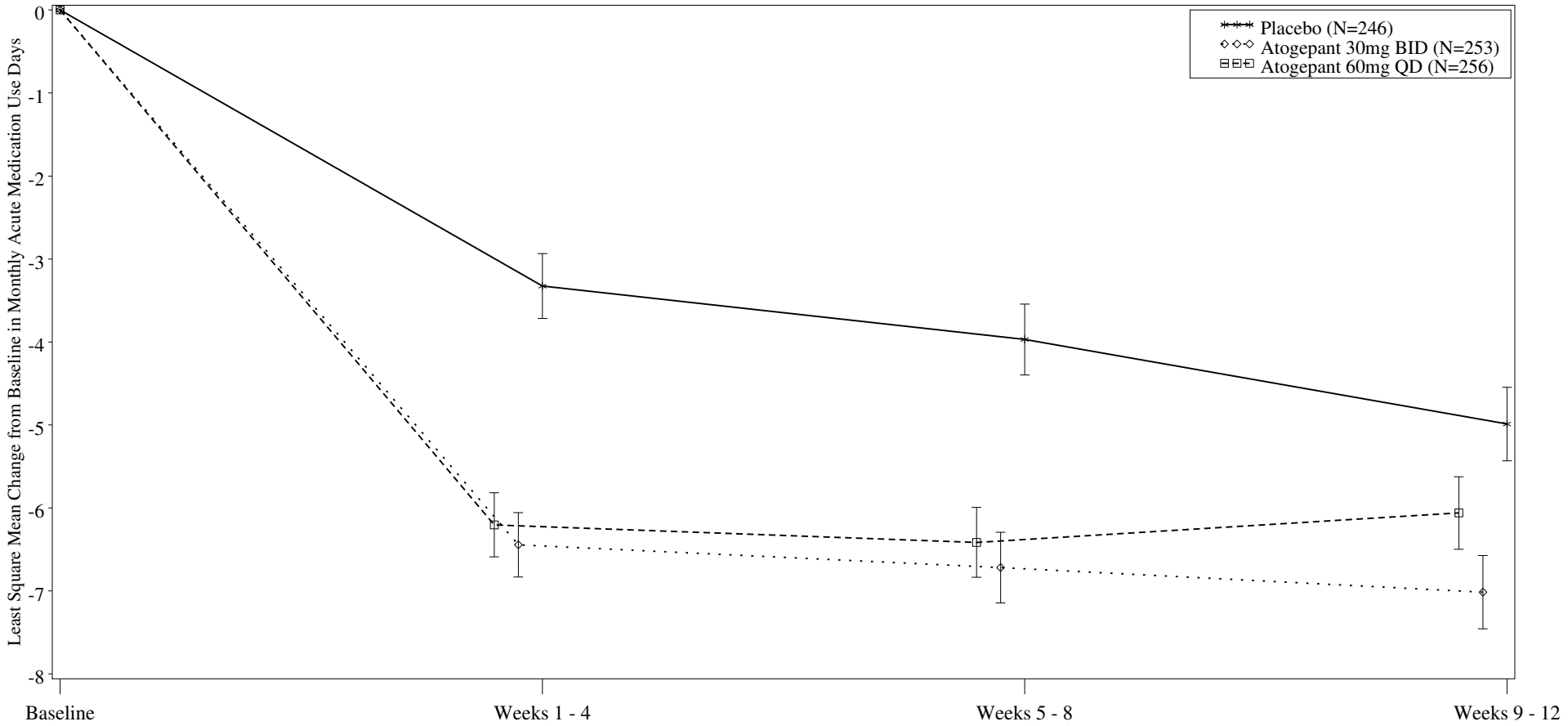


Figure 14.2-3.1.1
Least Square Mean (+/- SE) of Change from Baseline in Number of Monthly Headache Days (MMRM) during the Double-blind Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population



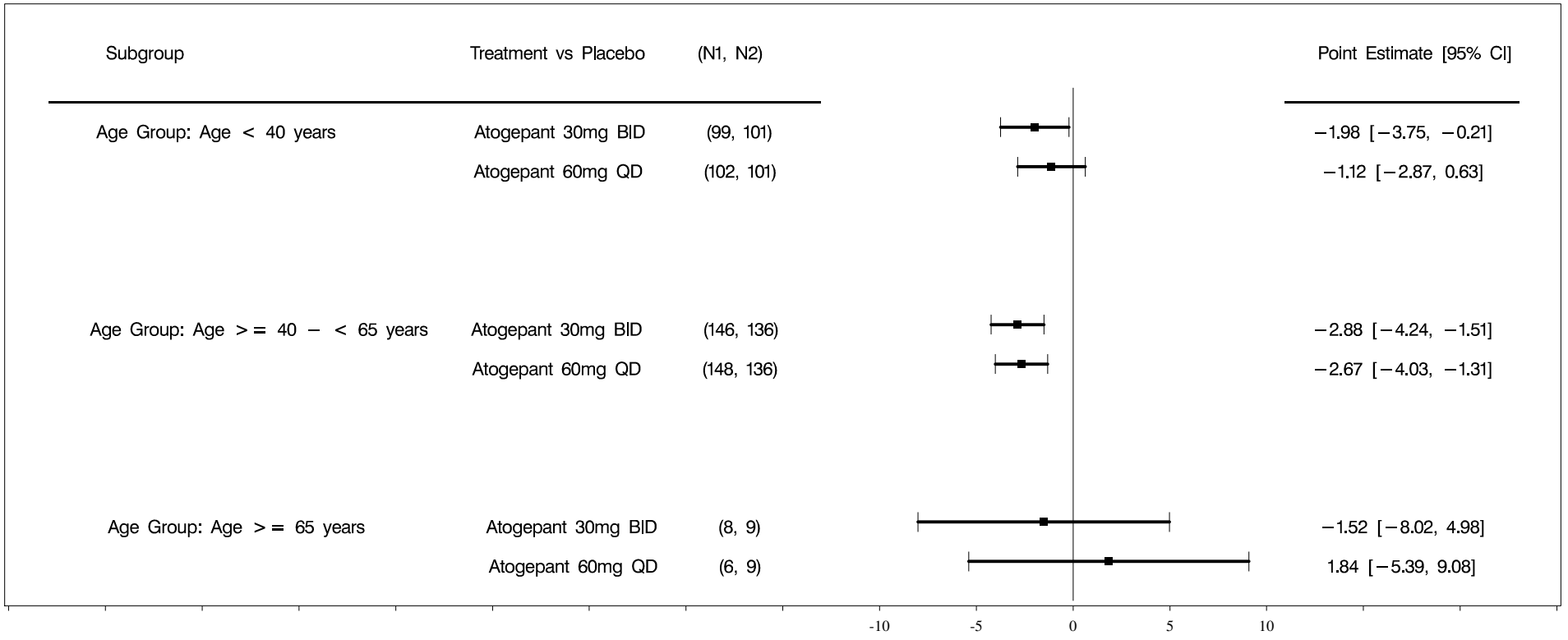
MMRM = mixed-effects model for repeated measures. SE = Standard Error.

Figure 14.2-3.2.1
Least Square Mean (+/- SE) of Change from Baseline in Number of Monthly Acute Medication Use Days (MMRM) during the Double-blind Treatment Period
Modified Intent-to-Treat Population



MMRM = mixed-effects model for repeated measures. SE = Standard Error.

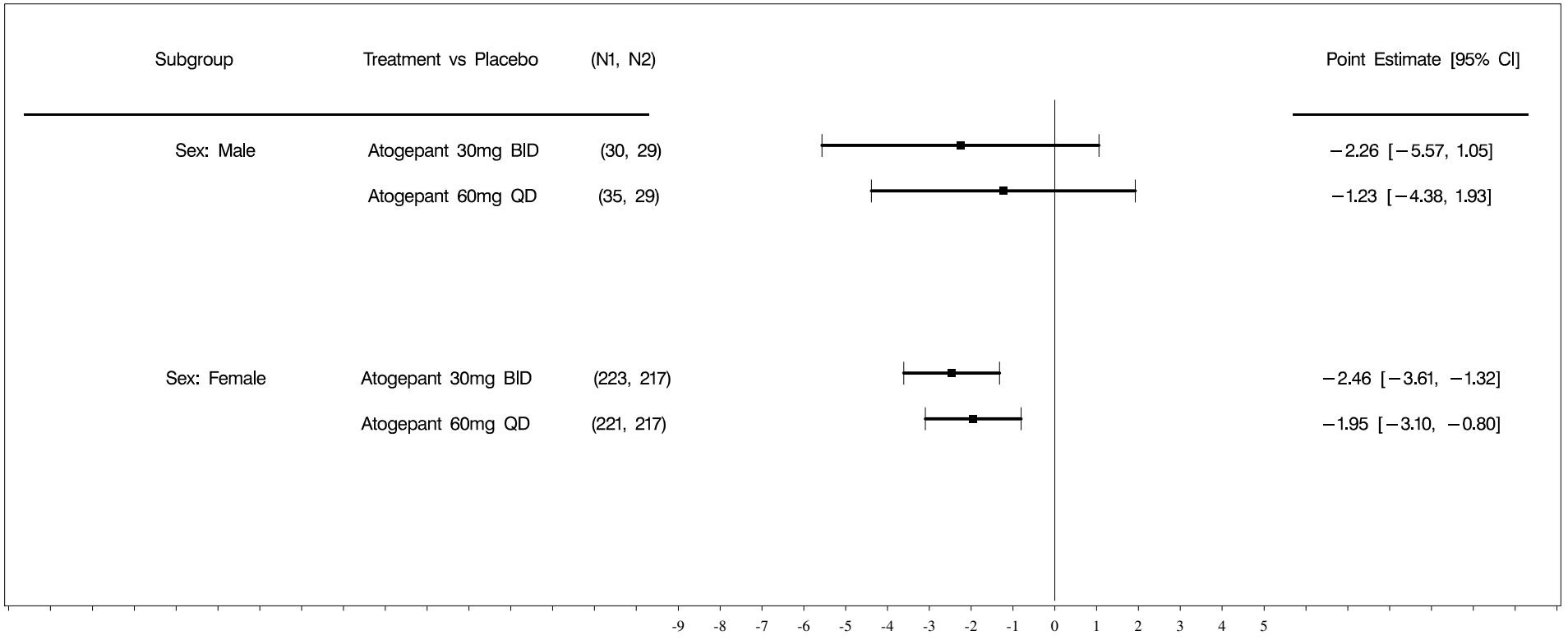
Figure 14.2-5.1.1.1
Forest Plot of Subgroup Analysis for Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period by Age Group
Modified Intent-to-Treat Population



Estimate of LS Mean Difference (95% CI) of Change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period

N1: Treatment; N2: Placebo.

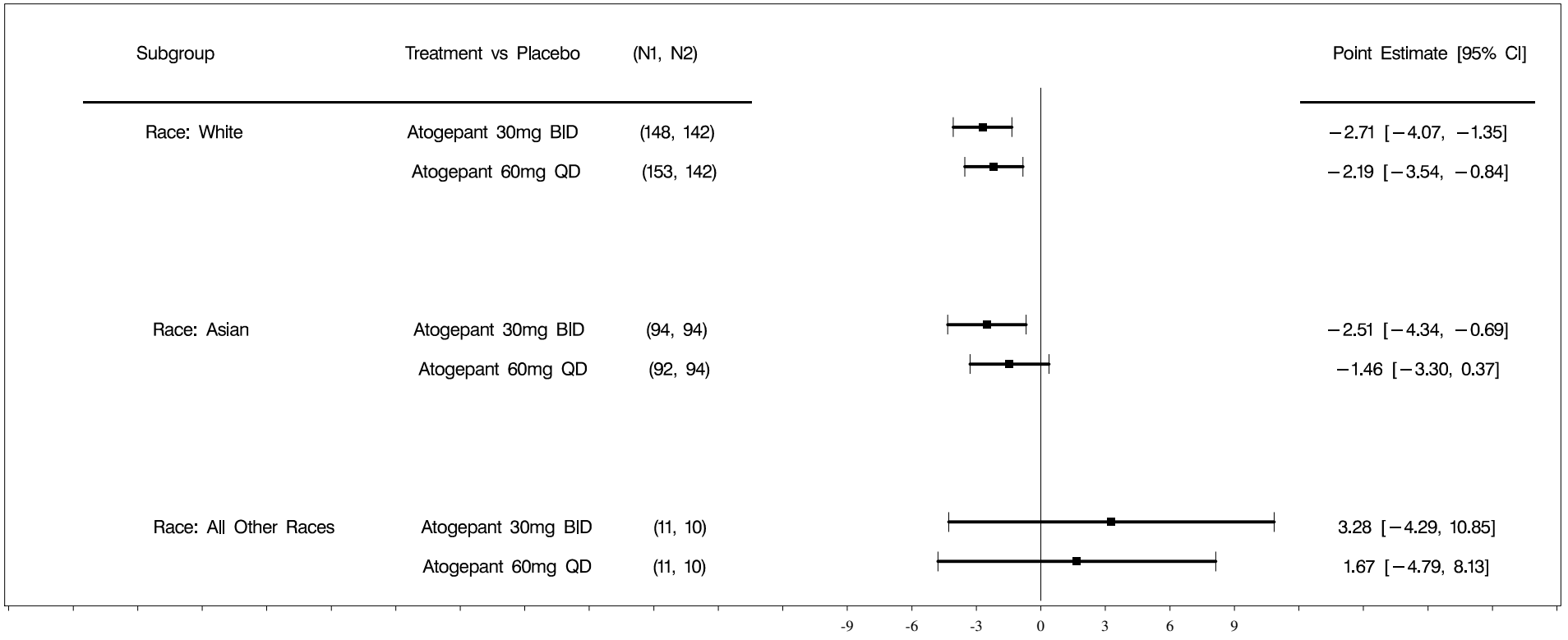
Figure 14.2-5.1.2.1
Forest Plot of Subgroup Analysis for Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period by Sex
Modified Intent-to-Treat Population



Estimate of LS Mean Difference (95% CI) of Change from baseline
in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period

N1: Treatment; N2: Placebo.

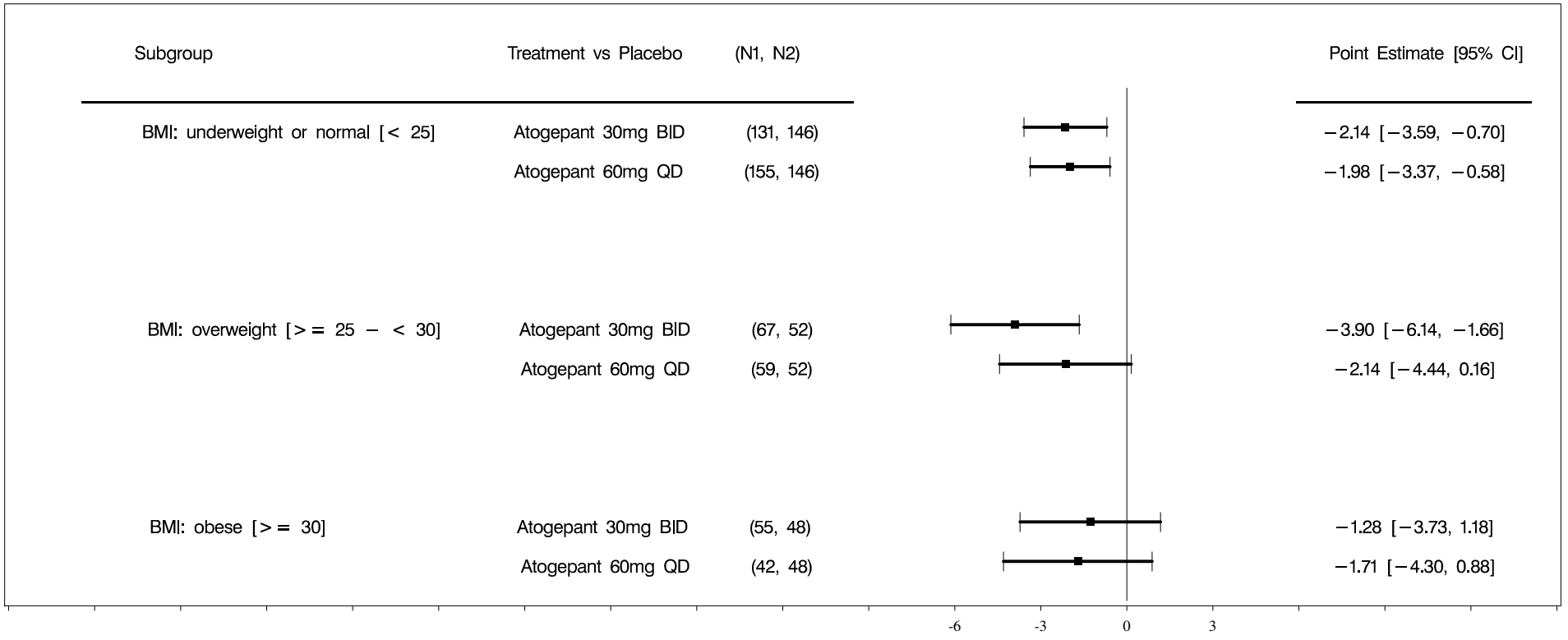
Figure 14.2-5.1.3.1
Forest Plot of Subgroup Analysis for Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period by Race
Modified Intent-to-Treat Population



Estimate of LS Mean Difference (95% CI) of Change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period

N1: Treatment; N2: Placebo.

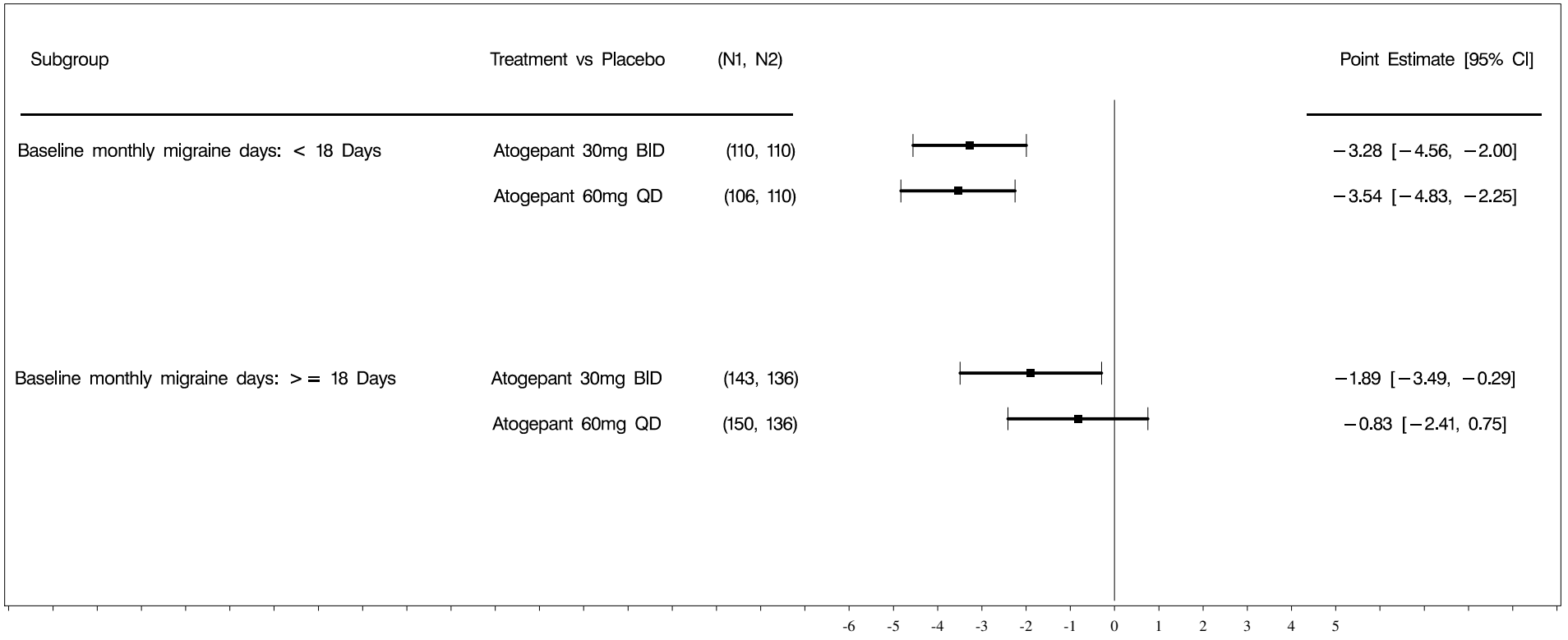
Figure 14.2-5.1.4.1
Forest Plot of Subgroup Analysis for Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period by BMI
Modified Intent-to-Treat Population



Estimate of LS Mean Difference (95% CI) of Change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period

N1: Treatment; N2: Placebo.

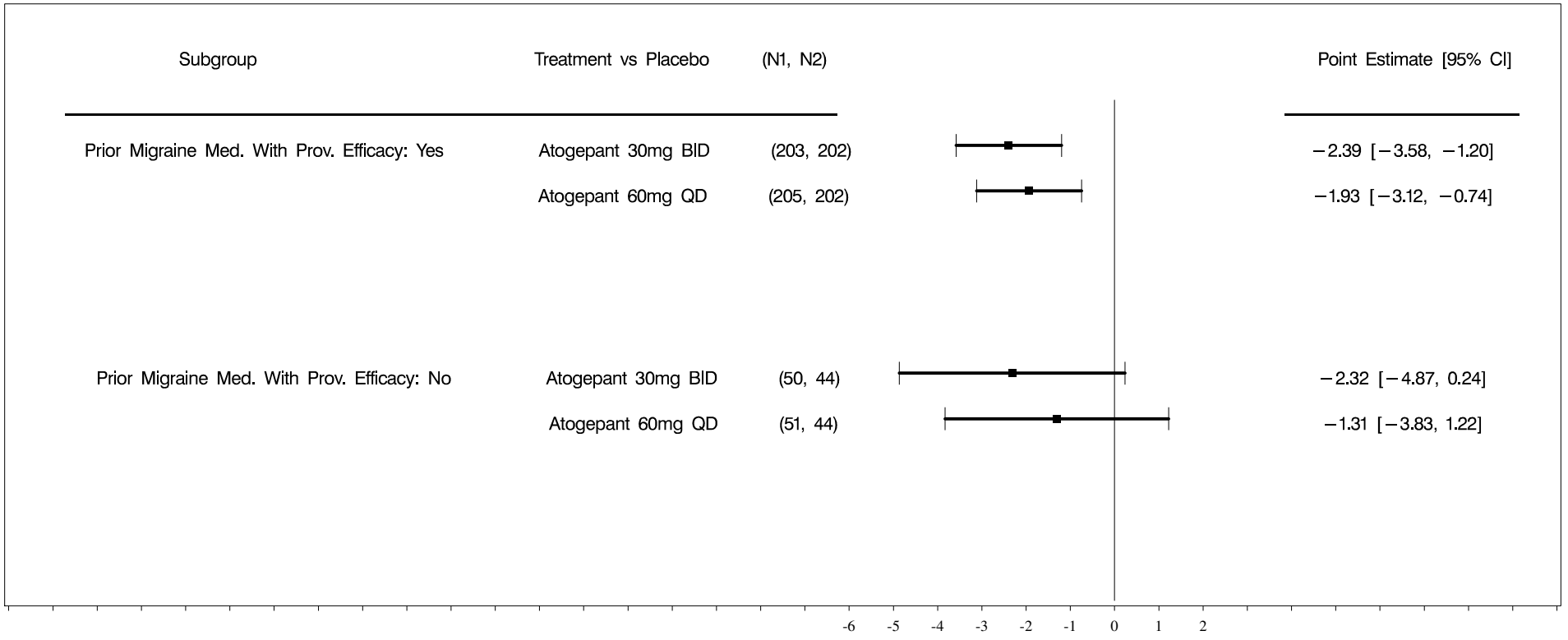
Figure 14.2-5.1.5.1
Forest Plot of Subgroup Analysis for Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period by Baseline Monthly Migraine Days
Modified Intent-to-Treat Population



Estimate of LS Mean Difference (95% CI) of Change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period

N1: Treatment; N2: Placebo.

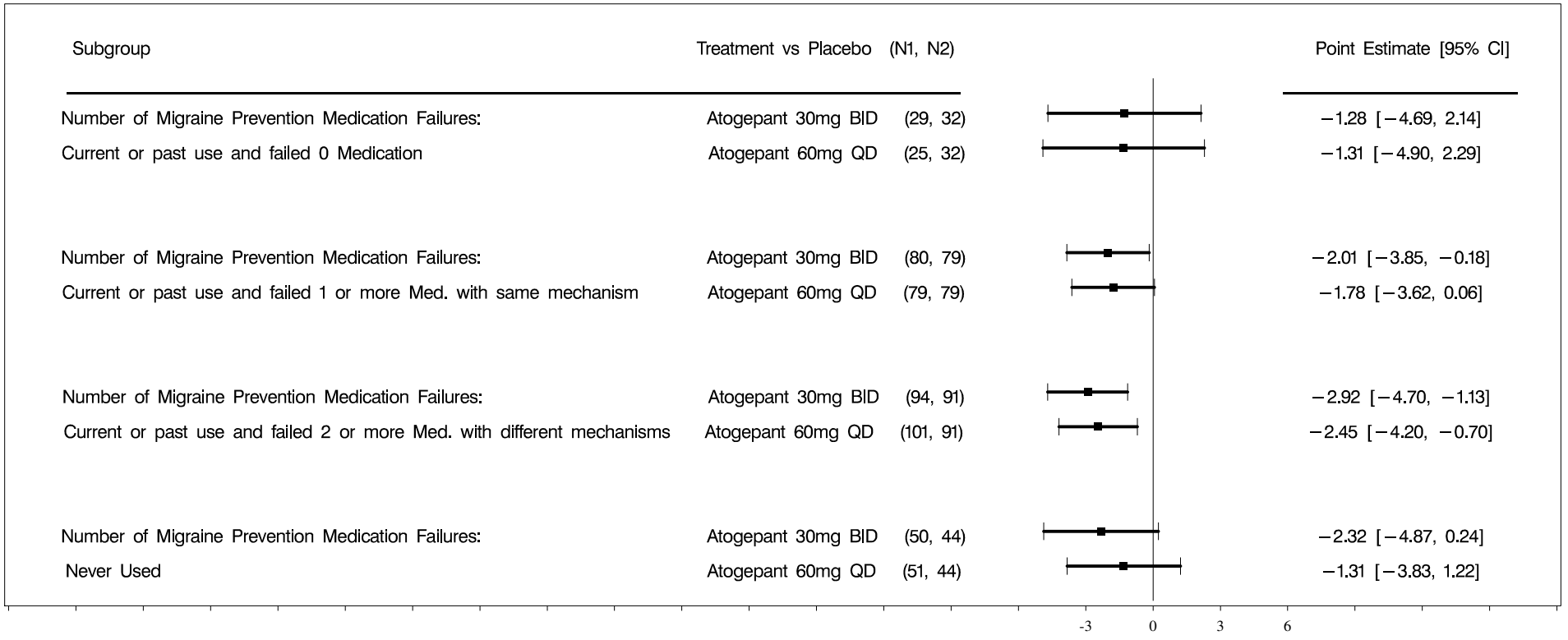
Figure 14.2-5.1.8.1
Forest Plot of Subgroup Analysis for Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period by Prior Exposure to a Migraine Preventive Medication with Proven Efficacy
Modified Intent-to-Treat Population



Estimate of LS Mean Difference (95% CI) of Change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period

N1: Treatment; N2: Placebo.

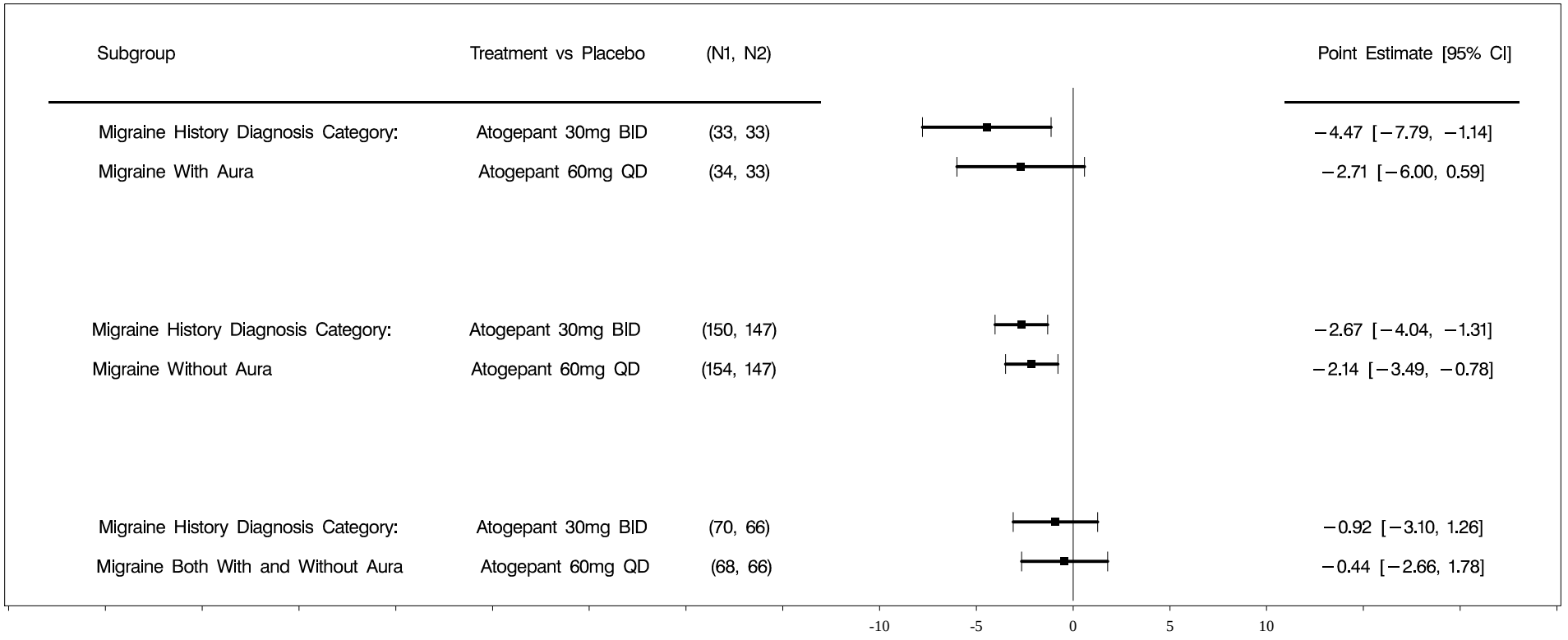
Figure 14.2-5.1.10.1
Forest Plot of Subgroup Analysis for Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period by Number of Migraine Prevention Medication Failures
Modified Intent-to-Treat Population



Estimate of LS Mean Difference (95% CI) of Change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period

N1: Treatment; N2: Placebo.

Figure 2.3.2-1
Forest Plot of Subgroup Analysis for Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days across the 12-Week Treatment Period by Migraine History Diagnosis Category
Modified Intent-to-Treat Population



Estimate of LS Mean Difference (95% CI) of Change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period

N1: Treatment; N2: Placebo.

2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 試験デザイン 8
2.7.4.1.1.1.1 M22-056 試験 8
2.7.4.1.1.1.2 3101-303-002 試験 9
2.7.4.1.1.1.3 3101-306-002 試験 9
2.7.4.1.1.2 有害事象の評価方法 9
2.7.4.1.1.3 統計解析 11
2.7.4.1.1.3.1 解析対象集団 11
2.7.4.1.1.3.2 曝露状況 12
2.7.4.1.1.3.3 有害事象 12
2.7.4.1.1.3.4 臨床検査 14
2.7.4.1.1.3.5 バイタルサイン 14
2.7.4.1.1.3.6 心電図 15
2.7.4.1.1.3.7 コロンビア自殺評価スケール 16
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 16
2.7.4.1.2.1 M22-056 試験（12 週） 16
2.7.4.1.2.2 3101-303-002 試験 16
2.7.4.1.2.3 3101-306-002 試験 16
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.2 有害事象 17
2.7.4.2.1 有害事象の解析 17
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 17
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 22
2.7.4.2.1.2.1 M22-056 試験（12 週） 22
2.7.4.2.1.2.2 3101-303-002 試験 22
2.7.4.2.1.2.3 3101-306-002 試験 22
2.7.4.2.1.2.4 CGP-MD-01 試験 23
2.7.4.2.1.2.5 3101-301-002 試験 23
2.7.4.2.1.2.6 3101-304-002 試験 23
2.7.4.2.1.2.7 3101-302-002 試験 23

2.7.4.2.1.2.8 3101-309-002 試験 24
2.7.4.2.1.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 24
2.7.4.2.1.3.1 M22-056 試験（12 週） 24
2.7.4.2.1.3.2 3101-303-002 試験 24
2.7.4.2.1.3.3 3101-306-002 試験 24
2.7.4.2.1.3.4 CGP-MD-01 試験 25
2.7.4.2.1.3.5 3101-301-002 試験 25
2.7.4.2.1.3.6 3101-304-002 試験 25
2.7.4.2.1.3.7 3101-302-002 試験 25
2.7.4.2.1.3.8 3101-309-002 試験 25
2.7.4.2.1.4 有害事象の重症度 26
2.7.4.2.1.4.1 M22-056 試験（12 週） 26
2.7.4.2.1.4.2 3101-303-002 試験 26
2.7.4.2.1.4.3 3101-306-002 試験 26
2.7.4.2.1.4.4 CGP-MD-01 試験 26
2.7.4.2.1.4.5 3101-301-002 試験 27
2.7.4.2.1.4.6 3101-304-002 試験 27
2.7.4.2.1.4.7 3101-302-002 試験 27
2.7.4.2.1.4.8 3101-309-002 試験 27
2.7.4.2.1.5 投与終了後の有害事象 28
2.7.4.2.1.5.1 M22-056 試験（12 週） 28
2.7.4.2.1.5.2 3101-303-002 試験 28
2.7.4.2.1.5.3 3101-306-002 試験 28
2.7.4.2.1.6 発現時期別の有害事象 28
2.7.4.2.1.7 死亡 29
2.7.4.2.1.8 その他の重篤な有害事象 31
2.7.4.2.1.8.1 M22-056 試験（12 週） 31
2.7.4.2.1.8.2 3101-303-002 試験 31
2.7.4.2.1.8.3 3101-306-002 試験 31
2.7.4.2.1.8.4 CGP-MD-01 試験 32
2.7.4.2.1.8.5 3101-301-002 試験 32
2.7.4.2.1.8.6 3101-304-002 試験 32
2.7.4.2.1.8.7 3101-302-002 試験 32
2.7.4.2.1.8.8 3101-309-002 試験 32
2.7.4.2.1.9 その他の重要な有害事象 33

2.7.4.2.1.9.1 M22-056 試験（12 週） 33
2.7.4.2.1.9.2 3101-303-002 試験 33
2.7.4.2.1.9.3 3101-306-002 試験 33
2.7.4.2.1.10 器官別又は症候群別有害事象の解析 34
2.7.4.2.1.10.1 心血管事象 34
2.7.4.2.1.10.1.1 M22-056 試験（12 週） 34
2.7.4.2.1.10.1.2 3101-303-002 試験 34
2.7.4.2.1.10.1.3 3101-306-002 試験 34
2.7.4.2.1.10.2 肝に関する安全性 35
2.7.4.2.1.10.2.1 M22-056 試験（12 週） 35
2.7.4.2.1.10.2.2 3101-303-002 試験 35
2.7.4.2.1.10.2.3 3101-306-002 試験 37
2.7.4.2.1.10.3 自殺念慮及び自殺行為 38
2.7.4.2.1.10.3.1 M22-056 試験（12 週） 38
2.7.4.2.1.10.3.2 3101-303-002 試験 38
2.7.4.2.1.10.3.3 3101-306-002 試験 39
2.7.4.2.1.10.4 過敏症 39
2.7.4.2.1.10.4.1 M22-056 試験（12 週） 39
2.7.4.2.1.10.4.2 3101-303-002 試験 39
2.7.4.2.1.10.4.3 3101-306-002 試験 40
2.7.4.2.1.10.5 便秘 40
2.7.4.2.1.10.5.1 M22-056 試験（12 週） 40
2.7.4.2.1.10.5.2 3101-303-002 試験 40
2.7.4.2.1.10.5.3 3101-306-002 試験 40
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 41
2.7.4.2.3 EM と CM の有害事象の比較 41
2.7.4.3 臨床検査値の評価 43
2.7.4.3.1 M22-056 試験（12 週） 43
2.7.4.3.2 3101-303-002 試験 43
2.7.4.3.3 3101-306-002 試験 43
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 44
2.7.4.4.1 バイタルサイン 44
2.7.4.4.1.1 血圧 44
2.7.4.4.1.1.1 M22-056 試験（12 週） 44
2.7.4.4.1.1.2 3101-303-002 試験 44

2.7.4.4.1.1.3 3101-306-002 試験 44
2.7.4.4.1.2 体重 44
2.7.4.4.1.2.1 M22-056 試験（12 週） 44
2.7.4.4.1.2.2 3101-303-002 試験 45
2.7.4.4.1.2.3 3101-306-002 試験 45
2.7.4.4.1.3 その他 45
2.7.4.4.1.3.1 M22-056 試験（12 週） 45
2.7.4.4.1.3.2 3101-303-002 試験 45
2.7.4.4.1.3.3 3101-306-002 試験 46
2.7.4.4.2 心電図 46
2.7.4.4.2.1 M22-056 試験（12 週） 46
2.7.4.4.2.2 3101-303-002 試験 46
2.7.4.4.2.3 3101-306-002 試験 47
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 47
2.7.4.5.1 内因性要因 47
2.7.4.5.1.1 性別 47
2.7.4.5.1.2 年齢 48
2.7.4.5.1.3 腎機能 49
2.7.4.5.2 外因性要因 50
2.7.4.5.3 薬物相互作用 50
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 50
2.7.4.5.5 過量投与 51
2.7.4.5.6 薬物乱用 54
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 55
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 56
2.7.4.6 市販後データ 56
2.7.4.7 付録 59

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	twice daily	1 日 2 回
CGRP	calcitonin gene-related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CM	chronic migraine	慢性片頭痛
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CMQ	company MedDRA query	–
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
ECG	electrocardiogram	心電図
EM	episodic migraine	反復性片頭痛
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
LLN	lower limit of normal	基準値の下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PCS	potentially clinically significant	臨床的に意義がある可能性のある
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett formula	Bazett 補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
ULN	upper limit of normal	基準値の上限

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要では，片頭痛患者を対象にアトゲパント水和物（以下「アトゲパント」）を投与したときの安全性を評価した。

アトゲパントの安全性は，評価資料とした 3 試験（M22-056 試験，3101-303-002 試験，3101-306-002 試験）及び参考資料とした 5 試験（CGP-MD-01 試験，3101-301-002 試験，3101-304-002 試験，3101-302-002 試験，3101-309-002 試験）から評価した。これらの安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す。

M22-056 試験は反復性片頭痛（以下「EM」）患者を対象とした第 II/III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，日本人のみを対象とした。M22-056 試験では，12 週間の二重盲検期間の後に，12 週間の実薬継続投与期間を設けた。3101-303-002 試験は慢性片頭痛（以下「CM」）患者を対象とした第 III 相，12 週間の多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，日本人を含む国際共同試験として実施した。3101-306-002 試験は，3101-303-002 試験から移行した CM 患者及び新規の EM 患者を対象とした第 III 相，多施設共同，非盲検，52 週間の長期安全性試験であり，日本人のみを対象とした。

各試験の投与量は，M22-056 試験では，二重盲検期間にアトゲパント 10 mg 1 日 1 回（以下「QD」），30 mg QD 及び 60 mg QD 並びにプラセボ，実薬継続投与期間に用量盲検下でアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD 及び 60 mg QD（二重盲検期間にアトゲパントを投与された被験者は実薬継続投与期間も同用量，二重盲検期間にプラセボを投与された被験者はアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD 又は 60 mg QD のいずれか）とした。3101-303-002 試験ではアトゲパント 30 mg 1 日 2 回（以下「BID」）及び 60 mg QD 並びにプラセボとした。3101-306-002 試験ではアトゲパント 60 mg QD とした。評価資料の試験デザインの詳細は 2.7.4.1.1.1 項に示す。

M22-056 試験は実施中であり，本概要では 12 週間の二重盲検期間の結果を示す（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

参考資料のうち，CGP-MD-01 試験，3101-301-002 試験及び 3101-304-002 試験は 12 週間の多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験，3101-302-002 試験及び 3101-309-002 試験は，それぞれ 52 週間及び 40 週間の長期安全性試験である。いずれの試験も EM 患者を対象とし，海外で実施した。これらの試験の投与量はアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，60 mg QD，30 mg BID 若しくは 60 mg BID 又はプラセボであった。なお，CGP-MD-01 試験については，本概要では死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象等を除きアトゲパント 60 mg QD 及びプラセボの結果のみを示す。

表 2.7.4-1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号/ 評価・参考/ 資料番号/ 実施状況	実施地域	試験デザイン，対照の種類	対象患者	投与群，投与期間
M22-056/ 評価/ 5.3.5.1-1/ 実施中	国内	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	1 年以上の片頭痛（前兆の有無を問わない）の病歴を有し，ベースライン期間（28 日間）の片頭痛日数が 4–14 日の EM 患者	アトゲパント 10 mg QD アトゲパント 30 mg QD アトゲパント 60 mg QD プラセボ（二重盲検期間のみ） 二重盲検下で 12 週間投与後，用量盲検下で 12 週間継続投与
3101-303-002/ 評価/ 5.3.5.1-2/ 完了	国際共同	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	1 年以上の CM の病歴を有し，ベースライン期間（28 日間）の頭痛日数が 15 日以上かつ片頭痛日数が 8 日以上の CM 患者	アトゲパント 30 mg BID アトゲパント 60 mg QD プラセボ 12 週間投与
3101-306-002/ 評価/ 5.3.5.2-1/ 完了	国内	多施設共同，非盲検，長期安全性試験	3101-303-002 試験を完了した CM 被験者又は新規の EM 患者（1 年以上の片頭痛［前兆の有無を問わない］の病歴を有し，ベースライン期間［28 日間］の片頭痛日数が 4–14 日の患者）	アトゲパント 60 mg QD 52 週間投与
CGP-MD-01/ 参考/ 5.3.5.1-3/ 完了	海外	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	1 年以上の片頭痛（前兆の有無を問わない）の病歴を有し，ベースライン期間（28 日間）の片頭痛 / 片頭痛の疑いの日数が 4–14 日の EM 患者	アトゲパント 10 mg QD アトゲパント 30 mg QD アトゲパント 60 mg QD [a] アトゲパント 30 mg BID アトゲパント 60 mg BID プラセボ 12 週間投与
3101-301-002/ 参考/ 5.3.5.1-4/ 完了	海外	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	1 年以上の片頭痛（前兆の有無を問わない）の病歴を有し，ベースライン期間（28 日間）の片頭痛日数が 4–14 日の EM 患者	アトゲパント 10 mg QD アトゲパント 30 mg QD アトゲパント 60 mg QD プラセボ 12 週間投与
3101-304-002/ 参考/ 5.3.5.1-5/ 完了	海外	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	1 年以上の片頭痛（前兆の有無を問わない）の病歴を有し，ベースライン期間（28 日間）の片頭痛日数が 4–14 日で，過去に 2–4 種類の経口片頭痛予防薬で効果不十分であった EM 患者	アトゲパント 60 mg QD プラセボ 12 週間投与

試験番号/ 評価・参考/ 資料番号/ 実施状況	実施地域	試験デザイン，対照の種類	対象患者	投与群，投与期間
3101-302-002/ 参考/ 5.3.5.2-2/ 完了	海外	多施設共同，無作為化，非盲検，長期安全性試験	CGP-MD-01 試験を完了した EM 被験者及び新規患者（1 年以上の片頭痛［前兆の有無を問わない］の病歴を有し，ベースライン期間［28 日間］の片頭痛日数が 4–14 日の EM 患者）	アトゲパント 60 mg QD 片頭痛予防の経口標準治療薬 52 週間投与
3101-309-002/ 参考/ 5.3.5.2-3/ 完了	海外	多施設共同，非盲検，長期安全性試験	3101-301-002 試験を完了した EM 被験者（1 年以上の片頭痛［前兆の有無を問わない］の病歴を有し，ベースライン期間［28 日間］の片頭痛日数が 4–14 日の EM 患者）	アトゲパント 60 mg QD 40 週間投与

a. 本概要ではアトゲパント群のうち 60 mg QD 群のみ本文中に結果を記載した。

2.7.4.1.1.1 試験デザイン

評価資料とした M22-056 試験，3101-303-002 試験及び 3101-306-002 試験の試験デザインを本項に示す。参考資料とした試験のデザインは 2.7.6 項に示す。

2.7.4.1.1.1.1 M22-056 試験

M22-056 試験は，日本人の EM 患者を対象として，片頭痛予防を目的としたアトゲパントの有効性，安全性及び忍容性を評価する第 II/III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。本試験は，4 週間のスクリーニング / ベースライン期間，12 週間の二重盲検期間，12 週間の実薬継続投与期間，及び治験薬最終投与後 30 日間の追跡調査期間から構成される。

被験者をプラセボ群，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群又は 60 mg QD 群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付け，いずれかの治験薬を二重盲検下で 12 週間投与した。この 12 週間の二重盲検期間を完了した被験者は 12 週間の実薬継続投与期間に移行した。二重盲検期間にアトゲパント群であった被験者には，実薬継続投与期間も同じ用量の治験薬を用量盲検下で 12 週間投与した。二重盲検期間にプラセボ群であった被験者については，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群又は 60 mg QD 群に 1：1：1 の比で無作為に割り付け，用量盲検下で 12 週間投与した。

本試験の主要評価は二重盲検期間（12 週間）とし，すべての被験者が二重盲検期間を完了後に中間解析を実施し，この二重盲検期間（12 週間）のデータを本承認申請に用いた。

試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2.1 項に示す。

2.7.4.1.1.1.2 3101-303-002 試験

3101-303-002 試験は，CM 患者を対象として，片頭痛予防を目的としたアトゲパントの有効性，安全性及び忍容性を評価する，第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，日本を含む国際共同試験として実施した。本試験は，4 週間のスクリーニング / ベースライン期間，12 週間の二重盲検期間，及び 4 週間の追跡調査期間から構成される。

被験者をプラセボ群，アトゲパント 30 mg BID 群又は 60 mg QD 群に 1：1：1 の比で無作為に割り付け，いずれかの治験薬を二重盲検下で 12 週間投与した。

試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2.2 項に示す。

2.7.4.1.1.1.3 3101-306-002 試験

3101-306-002 試験は，日本人の CM 患者及び EM 患者を対象として，片頭痛予防を目的としたアトゲパントの長期の安全性及び忍容性を評価する，52 週間の第 III 相，多施設共同，非盲検，長期継続試験である。本試験には，CM 患者を対象とした 3101-303-002 試験を終了した被験者に加えて，新規に EM 患者を組み入れた。本試験は，4 週間のスクリーニング / ベースライン期間（新規に組み入れた EM 被験者のみ），52 週間の非盲検投与期間及び 4 週間の安全性追跡調査期間で構成される。52 週間の非盲検投与期間にすべての被験者にアトゲパント 60 mg QD を投与した。

試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2.6 項に示す。

2.7.4.1.1.2 有害事象の評価方法

有害事象は，治験薬との因果関係の有無にかかわらず，治験薬を投与した被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとと定義した。すなわち，治験薬を投与した被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状又は疾患（悪化を含む）を有害事象として扱った。なお，M22-056 試験では臨床検査値異常及びバイタルサインの変化が治験薬の投与中止に至った場合，治療を必要とした場合，及び / 又は治験責任医師が有害事象と判断した場合に限って有害事象として扱った。

以下に評価資料での有害事象の調査期間，重症度及び治験薬との因果関係の評価について示す。参考資料については各試験の治験実施計画書に示す。

有害事象の調査期間

M22-056 試験では，文書同意取得から治験薬の投与開始までは治験手順と関連する有害事象を，治験薬の投与開始から最終投与後 30 日まではすべての有害事象を，治験薬の最終投与後 30 日以降は重篤な有害事象の自発報告を収集した。

3101-303-002 試験及び 3101-306-002 試験では，文書同意取得から治験薬の最終投与後 30 日又は最終来院日のいずれか遅い日までに発現した有害事象を収集した。

有害事象の重症度

治験責任医師は，有害事象の重症度を以下の基準に従い評価した。

M22-056 試験

- 軽度：一過性で容易に耐えられるもの。
- 中等度：不快感を与え，通常の日常生活に支障をきたすもの。
- 高度：日常生活に重大な支障を来たし，機能を障害する又は生命を脅かす可能性のあるもの。

3101-303-002 試験及び 3101-306-002 試験

- 軽度：通常は一過性であり，軽微な治療又は治療的介入のみが必要となる有害事象。一般的に，当該事象が通常の日常生活を阻害することはない。
- 中等度：通常，特定の治療的介入を追加することで軽減される有害事象。当該事象は通常の日常生活を阻害し，不快感を生じるが，被験者に重大又は永続的な害が生じるリスクはない。
- 高度：通常の日常生活を障害するか，又は臨床的状態に著明な影響を与えるか，又は集中的な治療介入が必要となる有害事象。

治験薬との因果関係

M22-056 試験では表 2.7.4-2 に示した定義を用いて，治験責任医師が有害事象と治験薬との因果関係を評価した。

表 2.7.4-2. 治験責任医師による有害事象の治験薬との因果関係の評価に用いた定義：M22-056 試験

治験薬との因果関係	定義
関連あり（Reasonable Possibility）	有害事象の発現時期，生物学的妥当性，臨床的判断，潜在的代替要因を含む要因を考慮した上で，因果関係を示唆する十分な証拠（情報）がある。
関連なし（No Reasonable Possibility）	有害事象の発現時期，生物学的妥当性，臨床的判断，潜在的代替要因を含む要因を考慮した上で，因果関係を示唆する証拠（情報）は不十分である。

3101-303-002 試験及び 3101-306-002 試験では，治験責任医師が治験薬との因果関係を評価し，治験薬の投与が当該事象を引き起こしたか，合理的な因果関係の可能性がある有害事象は「関連あり（Reasonable Possibility）」とした。なお，「合理的な可能性がある」とは因果関係を否定できないという意味ではなく，因果関係を示唆する事実，証拠又は論拠があることを意味する。

2.7.4.1.1.3 統計解析

アトゲパントの安全性は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図（以下「ECG」）及びコロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）から評価した。

特に記載がない限り，本項では評価資料の安全性の解析方法について示す。

2.7.4.1.1.3.1 解析対象集団

すべての安全性解析は，安全性解析対象集団を用いた。解析は試験ごとに行い，併合解析は実施しなかった。

安全性解析対象集団は，投与期間中に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。また，安全性解析対象集団は，無作為化された投与群ではなく，実際に投与された投与群に従った。

M22-056 試験の安全性解析対象集団は，アトゲパント 10 mg QD 群 126 例，アトゲパント 30 mg QD 群 131 例，アトゲパント 60 mg QD 群 132 例，プラセボ群 134 例であった。

3101-303-002 試験の安全性解析対象集団は，アトゲパント 30 mg BID 群 257 例，アトゲパント 60 mg QD 群 261 例，プラセボ群 255 例であった。

3101-306-002 試験の安全性解析対象集団は，186 例（アトゲパント 60 mg QD）であった。

参考資料の各試験の安全性解析対象集団を表 2.7.4-3 に示す。

表 2.7.4-3. 安全性解析対象集団：参考資料

対象試験	安全性評価例数
CGP-MD-01	アトゲパント 10 mg QD 群：93 例 アトゲパント 30 mg QD 群：183 例 アトゲパント 60 mg QD 群：186 例 アトゲパント 30 mg BID 群：86 例 アトゲパント 60 mg BID 群：91 例 プラセボ群：186 例
3101-301-002	アトゲパント 10 mg QD 群：221 例 アトゲパント 30 mg QD 群：228 例 アトゲパント 60 mg QD 群：231 例 プラセボ群：222 例
3101-304-002	アトゲパント 60 mg QD 群：156 例 プラセボ群：157 例
3101-302-002	アトゲパント 60 mg QD 群：543 例 標準治療群：196 例
3101-309-002	685 例（アトゲパント 60 mg QD）

2.7.4.1.1.3.2 曝露状況

投与群別に投与期間の要約統計量を算出した。

2.7.4.1.1.3.3 有害事象

M22-056 試験では，二重盲検期間の治験薬の初回投与日から二重盲検期間の治験薬の最終投与後 30 日又は実薬継続投与期間の治験薬初回投与日の前日のいずれか早い日までに発現した有害事象を解析対象とした。3101-303-002 試験及び 3101-306-002 試験では，治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 30 日又は最終来院日のいずれか遅い日までに発現した有害事象を解析対象とした。3101-303-002 試験から 3101-306-002 試験に移行した被験者については，3101-306-002 試験の投与開始後に発現した有害事象は，3101-303-002 試験の最終投与後 30 日以内の発現であっても，3101-306-002 試験で発現した有害事象とした。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）Version 24.0（3101-303-002 試験）又は Version 27.0（M22-056 試験及び 3101-306-002 試験）の器官別大分類（以下「SOC」）及び基本語（以下「PT」）を用いてコード化した。有害事象は，発現した被験者数及び発現割合を投与群ごとに算出した。同一 PT が複数件発現した被験者は，その PT で 1 回のみ集計し，最悪の重症度及び治験薬との因果関係で集計した。性別特有の有害事象については，それぞれの性の対象例数を分母としての発現割合を算出した。

投与終了後の有害事象

投与終了後の有害事象は，治験薬投与終了後に新たに発現した有害事象と定義し，発現した被験者数及び発現割合を集計した。

特に注目すべき有害事象及びその他の有害事象

特に注目すべき有害事象として，心血管事象，肝障害，自殺について評価した。また，その他の有害事象として過敏症及び便秘について評価した。

心血管事象は，以下の MedDRA 標準検索式（以下「SMQ」）と定義した。

- 高血圧関連事象
  - 高血圧（広域）（code 20000147）
- 不整脈関連事象
  - 不整脈に関連する臨床検査，徴候および症状（狭域）（code 20000051）
  - 不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）（狭域）（code 20000050）
  - 先天性および新生児不整脈（狭域）（code 20000052）
- 虚血性心疾患関連事象
  - 心筋梗塞（狭域）（code 20000047）
  - その他の虚血性心疾患（狭域）（code 20000168）
- 中枢神経系血管障害関連事象
  - 中枢神経系出血および脳血管性疾患（狭域）（code 20000061）
  - 出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害（狭域）（code 20000165）
- 塞栓及び血栓関連事象
  - 動脈の塞栓および血栓（狭域）（code 20000082）
  - 静脈の塞栓および血栓（狭域）（code 20000084）
  - 血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（狭域）（code 20000083）

肝障害は，SMQ の肝障害（広域）（code 20000005）（肝新生物を除く）と定義した。

自殺は，C-SSRS による評価で実行する意思のある自殺念慮（計画の有無は問わない）（タイプ 4 又は 5）又は自殺行動と定義した。

過敏症は，SMQ の過敏症（狭域）（code 20000214）及び SOC の皮膚および皮下組織障害と定義した。

便秘は，company MedDRA query（以下「CMQ」）の便秘関連事象と定義した。

部分集団解析

有害事象について，性別，年齢及び腎機能障害の有無を因子とした部分集団解析を実施した。また，日本人が組み入れられた国際共同試験である 3101-303-002 試験では，全体集団と同様の解析方法を用いて，日本人の部分集団解析を実施した。

2.7.4.1.1.3.4 臨床検査

各臨床検査パラメータについて，測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に示した。また，臨床検査値の臨床的に意義がある可能性のある（以下「PCS」）基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別に集計した。なお，3101-306-002 試験のベースライン値は，3101-303-002 試験から移行した被験者は 3101-303-002 試験でのベースライン値を用い，新規の EM 被験者は治験薬初回投与前の直近の値をベースライン値として用いた。

肝障害に関連する臨床検査値について，異常の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別に集計した。潜在的な Hy's Law 基準は，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）が基準値の上限（以下「ULN」）の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上，更にアルカリホスファターゼが 2 倍未満と定義した。

ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別及び治験薬との関連別に集計した。外部の臨床判定委員会がこの基準に該当した臨床検査値異常を盲検下で調査及びモニタリングし，治験薬との因果関係を評価した。治験薬との因果関係は，「おそらく関連あり」（probable），「関連あるかもしれない」（possible）又は「おそらく関連なし」（unlikely）で評価した。

2.7.4.1.1.3.5 バイタルサイン

収縮期及び拡張期血圧（座位及び立位），脈拍数，体温及び体重について，測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に示した。また，バイタルサインの PCS 基準（表 2.7.4-4）に該当した被験者数及びその割合を投与群別に集計した。なお，3101-306-002 試験のベースライン値は，3101-303-002 試験から移行した被験者は 3101-303-002 試験でのベースライン値を用い，新規の EM 被験者は治験薬初回投与前の直近の値をベースライン値として用いた。

表 2.7.4-4. バイタルサインの臨床的に意義がある可能性のある基準

評価パラメータ	基準	PCS の定義	
		測定値	ベースラインからの変化量
収縮期血圧	高値	180 mmHg 以上	20 mmHg 以上増加
	低値	90 mmHg 以下	20 mmHg 以上減少
拡張期血圧	高値	105 mmHg 以上	15 mmHg 以上増加
	低値	50 mmHg 以下	15 mmHg 以上減少
脈拍数	高値	120 bpm 以上	15 bpm 以上増加
	低値	50 bpm 以下	15 bpm 以上減少
体重	高値	–	7%以上増加
	低値	–	7%以上減少
起立性収縮期血圧の変化量	低値	–20 mmHg 以下	–
起立性拡張期血圧の変化量	低値	–15 mmHg 以下	–
起立性脈拍数の変化量	高値	25 bpm 以上	–

bpm = beats per minute

2.7.4.1.1.3.6 心電図

ECG の各パラメータについて，測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に示した。ECG の PCS 基準（表 2.7.4-5）に該当した被験者数及びその割合を投与群別に集計した。また，臨床的に注目すべき基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別に集計した。治験責任医師が評価した ECG の全体的な解釈を基に，ベースラインから規定された時点までのシフトテーブルを作成した。なお，3101-306-002 試験のベースライン値は，3101-303-002 試験から移行した被験者は 3101-303-002 試験でのベースライン値を用い，新規の EM 被験者は治験薬初回投与前の直近の値をベースライン値として用いた。

表 2.7.4-5. 心電図の臨床的に意義がある可能性のある基準

評価パラメータ	PCS の定義
QRS 間隔	150 msec 以上
PR 間隔	250 msec 以上
QTc（QTcB 又は QTcF）[a]	500 msec 超
	ベースラインから 60 msec 超の増加

a. 3101-306-002 試験では QTcF のみ。

2.7.4.1.1.3.7 コロンビア自殺評価スケール

C-SSRS の自殺念慮及び自殺行動に関する質問について，各回答の被験者数及びその割合を投与群別に集計した。評価期間ごとに最悪の重症度で集計した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本項には評価資料の結果を示す。

2.7.4.1.2.1 M22-056 試験（12 週）

平均投与期間は，アトゲパント 10 mg QD 群 83.5 日，アトゲパント 30 mg QD 群 82.9 日，アトゲパント 60 mg QD 群 84.2 日，プラセボ群 83.8 日であった（2.7.6 項）。

2.7.4.1.2.2 3101-303-002 試験

全体集団の平均投与期間は，アトゲパント 30 mg BID 群 79.7 日，アトゲパント 60 mg QD 群 80.3 日，プラセボ群 80.1 日であった（2.7.6 項）。

日本人集団の平均投与期間は，アトゲパント 30 mg BID 群 84.0 日，アトゲパント 60 mg QD 群 85.2 日，プラセボ群 85.3 日であった（表 2.7.4.7-1）。

2.7.4.1.2.3 3101-306-002 試験

平均投与期間は 324.7 日であり，アトゲパントを 1 年以上（360 日以上）投与された被験者は 158/186 例（84.9%）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

各試験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を 2.7.6 項に示す。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

各試験の有害事象の要約を表 2.7.4-6–表 2.7.4-14 に示す。

表 2.7.4-6. 有害事象の要約：M22-056 試験

	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg QD (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg QD (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=132) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse Event (AE)	62 (46.3)	57 (45.2)	51 (38.9)	57 (43.2)
AE with reasonable possibility of being related to study treatment$	9 (6.7)	13 (10.3)	19 (14.5)	20 (15.2)
Severe AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious AE	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
AE leading to withdrawal of study treatment	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)
AE results in death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$As assessed by investigator.
Cross reference: M22-056 12w CSR Table 14.3__1.1.1

表 2.7.4-7. 有害事象の要約：3101-303-002 試験

	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
Treatment-emergent adverse events (TEAE)	126 (49.4)	145 (56.4)	165 (63.2)
Treatment-related TEAE	34 (13.3)	52 (20.2)	45 (17.2)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-emergent serious adverse events (TESAE)	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (2.7)
TEAE Leading to Treatment Discontinuation	10 (3.9)	13 (5.1)	9 (3.4)

Participants are counted only once within each category.
N = number of participants in the Safety Population.
n = number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n/N).
Cross reference: 3101-303-002 final CSR Table 14.3-2.1.1

表 2.7.4-8. 有害事象の要約：3101-303-002 試験（日本人）

	Placebo (N=52) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=51) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=54) n (%)
Treatment-emergent adverse events (TEAE)	22 (42.3)	18 (35.3)	36 (66.7)
Treatment-related TEAE	3 (5.8)	4 (7.8)	3 (5.6)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-emergent serious adverse events (TESAE)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
TEAE leading to treatment discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Participants are counted only once within each category.
N = Number of Japanese participants in Safety Population.
n = number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n/N).
Cross reference: 3101-303-002 final JA Table 14.3-2.1.J

表 2.7.4-9. 有害事象の要約：3101-306-002 試験

	3101-303-002 CM Completers (N=155) n (%)	De Novo EM Participants (N=31) n (%)	Total (N=186) n (%)
All Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE)	137 (88.4)	28 (90.3)	165 (88.7)
Treatment-Related TEAE	25 (16.1)	6 (19.4)	31 (16.7)
Treatment-Emergent Serious AE (TESAE)	7 (4.5)	0 (0.0)	7 (3.8)
Treatment-Related TESAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE Leading to Study Intervention Discontinuation	9 (5.8)	0 (0.0)	9 (4.8)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Cross reference: 3101-306-002 final CSR Table 14.3-1.1

表 2.7.4-10. 有害事象の要約：CGP-MD-01 試験

	Placebo (N=186) n (%)	Atogepant 10-mg QD (N=93) n (%)	Atogepant 30-mg QD (N=183) n (%)	Atogepant 60-mg QD (N=186) n (%)	Atogepant 30-mg BID (N=86) n (%)	Atogepant 60-mg BID (N=91) n (%)
TEAEs [1]	92 (49.5)	61 (65.6)	115 (62.8)	107 (57.5)	52 (60.5)	53 (58.2)
Treatment-related TEAEs [1]	30 (16.1)	17 (18.3)	39 (21.3)	42 (22.6)	18 (20.9)	24 (26.4)
SAEs [2]	2 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
Deaths [2]	0	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation [3]	5 (2.7)	4 (4.3)	11 (6.0)	6 (3.2)	5 (5.8)	7 (7.7)

[1] Events that began or worsened on or after the treatment start date and within 30 days of the treatment end date or Visit 8 whichever comes later.

[2] Events that occurred on or after the treatment start date and within 30 days of the treatment end date or Visit 8 which ever comes later.

[3] Events that occurred at any time.

Participants are counted only once within each category.

Cross reference: CGP-MD-01 final CSR Table 14.3.1-1.1

表 2.7.4-11. 有害事象の要約：3101-301-002 試験

	Placebo (N=222) n (%)	Atogepant 10 mg QD (N=221) n (%)	Atogepant 30 mg QD (N=228) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=231) n (%)
Treatment-emergent adverse events (TEAE)	126 (56.8)	117 (52.9)	119 (52.2)	124 (53.7)
Treatment-related TEAE	20 (9.0)	51 (23.1)	34 (14.9)	45 (19.5)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-emergent serious adverse events (TESAE)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related TESAE	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE Leading to Treatment Discontinuation	6 (2.7)	9 (4.1)	4 (1.8)	6 (2.6)

Participants are counted only once within each category.
N = number of participants in the Safety Population.
n = number of participants within a specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n/N).
Cross reference: 3101-301-002 final CSR Table 14.3-2.1.1

表 2.7.4-12. 有害事象の要約：3101-304-002 試験

	Placebo (N=157) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=156) n (%)
Treatment-emergent adverse events (TEAE)	84 (53.5)	81 (51.9)
Treatment-related TEAE	14 (8.9)	31 (19.9)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-emergent serious adverse events (TESAE)	0 (0.0)	4 (2.6)
Treatment-related TESAE	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE Leading to Treatment Discontinuation	2 (1.3)	3 (1.9)

Participants are counted only once within each category.
N = number of participants in the Safety Population.
n = number of participants within a specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n/N).
Cross reference: 3101-304-002 final CSR Table 14.3-2.1.1

表 2.7.4-13. 有害事象の要約：3101-302-002 試験

	Standard of Care (N=196) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=543) n (%)
Treatment-emergent adverse events (TEAE)	154 (78.6)	364 (67.0)
Treatment-related TEAE	71 (36.2)	98 (18.0)
Deaths	0 (0.0)	2 (0.4)
Treatment-emergent serious adverse events (TESAE)	7 (3.6)	24 (4.4)
TEAE Leading to Study Discontinuation	5 (2.6)	31 (5.7)

Participants are counted only once within each category.
N = number of participants in the Safety Population.
n = number of participants within a specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n/N).
Cross reference: 3101-302-002 final CSR Table 14.3-2.1.1

表 2.7.4-14. 有害事象の要約：3101-309-002 試験

	Total (N=685) n (%)
Treatment-emergent adverse events (TEAE)	428 (62.5)
Deaths	0 (0.0)
Treatment-emergent serious adverse events (TESAE)	23 (3.4)
Treatment-related TEAE	60 (8.8)
TEAE Leading to Study Intervention Discontinuation	22 (3.2)

Participants are counted only once within each category.
N = number of participants in the Safety Population.
n = number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 * (n/N).
Cross reference: 3101-309-002 final CSR Table 14.3-2.1

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

すべての有害事象を 2.7.6 項に示す。

2.7.4.2.1.2.1 M22-056 試験（12 週）

有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 45.2%（57/126 例），アトゲパント 30 mg QD 群 38.9%（51/131 例），アトゲパント 60 mg QD 群 43.2%（57/132 例），プラセボ群 46.3%（62/134 例）であった（表 2.7.4-6）。

いずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上の有害事象は，便秘（アトゲパント 10 mg QD 群 4.0%［5 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 7.6%［10 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 9.8%［13 例］，プラセボ群 4.5%［6 例］，以下同順）及び上咽頭炎（5.6%［7 例］，9.9%［13 例］，6.1%［8 例］，10.4%［14 例］）であった（表 2.7.4.7-2）。

2.7.4.2.1.2.2 3101-303-002 試験

全体集団

有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 56.4%（145/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 63.2%（165/261 例），プラセボ群 49.4%（126/255 例）であった（表 2.7.4-7）。

いずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上の有害事象は，便秘（アトゲパント 30 mg BID 群 10.9%［28 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 10.0%［26 例］，プラセボ群 3.1%［8 例］，以下同順）及び悪心（7.8%［20 例］，9.6%［25 例］，3.5%［9 例］）であった（表 2.7.4.7-3）。

日本人集団

有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 35.3%（18/51 例），アトゲパント 60 mg QD 群 66.7%（36/54 例），プラセボ群 42.3%（22/52 例）であった（表 2.7.4-8）。

いずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上の有害事象は，便秘（アトゲパント 30 mg BID 群 9.8%［5 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 11.1%［6 例］，プラセボ群 3.8%［2 例］，以下同順），発熱（0%，7.4%［4 例］，1.9%［1 例］）及び腹部不快感（0%，5.6%［3 例］，0%）であった（表 2.7.4.7-4）。

2.7.4.2.1.2.3 3101-306-002 試験

有害事象の発現割合は 88.7%（165/186 例）であった（表 2.7.4-9）。

発現割合が 5%以上の有害事象は，発熱（29.0%［54 例］），上咽頭炎（16.1%［30 例］），便秘（11.3%［21 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.5%［14 例］），膀胱炎（6.5%［12 例］），並びに関節痛，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，下痢，倦怠感及び筋肉痛（各 5.4%［10 例］）であった（表 2.7.4.7-5）。

2.7.4.2.1.2.4 CGP-MD-01 試験

有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 57.5%（107/186 例），プラセボ群 49.5%（92/186 例）であった（表 2.7.4-10）。

アトゲパント 60 mg QD 群で発現割合が 5%以上の有害事象は，悪心（アトゲパント 60 mg QD 群 11.8%［22 例］，プラセボ群 4.8%［9 例］，以下同順），上咽頭炎（7.5%［14 例］，2.2%［4 例］）及び上気道感染（5.4%［10 例］，8.1%［15 例］）であった（表 2.7.4.7-6）。

2.7.4.2.1.2.5 3101-301-002 試験

有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 52.9%（117/221 例），アトゲパント 30 mg QD 群 52.2%（119/228 例），アトゲパント 60 mg QD 群 53.7%（124/231 例），プラセボ群 56.8%（126/222 例）であった（表 2.7.4-11）。

いずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上の有害事象は，便秘（アトゲパント 10 mg QD 群 7.7%［17 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 7.0%［16 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 6.9%［16 例］，プラセボ群 0.5%［1 例］，以下同順），悪心（5.0%［11 例］，4.4%［10 例］，6.1%［14 例］，1.8%［4 例］）及び上気道感染（4.1%［9 例］，5.7%［13 例］，3.9%［9 例］，4.5%［10 例］）であった（表 2.7.4.7-7）。

2.7.4.2.1.2.6 3101-304-002 試験

有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 51.9%（81/156 例），プラセボ群 53.5%（84/157 例）であった（表 2.7.4-12）。

アトゲパント 60 mg QD 群で発現割合が 5%以上の有害事象は，便秘（アトゲパント 60 mg QD 群 10.3%［16 例］，プラセボ群 2.5%［4 例］，以下同順），COVID-19（8.3%［13 例］，9.6%［15 例］），悪心（7.1%［11 例］，3.2%［5 例］）及び上咽頭炎（5.1%［8 例］，7.6%［12 例］）であった（表 2.7.4.7-8）。

2.7.4.2.1.2.7 3101-302-002 試験

有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 67.0%（364/543 例），標準治療群 78.6%（154/196 例）であった（表 2.7.4-13）。

アトゲパント 60 mg QD 群で発現割合が 5%以上の有害事象は，上気道感染（アトゲパント 60 mg QD 群 10.3%［56 例］，標準治療群 12.2%［24 例］，以下同順），便秘（7.2%［39 例］，3.1%［6 例］），悪心（6.3%［34 例］，6.1%［12 例］）及び尿路感染（5.2%［28 例］，4.6%［9 例］）であった（表 2.7.4.7-9）。

2.7.4.2.1.2.8 3101-309-002 試験

有害事象の発現割合は 62.5%（428/685 例）であった（表 2.7.4-14）。

発現割合が 5%以上の有害事象は，上気道感染（5.5%［38 例］）及び尿路感染（5.3%［36 例］）であった（表 2.7.4.7-10）。

2.7.4.2.1.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

2.7.4.2.1.3.1 M22-056 試験（12 週）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 10.3%（13/126 例），アトゲパント 30 mg QD 群 14.5%（19/131 例），アトゲパント 60 mg QD 群 15.2%（20/132 例），プラセボ群 6.7%（9/134 例）であった。

いずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，便秘（アトゲパント 10 mg QD 群 3.2%［4 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 6.9%［9 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 9.8%［13 例］，プラセボ群 2.2%［3 例］）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.3.2 3101-303-002 試験

<u>全体集団</u>

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 20.2%（52/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 17.2%（45/261 例），プラセボ群 13.3%（34/255 例）であった。

いずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，悪心（アトゲパント 30 mg BID 群 4.7%［12 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 5.7%［15 例］，プラセボ群 2.7%［7 例］，以下同順）及び便秘（8.9%［23 例］，5.4%［14 例］，2.7%［7 例］）であった（2.7.6 項）。

<u>日本人集団</u>

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 7.8%（4/51 例），アトゲパント 60 mg QD 群 5.6%（3/54 例），プラセボ群 5.8%（3/52 例）であった。

いずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，便秘（アトゲパント 30 mg BID 群 5.9%［3 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%，プラセボ群 1.9%［1 例］）であった（3101-303-002 final JA Table 14.3-2.6.J）。

2.7.4.2.1.3.3 3101-306-002 試験

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 16.7%（31/186 例）であった。

発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，便秘（7.5%［14 例］）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.3.4 CGP-MD-01 試験

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 22.6%（42/186 例），プラセボ群 16.1%（30/186 例）であった。

アトゲパント 60 mg QD 群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，悪心（アトゲパント 60 mg QD 群 5.9%［11 例］，プラセボ群 2.7%［5 例］）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.3.5 3101-301-002 試験

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 23.1%（51/221 例），アトゲパント 30 mg QD 群 14.9%（34/228 例），アトゲパント 60 mg QD 群 19.5%（45/231 例），プラセボ群 9.0%（20/222 例）であった。

いずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，便秘（アトゲパント 10 mg QD 群 5.9%［13 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 4.4%［10 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 5.2%［12 例］，プラセボ群 0.5%［1 例］）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.3.6 3101-304-002 試験

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 19.9%（31/156 例），プラセボ群 8.9%（14/157 例）であった。

アトゲパント 60 mg QD 群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，便秘（アトゲパント 60 mg QD 群 8.3%［13 例］，プラセボ群 1.9%［3 例］，以下同順）及び悪心（5.1%［8 例］，1.9%［3 例］）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.3.7 3101-302-002 試験

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 18.0%（98/543 例），標準治療群 36.2%（71/196 例）であった。

アトゲパント 60 mg QD 群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.3.8 3101-309-002 試験

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 8.8%（60/685 例）であった。

発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.4 有害事象の重症度

2.7.4.2.1.4.1 M22-056 試験（12 週）

高度の有害事象は，いずれの投与群でも認められなかった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.4.2 3101-303-002 試験

<u>全体集団</u>

高度の有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 3.1%（8/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 2.7%（7/261 例），プラセボ群 0.8%（2/255 例）であった。

認められた高度の有害事象は，アトゲパント 30 mg BID 群で便秘，上咽頭炎，ウイルス性胃腸炎，肛門膿瘍，COVID-19 肺炎，頭痛，自殺企図及び腎結石症（各 1 例［0.4%］），アトゲパント 60 mg QD 群で COVID-19，気管支炎，転倒，股関節部骨折，ワクチン接種合併症，片頭痛，前兆及び鼻中隔弯曲（各 1 例［0.4%］），プラセボ群で便秘及び不眠症（各 1 例［0.4%］）であった（2.7.6 項）。

<u>日本人集団</u>

高度の有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 1.9%（1/54 例）であり，アトゲパント 30 mg BID 群及びプラセボ群では認められなかった。

認められた高度の有害事象は COVID-19（1 例［1.9%］）であった（3101-303-002 final JA Table 14.3-2.5.J）。

2.7.4.2.1.4.3 3101-306-002 試験

高度の有害事象の発現割合は 2.2%（4/186 例）であった。

認められた高度の有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，顔面麻痺及び意識消失（各 1 例［0.5%］）並びに子宮平滑筋腫（女性被験者のみ，1 例［0.6%］）」であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.4.4 CGP-MD-01 試験

高度の有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 3.8%（7/186 例），プラセボ群 2.7%（5/186 例）であった。

認められた高度の有害事象は，アトゲパント 60 mg QD 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例［1.1%］），貧血，悪心，下痢，食中毒，過量投与，アスパラギン酸アミノトラン

スフェラーゼ増加及び大うつ病（各 1 例［0.5%］），プラセボ群で片頭痛及び尿管結石症（各 2 例［1.1%］），側腹部痛及びホジキン病（各 1 例［0.5%］）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.4.5 3101-301-002 試験

高度の有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 1.8%（4/221 例），アトゲパント 30 mg QD 群 0.4%（1/228 例），アトゲパント 60 mg QD 群 0.9%（2/231 例），プラセボ群 4.1%（9/222 例）であった。

認められた高度の有害事象は，アトゲパント 10 mg QD 群で便秘，挫傷，靭帯捻挫，背部痛，視神経炎及び喘息（各 1 例［0.5%］），アトゲパント 30 mg QD 群で浮動性めまい（1 例［0.4%］），アトゲパント 60 mg QD 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び不眠症（各 1 例［0.4%］），プラセボ群で片頭痛（3 例［1.4%］）並びに腎感染，腱断裂，脳損傷，うつ病，腎結石症，腎仙痛及び陰圧性肺水腫（各 1 例［0.5%］）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.4.6 3101-304-002 試験

高度の有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 2.6%（4/156 例），プラセボ群 0.6%（1/157 例）であった。

認められた高度の有害事象は，アトゲパント 60 mg QD 群では便秘，乳癌第 2 期及び浸潤性乳癌（各 1 例［0.6%］），並びに人工流産（女性被験者のみ，1 例［0.7%］），プラセボ群では片頭痛（1 例［0.6%］）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.4.7 3101-302-002 試験

高度の有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 6.8%（37/543 例），標準治療群 5.1%（10/196 例）であった。

2 例以上に認められた高度の有害事象は，アトゲパント 60 mg QD 群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，関節痛，片頭痛及び不安（各 2 例［0.4%］），標準治療群で非心臓性胸痛及び不安（各 2 例［1.0%］）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.4.8 3101-309-002 試験

高度の有害事象の発現割合は 3.6%（25/685 例）であった。

2 例以上に認められた高度の有害事象は，交通事故及び腎結石症（各 2 例［0.3%］）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.5 投与終了後の有害事象

本項には評価資料の結果を示す。

2.7.4.2.1.5.1 M22-056 試験（12 週）

実薬継続投与期間に移行しなかった被験者での二重盲検期間の投与終了後の有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 33.3%［1/3 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 100%［1/1 例］であり，アトゲパント 30 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。

認められた有害事象は，アトゲパント 10 mg QD 群で白血球減少症及び好中球減少症（各 1 例），アトゲパント 60 mg QD 群で嘔吐（1 例）であった（表 2.7.4.7-11）。

2.7.4.2.1.5.2 3101-303-002 試験

投与終了後の有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 16.2%（29/179 例），アトゲパント 60 mg QD 群 16.0%（27/169 例），プラセボ群 8.3%（14/169 例）であった。

いずれかのアトゲパント群で発現割合が 2%以上の投与終了後の有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-12）。

2.7.4.2.1.5.3 3101-306-002 試験

投与終了後の有害事象の発現割合は 16.7%（31/186 例）であった。

発現割合が 2%以上の投与終了後の有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.2%［6 例］），発熱（2.7%［5 例］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.2%［4 例］）であった（表 2.7.4.7-13）。

2.7.4.2.1.6 発現時期別の有害事象

発現時期別の有害事象は 3101-306-002 試験のみで評価した。

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」（発熱が含まれる），SOC「感染症および寄生虫症」及び SOC「筋骨格系および結合組織障害」に含まれる有害事象を除き，ほとんどの有害事象は投与開始 3–6 ヵ月までに発現した（表 2.7.4.7-14）。

2.7.4.2.1.7 死亡

すべての試験（評価資料及び参考資料）の死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-15 に示す。

死亡に至った有害事象は 3101-302-002 試験で 2 例に認められた。その他の試験では死亡に至った有害事象は認められなかった。

3101-302-002 試験で認められた死亡に至った有害事象は，殺人の被害者及び β 溶血性レンサ球菌感染（各 1 例）であった。いずれの事象もアトゲパント 60 mg QD 群であり，治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.4-15. 死亡に至った有害事象の一覧

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/Sex/Race	Preferred Term（基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
3101-302-002	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ WHITE	Victim of homicide（殺人の被害者）	4/ 4	Y	SEVERE/ N	Y/ NOT APPLICABLE/ FATAL
3101-302-002	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	2[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Beta haemolytic streptococcal infection（β溶血性レンサ球菌感染）	43/ 43	Y	SEVERE/ N	Y/ NOT APPLICABLE/ FATAL

3101-302-002 MedDRA Version 22.0

F = female

Cross reference: 3101-302-002 final CSR Listing 14.3-3.1, Listing 14.3-3.2

2.7.4.2.1.8 その他の重篤な有害事象

すべての試験（評価資料及び参考資料）の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-15 に示す。

2.7.4.2.1.8.1 M22-056 試験（12 週）

重篤な有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 0.8%（1/126 例）であり，アトゲパント 30 mg QD 群，アトゲパント 60 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（2.7.6 項）。重篤な有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。認められた重篤な有害事象は，プリンツメタル狭心症であり，治験薬と関連なしと判断された。

2.7.4.2.1.8.2 3101-303-002 試験

<u>全体集団</u>

重篤な有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 1.6%（4/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 2.7%（7/261 例），プラセボ群 1.2%（3/255 例）であった（2.7.6 項）。重篤な有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。いずれの重篤な有害事象も発現例数は投与群ごとに各 1 例以下であり，治験薬と関連なしと判断された。

<u>日本人集団</u>

重篤な有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 1.9%（1/54 例）であり，アトゲパント 30 mg BID 群及びプラセボ群では認められなかった。認められた重篤な有害事象は COVID-19 であった（3101-303-002 final JA Table 14.3-3.1.J）。

2.7.4.2.1.8.3 3101-306-002 試験

重篤な有害事象の発現割合は 3.8%（7/186 例）であった（2.7.6 項）。いずれの重篤な有害事象も 3101-303-002 試験完了後に本試験に移行した CM 被験者で認められ，その発現例数は各 1 例であり，治験薬と関連なしと判断された。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の重篤な有害事象が同一被験者に認められた。これは重篤な有害事象である胆石症に関連するものであった。

重篤な有害事象としてうつ病（報告語：depression aggravated）が認められた被験者には，うつ病の合併症があった。

重篤な有害事象として意識消失（報告語：transient loss of consciousness）が認められた被験者には，ベンゾジアゼピン離脱症候群が疑われる強直性間代性発作が認められた。

2.7.4.2.1.8.4 CGP-MD-01 試験

重篤な有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 1.1%（1/93 例），アトゲパント 30 mg QD 群 1.1%（2/183 例），アトゲパント 60 mg QD 群 1.1%（2/186 例），プラセボ群 1.1%（2/186 例）であった。アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg BID 群では重篤な有害事象は認められなかった（2.7.6 項）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.8.5 3101-301-002 試験

重篤な有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 0.9%（2/221 例），プラセボ群 0.9%（2/222 例）であった。アトゲパント 30 mg QD 群及びアトゲパント 60 mg QD 群では重篤な有害事象は認められなかった（2.7.6 項）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.8.6 3101-304-002 試験

重篤な有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 2.6%（4/156 例）であり，プラセボ群では認められなかった（2.7.6 項）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.8.7 3101-302-002 試験

重篤な有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 4.4%（24/543 例），標準治療群 3.6%（7/196 例）であった（2.7.6 項）。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，アトゲパント 60 mg QD 群ではなく，標準治療群で非心臓性胸痛（2 例［1.0%］）であった。

2.7.4.2.1.8.8 3101-309-002 試験

重篤な有害事象の発現割合は 3.4%（23/685 例）であった（2.7.6 項）。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，基底細胞癌（4 例［0.6%］），交通事故（2 例［0.3%］）及び自然流産（女性被験者のみ，2 例［0.3%］）であった。

2.7.4.2.1.9 その他の重要な有害事象

本項には評価資料の結果を示す。

2.7.4.2.1.9.1 M22-056 試験（12 週）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 0.8%（1/126 例），アトゲパント 30 mg QD 群 1.5%（2/131 例），アトゲパント 60 mg QD 群 0.8%（1/132 例），プラセボ群 0.7%（1/134 例）であった。

発現割合が 1%以上の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（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.9.2 3101-303-002 試験

<u>全体集団</u>

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 5.1%（13/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 3.4%（9/261 例），プラセボ群 3.9%（10/255 例）であった。

発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトゲパント 30 mg BID 群で悪心，腹部膨満及び便秘（各 3 例［1.2%］），プラセボ群で片頭痛（4 例［1.6%］）であり，アトゲパント 60 mg QD 群では認められなかった（2.7.6 項）。

<u>日本人集団</u>

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（3101-303-002 final JA Table 14.3-3.2.J）。

2.7.4.2.1.9.3 3101-306-002 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 4.8%（9/186 例）であった。

発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.2%［4 例］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.6%［3 例］）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.2.1.10 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項には評価資料の結果を示す。

2.7.4.2.1.10.1 心血管事象

2.7.4.2.1.10.1.1 M22-056 試験（12 週）

心血管事象の発現割合はアトゲパント 10 mg QD 群 0.8%（1/126 例）であり，アトゲパント 30 mg QD 群，アトゲパント 60 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。認められた事象は，虚血性心疾患関連事象に分類されるプリンツメタル狭心症であった（J-CSS Table 3.6.2-1.2.1）。当該事象は重篤な有害事象と判断され，治験薬の投与中止に至った。重症度は中等度であり，治験薬と関連なしと評価された。

2.7.4.2.1.10.1.2 3101-303-002 試験

心血管事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 2.7%（7/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 1.9%（5/261 例），プラセボ群 0.8%（2/255 例）であった。

高血圧関連事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 1.9%（5 例），アトゲパント 60 mg QD 群 1.1%（3 例），プラセボ群 0.8%（2 例）であった。認められた事象は，高血圧（アトゲパント 30 mg BID 群 1.6%［4 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 1.1%［3 例］，プラセボ群 0.4%［1 例］，以下同順）及び血圧上昇（0.4%［1 例］，0%，0.4%［1 例］）であった。

不整脈関連事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 0.4%（1 例），アトゲパント 60 mg QD 群 0.4%（1 例）であり，プラセボ群では認められなかった。認められた事象は，いずれも心室性期外収縮であった。

中枢神経系血管障害関連事象はアトゲパント 60 mg QD 群で認められ，認められた事象は片側感覚消失（0.4%［1 例］）であった。アトゲパント 30 mg BID 群及びプラセボ群では認められなかった。

塞栓及び血栓関連事象はアトゲパント 30 mg BID 群で認められ，認められた事象は血栓性痔核（0.4%［1 例］）であった。アトゲパント 60 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。

虚血性心疾患関連事象は，いずれの投与群でも認められなかった（J-CSS Table 3.3.2-1.2）。

これらの心血管事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，血圧上昇及び血栓性痔核（アトゲパント 30 mg BID 群各 1 例）を除き治験薬と関連なしと評価された。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は認められなかった。

2.7.4.2.1.10.1.3 3101-306-002 試験

心血管事象の発現割合は 3.2%（6/186 例）であった。

高血圧関連事象の発現割合は 2.2%（4 例）であり，認められた事象は高血圧（1.6%［3 例］）及び本態性高血圧症（0.5%［1 例］）であった。

不整脈関連事象の発現割合は 1.1%（2 例）であり，認められた事象は心電図 QT 延長及び上室性期外収縮（各 0.5%［1 例］）であった。

虚血性心疾患関連事象，中枢神経系血管障害関連事象，塞栓及び血栓関連事象は認められなかった（J-CSS Table 3.2.2-1.2）。

これらの心血管事象の重症度はいずれも軽度であり，治験薬と関連なしと評価された。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は認められなかった。

2.7.4.2.1.10.2 肝に関する安全性

2.7.4.2.1.10.2.1 M22-056 試験（12 週）

二重盲検期間での肝機能に関連する臨床検査パラメータのベースラインからの平均変化量は，投与群間で同程度であった。

二重盲検期間に ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上に上昇及び総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上に上昇した被験者は認められなかった（M22-056 12w CSR Table 14.3__4.10.1）。

二重盲検期間に潜在的な Hy's Law 基準に該当した被験者は認められなかった（M22-056 12w CSR Section 12.3.2.5）。

二重盲検期間に SMQ「肝障害」（肝新生物を除く）に該当した有害事象は認められなかった（J-CSS Table 3.6.2-1.1.1）。

2.7.4.2.1.10.2.2 3101-303-002 試験

肝機能に関連する臨床検査パラメータのベースラインからの平均変化量は小さく，投与群間で同程度であった。

ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上に上昇した被験者は，アトゲパント 30 mg BID 群 2 例，アトゲパント 60 mg QD 群 2 例，プラセボ群 1 例であった。これらの 5 例に認められたアミノトランスフェラーゼ上昇はいずれも非重篤であり，総ビリルビンの同時上昇（ULN の 1.5 倍以上）は認められなかった。外部の臨床判定委員会により，これらのアミノトランスフェラーゼ上昇と治験薬との因果関係は，アトゲパント群の 4 例は「おそらく関連なし」，プラセボ群の 1 例は「関連あるかもしれない」と評価された（3101-303-002 final CSR Section 12.3.2.5）。臨床判定委員会が評価したこれら 5 例のアミノトランスフェラーゼ上昇との交絡因子を表 2.7.4-16 に示す。

潜在的な Hy's Law 基準に該当した被験者は認められなかった（3101-303-002 final CSR Section 12.3.2.4）。

SMQ「肝障害」（肝新生物を除く）の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 1.2%（3/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 1.5%（4/261 例），プラセボ群 0.4%（1/255 例）であった。いずれかのアトゲパント群で発現割合が 1%以上の有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アトゲパント 30 mg BID 群 0.8%［2 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 1.1%［3 例］，プラセボ群 0.4%［1 例］，以下同順）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.8%［2 例］，1.1%［3 例］，0.4%［1 例］）であった（J-CSS Table 3.3.2-1.1）。

表 2.7.4-16. アミノトランスフェラーゼ上昇がみられた被験者の臨床的特徴：3101-303-002 試験

Treatment Group	Subject ID	Clinical Features	
placebo	[redacted]	Relevant medical history	Obesity
		Relevant con meds	pelubiprofen 90 mg, almotriptan 12.5 mg
		Day of peak ALT elevation	ALT 3.5 × ULN on Day 17
		Presence of liver-related symptoms	No
		Outcome	Resolved on Day 36
		Relevant additional tests	Fatty liver on abdominal ultrasound; ANA 1:40
		Confounding factors/alternative etiologies	Fatty liver disease
atogepant 30 mg BID	[redacted]	Relevant medical history	Obesity
		Relevant con meds	ibuprofen 600 mg, Excedrin migraine, sertraline 30 mg
		Day of peak ALT/AST elevation	ALT 6.24 × ULN and AST 4.91 × ULN on Day 119 (end-of-study visit)
		Presence of liver-related symptoms	No
		Outcome	Resolved on Day 147
		Relevant additional tests	Hepatitis E IgM positive, EBV viral capsid antigen IgM positive, ASMA 1:20
		Confounding factors/alternative etiologies	EBV infection Possible acute Hepatitis E infection
atogepant 30 mg BID	[redacted]	Relevant medical history	Elevation of ALT (91 U/L) 3 years prior to enrollment on this study
		Relevant con meds	ibuprofen 200 mg, paracetamol 500 mg, zolmitriptan 2.5 mg
		Day of peak ALT elevation	ALT 3.38 × ULN on Day 110 (end-of-study visit)
		Presence of liver-related symptoms	No
		Outcome	Resolved on Day 116
		Relevant additional tests	None
		Confounding factors/alternative etiologies	History of prior ALT elevations and con meds, including acetaminophen

Treatment Group	Subject ID	Clinical Features	
atogepant 60 mg QD	[redacted]	Relevant medical history	None
		Relevant con meds	ibuprofen 200 mg, Tylenol #3 30 mg, paracetamol 500 mg
		Day of peak AST elevation	AST 5.72 × ULN on Day 18
		Presence of liver-related symptoms	Abdominal tenderness, asthenia, and nausea
		Outcome	Resolved on Day 29
		Relevant additional tests	Creatinine kinase 41 × ULN LDH 2.6 × ULN
		Confounding factors/alternative etiologies	Muscle injury, high creatinine kinase after exercise
atogepant 60 mg QD	[redacted]	Relevant medical history	Allergic dermatitis
		Relevant con meds	Naratriptan 2.5 mg, loxoprofen sodium hydrate 60 mg, and metoclopramide 5 mg for migraines. Paracetamol 400 mg, favipiravir 1800 mg and 800 mg, dimemorfan phosphate 10 mg, dexamethasone 6 mg, paracetamol 1000 mg (intravenous), baricitinib 4 mg, remdesivir 200 mg for COIVD-19 infection; and famotidine 20 mg for gastritis caused by dexamethasone.
		Day of peak ALT/AST elevation	ALT 6.52 × ULN on Day 60 AST 5.03 × ULN on Day 63
		Presence of liver-related symptoms	Asthenia, dark urine, pyrexia
		Outcome	Resolved on Day 69
		Relevant additional tests	None
		Confounding factors/alternative etiologies	Hospitalization for COVID-19 infection and several potentially hepatotoxic con meds for COVID-19 infection

ANA = antinuclear antibodies，ASMA = anti-smooth muscle antibody，con med = concomitant medication，COVID-19 = coronavirus disease 2019，EBV = Epstein-Barr Virus，Ig = immunoglobulin，LDH = lactate dehydrogenase
Cross reference: 3101-303-002 final CSR Table 66

2.7.4.2.1.10.2.3 3101-306-002 試験

ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上に上昇した 9 例が外部の臨床判定委員会により評価された。アミノトランスフェラーゼ上昇と治験薬との因果関係は，「おそらく関連なし」が 4 例，「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」が 5 例であった。「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と評価された 5 例は，いずれも非重篤であり，重症度は軽度又は中等度で，総ビリルビンの同時上昇（ULN の 1.5 倍以上）は認められず，治験薬の投与中止の有無にかかわらずいずれも回復した。「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と評

価された 5 例のうち 4 例で交絡因子が特定された。高度の肝障害や致死的転帰（肝移植又は死亡）に至った被験者は認められなかった。

症候性胆石症に関連した ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上上昇かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上上昇が 1 例に認められた。この事象は医学的に重要と評価され，重篤な有害事象と判断された。当該事象と治験薬との因果関係は，治験責任医師により関連なしと評価され，臨床判定委員会により「おそらく関連なし」と評価された。この被験者は胆石症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加により治験を中止した（3101-306-002 final CSR Section 12.3.4）。

潜在的な Hy's Law 基準に該当した被験者は認められなかった（3101-306-002 final CSR Section 12.3.3）。

SMQ「肝障害」（肝新生物を除く）の発現割合は 7.5%（14/186 例）であった。認められた有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.5%［14 例］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.4%［10 例］）及び血中アルカリホスファターゼ増加（1.1%［2 例］）であった（J-CSS Table 3.2.2-1.1）。

2.7.4.2.1.10.3 自殺念慮及び自殺行為

2.7.4.2.1.10.3.1 M22-056 試験（12 週）

C-SSRS の評価では，二重盲検期間及び追跡調査期間に，いずれの投与群でも実行する意思のある自殺念慮（計画の有無は問わない）及び自殺行動は報告されなかった（M22-056 12w CSR Section 12.4.3）。

有害事象の報告では，自殺念慮及び自殺企図は認められなかった（M22-056 12w CSR Table 14.3__1.2.1）。

2.7.4.2.1.10.3.2 3101-303-002 試験

C-SSRS の評価では，二重盲検期間にプラセボ群の 1 例に実行する意思のある自殺念慮（計画の有無は問わない）及び自殺行動が報告された。アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群では，二重盲検期間に実行する意思のある自殺念慮（計画の有無は問わない）及び自殺行動は報告されなかった。追跡調査期間では，いずれの投与群でも実行する意思のある自殺念慮（計画の有無は問わない）及び自殺行動は報告されなかった（3101-303-002 final CSR Section 12.4.3）。

有害事象の報告では，プラセボ群の 1 例（前述の C-SSRS の評価による実行する意思のある自殺念慮［計画の有無は問わない］及び自殺行動が認められた被験者）に非重篤の自殺念慮及び重篤な自殺企図が認められた。アトゲパント 30 mg BID 群では，自殺念慮は認められず，重篤な自殺企図が 1 例に認められ，治験薬の投与中止に至った。アトゲパント 60 mg QD 群では，自殺念慮及び自殺企図は認められなかった（3101-303-002 final CSR Section 12.2.1.3.2）。これらの重篤な自殺企図の叙述は 2.7.6 項に示す。

2.7.4.2.1.10.3.3 3101-306-002 試験

C-SSRS の評価では，非盲検投与期間及び追跡調査期間に実行する意思のある自殺念慮（計画の有無は問わない）及び自殺行動は報告されなかった（3101-306-002 final CSR Section 12.4.3）。

有害事象の報告では，非重篤の自殺念慮が 1 例に認められた（3101-306-002 final CSR Table 14.3-1.2）。

2.7.4.2.1.10.4 過敏症

2.7.4.2.1.10.4.1 M22-056 試験（12 週）

SMQ「過敏症」の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 3.2%（4/126 例），アトゲパント 30 mg QD 群 3.1%（4/131 例），アトゲパント 60 mg QD 群 1.5%（2/132 例）であり，プラセボ群では認められなかった（J-CSS Table 3.6.2-1.3.1）。

いずれかのアトゲパント群で発現割合が 1%以上の有害事象は，湿疹（アトゲパント 10 mg QD 群 0%，アトゲパント 30 mg QD 群 1.5%［2 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%，プラセボ群 0%）であった。

SOC「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 4.0%（5 例），アトゲパント 30 mg QD 群 5.3%（7 例），アトゲパント 60 mg QD 群 1.5%（2 例），プラセボ群 0.7%（1 例）であった（M22-056 12w CSR Table 14.3__1.2.1）。

いずれかのアトゲパント群で発現割合が 1%以上の有害事象は，湿疹（アトゲパント 10 mg QD 群 0%，アトゲパント 30 mg QD 群 1.5%［2 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%，プラセボ群 0%）であった。

2.7.4.2.1.10.4.2 3101-303-002 試験

SMQ「過敏症」の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 2.3%（6/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 2.7%（7/261 例），プラセボ群 2.4%（6/255 例）であった（J-CSS Table 3.3.2-1.3）。

いずれかのアトゲパント群で 2 例以上に発現した有害事象は，発疹（アトゲパント 30 mg BID 群 0.8%［2 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.8%［2 例］，プラセボ群 0.8%［2 例］，以下同順），蕁麻疹（0%，0.8%［2 例］，0%）及び接触皮膚炎（0.8%［2 例］，0%，0%）であった。

SOC「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 3.5%（9 例），アトゲパント 60 mg QD 群 3.8%（10 例），プラセボ群 3.1%（8 例）であった（3101-303-002 final CSR Table 14.3-2.1.2）。

いずれかのアトゲパント群で 2 例以上に発現した有害事象は，発疹（アトゲパント 30 mg BID 群 0.8%［2 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.8%［2 例］，プラセボ群 0.8%［2 例］，以下同順），蕁麻疹（0%，0.8%［2 例］，0%）及び接触皮膚炎（0.8%［2 例］，0%，0%）であった。

2.7.4.2.1.10.4.3 3101-306-002 試験

SMQ「過敏症」の発現割合は 9.1%（17/186 例）であった（J-CSS Table 3.2.2-1.3）。
発現割合が 1%以上の有害事象は，湿疹（2.7%［5 例］），アレルギー性結膜炎（2.2%［4 例］），蕁麻疹（1.6%［3 例］）及び接触皮膚炎（1.1%［2 例］）であった。

SOC「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は 11.3%（21 例）であった（3101-306-002 final CSR Table 14.3-1.2）。
発現割合が 1%以上の有害事象は，湿疹（2.7%［5 例］），蕁麻疹（1.6%［3 例］）並びにざ瘡，接触皮膚炎，皮膚乾燥及びそう痒症（各 1.1%［2 例］）であった。

2.7.4.2.1.10.5 便秘

2.7.4.2.1.10.5.1 M22-056 試験（12 週）

CMQ「便秘関連事象」の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 4.8%（6/126 例），アトゲパント 30 mg QD 群 7.6%（10/131 例），アトゲパント 60 mg QD 群 9.8%（13/132 例），プラセボ群 4.5%（6/134 例）であった（J-CSS Table 3.6.2-1.4.1）。
認められた有害事象は，便秘（アトゲパント 10 mg QD 群 4.0%［5 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 7.6%［10 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 9.8%［13 例］，プラセボ群 4.5%［6 例］，以下同順）及び腹部膨満（0.8%［1 例］，0%，0%，0%）であった。これらの事象の重症度は，いずれも軽度又は中等度であった。

2.7.4.2.1.10.5.2 3101-303-002 試験

CMQ「便秘関連事象」の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 11.7%（30/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 10.3%（27/261 例），プラセボ群 3.5%（9/255 例）であった（J-CSS Table 3.3.2-1.4）。
認められた有害事象は，便秘（アトゲパント 30 mg BID 群 10.9%［28 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 10.0%［26 例］，プラセボ群 3.1%［8 例］，以下同順），腹部膨満（1.9%［5 例］，0.4%［1 例］，0.4%［1 例］）及び排便回数減少（0%，0.4%［1 例］，0%）であった。これらの事象の重症度は，プラセボ群及びアトゲパント 30mg BID 群の各 1 例を除き，軽度又は中等度であった。

2.7.4.2.1.10.5.3 3101-306-002 試験

CMQ「便秘関連事象」の発現割合は 11.8%（22/186 例）であった（J-CSS Table 3.2.2-1.4）。
認められた有害事象は，便秘（11.3%［21 例］）及び腹部膨満（0.5%［1 例］）であった。これらの事象の重症度は，いずれも軽度であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料の死亡及び重篤な有害事象の叙述は 2.7.6 項に示す。

2.7.4.2.3 EM と CM の有害事象の比較

二重盲検試験

M22-056 試験のアトゲパント 60 mg QD 群（EM 被験者）と 3101-303-002 試験のアトゲパント 60 mg QD 群（CM 被験者）の有害事象を示す。

有害事象の発現割合は，EM 被験者 43.2%（57/132 例），CM 被験者 63.2%（165/261 例）であった（表 2.7.4-17）。

EM 被験者と CM 被験者で発現割合の差が 5%以上であった有害事象は，悪心（EM 被験者 4.5%［6 例］，CM 被験者 9.6%［25 例］）であった（表 2.7.4-18）。

非盲検試験

3101-306-002 試験の EM 被験者と CM 被験者（いずれもアトゲパント 60 mg QD）の有害事象を示す。

有害事象の発現割合は，EM 被験者 90.3%（28/31 例），CM 被験者 88.4%（137/155 例）であった（表 2.7.4-9）。

EM 被験者と CM 被験者の発現割合の差が 5%以上であった有害事象は，発熱（EM 被験者 6.5%［2 例］，CM 被験者 33.5%［52 例］，以下同順），上咽頭炎（38.7%［12 例］，11.6%［18 例］），筋肉痛（0%，6.5%［10 例］），COVID-19（19.4%［6 例］，0.6%［1 例］）及び歯肉炎（6.5%［2 例］，0.6%［1 例］）であった（表 2.7.4-19）。

表 2.7.4-17. 有害事象の要約：M22-056 試験，3101-303-002 試験

	M22-056 (EM) Atogepant 60 mg QD (N=132) n (%)	3101-303-002 (CM) Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
Treatment-emergent adverse events (TEAE)	57 (43.2)	165 (63.2)
Treatment-related TEAE	20 (15.2)	45 (17.2)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-emergent serious adverse events (TESAE)	0 (0.0)	7 (2.7)
TEAE leading to treatment discontinuation	1 (0.8)	9 (3.4)

Participants are counted only once within each category.
N = number of participants in the Safety Population.
n = number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n/N).

Cross reference: M22-056 12w CSR Table 14.3__1.1.1，3101-303-002 final CSR Table 14.3-2.1.1

表 2.7.4-18. 発現割合 5%以上の有害事象：M22-056 試験，3101-303-002 試験

Preferred Term	M22-056 (EM) Atogepant 60 mg QD (N=132) n (%)	3101-303-002 (CM) Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
便秘	13 (9.8)	26 (10.0)
上咽頭炎	8 (6.1)	11 (4.2)
悪心	6 (4.5)	25 (9.6)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA Version 27.0 (Study M22-056)，MedDRA Version 24.0 (Study 3101-303-002).

Cross reference: M22-056 12w CSR Table 14.3__1.2.1，3101-303-002 final CSR Table 14.3-2.1.2

表 2.7.4-19. 発現割合 5%以上の有害事象：3101-306-002 試験

Preferred Term	3101-303-002 CM Completers (N=155) n (%)	De Novo EM Participants (N=31) n (%)
発熱	52 (33.5)	2 (6.5)
上咽頭炎	18 (11.6)	12 (38.7)
便秘	17 (11.0)	4 (12.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (7.1)	3 (9.7)
膀胱炎	11 (7.1)	1 (3.2)
関節痛	8 (5.2)	2 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (5.2)	2 (6.5)
下痢	8 (5.2)	2 (6.5)
倦怠感	9 (5.8)	1 (3.2)
筋肉痛	10 (6.5)	0 (0.0)
頭痛	8 (5.2)	1 (3.2)
上腹部痛	6 (3.9)	2 (6.5)
COVID-19	1 (0.6)	6 (19.4)
食欲減退	5 (3.2)	2 (6.5)
ドライアイ	4 (2.6)	2 (6.5)
口内炎	3 (1.9)	2 (6.5)
歯肉炎	1 (0.6)	2 (6.5)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA Version 27.0.

Cross reference: 3101-306-002 final CSR Table 14.3-1.7

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項には評価資料の結果を示す。

2.7.4.3.1 M22-056 試験（12 週）

全般的に，ベースラインから二重盲検期間終了時までの各臨床検査パラメータの平均変化量は小さく，投与群間で同程度であった。

二重盲検期間に臨床検査値の PCS 基準に該当した被験者の割合について，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。二重盲検期間に PCS 基準に該当した被験者の割合が高かった臨床検査値は，白血球数が基準値の下限（以下「LLN」）の 0.9 倍未満（アトゲパント 10 mg QD 群 3.4%［4/117 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 3.2%［4/126 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 4.9%［6/123 例］，プラセボ群 5.3%［7/131 例］，以下同順），尿タンパクが 1+以上（17.4%［21/121 例］，12.5%［15/120 例］，7.4%［9/121 例］，15.9%［20/126 例］），尿中ブドウ糖が 1+以上（0.8%［1/125 例］，2.3%［3/129 例］，3.1%［4/131 例］，1.5%［2/132 例］）であり，その他の臨床検査値の PCS 基準に該当した被験者の割合は 3%未満であった（M22-056 12w CSR Section 12.3.2）。

2.7.4.3.2 3101-303-002 試験

全般的に，ベースラインから二重盲検期間終了時までの各臨床検査パラメータの平均変化量は小さく，投与群間で同程度であった。

臨床検査値の PCS 基準に該当した被験者の割合について，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。PCS 基準に該当した被験者の割合が高かった臨床検査値は，尿タンパクが 1+以上（アトゲパント 30 mg BID 群 13.6%［32/235 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 15.1%［37/245 例］，プラセボ群 12.2%［29/238 例］，以下同順），推定 GFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満（5.3%［13/246 例］，8.0%［20/251 例］，6.9%［17/247 例］），白血球数が LLN の 0.9 倍未満（6.2%［15/243 例］，7.5%［19/254 例］，4.8%［12/250 例］）であり，その他の臨床検査値の PCS 基準に該当した被験者の割合は 5%未満であった（3101-303-002 final CSR Section 12.3.2）。

2.7.4.3.3 3101-306-002 試験

全般的に，ベースラインから非盲検投与期間終了時までの各臨床検査パラメータの平均変化量は小さかった。

臨床検査値の PCS 基準に該当した被験者の割合はおおむね低かった。PCS 基準に該当した被験者の割合が高かった臨床検査値は，白血球数が LLN の 0.9 倍未満（13.6%［24/177 例］），ALT が ULN の 3 倍以上（4.8%［9/186 例］），尿タンパクが 1+以上（28.3%［49/173 例］）であり，その他の臨床検査値の PCS 基準に該当した被験者の割合は 4%未満であった（3101-306-002 final CSR Section 12.3.2）。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項には評価資料の結果を示す。

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 血圧

2.7.4.4.1.1.1 M22-056 試験（12 週）

ベースラインから二重盲検期間終了時までの血圧の平均変化量は小さく，投与群間で同程度であった。

二重盲検期間に血圧の PCS 基準に該当した被験者の割合について，投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。二重盲検期間に収縮期血圧上昇及び拡張期血圧上昇の PCS 基準に該当した被験者の割合は，座位及び立位ともにいずれの投与群でも 2%未満であった（M22-056 12w CSR Section 12.4.1.1）。

2.7.4.4.1.1.2 3101-303-002 試験

ベースラインから二重盲検期間終了時までの血圧の平均変化量は小さく，投与群間で同程度であった。

血圧の PCS 基準に該当した被験者の割合について，投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。収縮期血圧上昇及び拡張期血圧上昇の PCS 基準に該当した被験者の割合は，座位及び立位ともにいずれの投与群でも 1%未満であった（3101-303-002 final CSR Section 12.4.1.1）。

2.7.4.4.1.1.3 3101-306-002 試験

ベースラインから非盲検投与期間終了時までの血圧の平均変化量は小さかった。

収縮期血圧（座位又は立位）上昇の PCS 基準に該当した被験者は認められず，拡張期血圧（座位又は立位）上昇の PCS 基準に該当した被験者の割合は 4.3%（8/186 例）であった（3101-306-002 final CSR Section 12.4.1.1）。

2.7.4.4.1.2 体重

2.7.4.4.1.2.1 M22-056 試験（12 週）

ベースラインから二重盲検期間終了時までの体重の平均変化量は，アトゲパント 10 mg QD 群 –0.09 kg，アトゲパント 30 mg QD 群–0.42 kg，アトゲパント 60 mg QD 群–0.93 kg，プラセボ群 –0.05 kg であった。

二重盲検期間に体重減少の PCS 基準（7%以上の減少）に該当した被験者の割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 5.3%（7/132 例），プラセボ群 0.7%（1/134 例）であり，アトゲパント 10 mg

QD 群及びアトゲパント 30 mg QD 群では該当した被験者は認められなかった。体重増加の PCS 基準（7%以上の増加）に該当した被験者の割合はプラセボ群 0.7%（1 例）であり，アトゲパント 10 mg QD 群，アトゲパント 30 mg QD 群及びアトゲパント 60 mg QD 群では該当した被験者は認められなかった（M22-056 12w CSR Section 12.4.1.2）。

二重盲検期間に有害事象として報告された体重減少は認められなかった（2.7.6 項）。

2.7.4.4.1.2.2 3101-303-002 試験

ベースラインから二重盲検期間終了時までの体重の平均変化量は，アトゲパント 30 mg BID 群–0.95 kg，アトゲパント 60 mg QD 群–1.03 kg，プラセボ群 0.09 kg であった。

体重減少の PCS 基準（7%以上の減少）に該当した被験者の割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 5.5%（14/255 例），アトゲパント 60 mg QD 群 5.8%（15/257 例），プラセボ群 2.0%（5/254 例）であった。体重増加の PCS 基準（7%以上の増加）に該当した被験者の割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 2.0%（5 例），アトゲパント 60 mg QD 群 2.3%（6 例），プラセボ群 1.2%（3 例）であった（3101-303-002 final CSR Section 12.4.1.2）。

有害事象として報告された体重減少の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 1.9%（5/261 例）であり，アトゲパント 30 mg BID 群及びプラセボ群では認められなかった（2.7.6 項）。

2.7.4.4.1.2.3 3101-306-002 試験

ベースラインから非盲検投与期間終了時までの体重の平均変化量は–1.78 kg であった。

体重減少の PCS 基準（7%以上の減少）に該当した被験者の割合は 31.7%（59/186 例），体重増加の PCS 基準（7%以上の増加）に該当した被験者の割合は 4.3%（8 例）であった（3101-306-002 final CSR Section 12.4.1.2）。

有害事象として報告された体重減少の発現割合は 2.7%（5 例）であった（2.7.6 項）。

2.7.4.4.1.3 その他

2.7.4.4.1.3.1 M22-056 試験（12 週）

ベースラインから二重盲検期間終了時までの脈拍数の平均変化量は小さく，投与群間で同程度であった。

二重盲検期間に脈拍数の PCS 基準に該当した被験者の割合について，投与群間で臨床的に意味のある差はなかった（M22-056 12w CSR Section 12.4.1.1）。

2.7.4.4.1.3.2 3101-303-002 試験

ベースラインから二重盲検期間終了時までの脈拍数の平均変化量は小さく，投与群間で同程度であった。

脈拍数の PCS 基準に該当した被験者の割合について，投与群間で臨床的に意味のある差はなかった（3101-303-002 final CSR Section 12.4.1.1）。

2.7.4.4.1.3.3 3101-306-002 試験

ベースラインから非盲検投与期間終了時までの脈拍数の平均変化量は小さかった（3101-306-002 final CSR Section 12.4.1.1）。

脈拍数の PCS 基準に該当した被験者の割合は，増加及び減少ともに約 1%であった（3101-306-002 final CSR Table 14.3-5.2）。

2.7.4.4.2 心電図

アトゲパントの投与が心臓再分極に及ぼす影響は CGP-PK-04 試験で評価した。その結果を 2.7.2 項に示す。

2.7.4.4.2.1 M22-056 試験（12 週）

各 ECG パラメータのベースラインから二重盲検期間終了時までの平均変化量は小さく，投与群間で同程度であった。

ECG パラメータの PCS 基準に該当した被験者は認められなかった。

ECG パラメータの治験責任医師による総合評価で，ベースラインで正常，二重盲検期間終了時に臨床的に重要な異常と評価された被験者の割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 2.6%（3/114 例），アトゲパント 30 mg QD 群 1.7%（2/120 例），アトゲパント 60 mg QD 群 3.3%（4/123 例），プラセボ群 3.9%（5/128 例）であった。

二重盲検期間に臨床的に注目すべき基準に該当した被験者はすべての投与群で少なかった。二重盲検期間にベースライン後の Fridericia 補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（以下「QTcF」）が 480 msec 超の被験者は認められなかった。ベースライン後の QTcF が 450 msec 超の被験者の割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 1.6%（2/124 例），アトゲパント 30 mg QD 群 1.6%（2/129 例），アトゲパント 60 mg QD 群 0.8%（1/131 例），プラセボ群 0.8%（1/133 例）であった。QTcF のベースラインからの最大変化量が 30 msec 超 60 msec 以下であった被験者の割合は，アトゲパント 10 mg QD 群及びプラセボ群で各 0.8%（1 例）であり，アトゲパント 30 mg QD 群及びアトゲパント 60 mg QD 群では認められなかった。QTcF のベースラインからの最大変化量が 60 msec 超であった被験者は，いずれの投与群でも認められなかった（M22-056 12w CSR Section 12.4.2）。

2.7.4.4.2.2 3101-303-002 試験

各 ECG パラメータのベースラインから二重盲検期間終了時までの平均変化量は小さく，投与群間で同程度であった。

ECG パラメータの PCS 基準に該当した被験者の割合はすべての投与群で低かった。

ECG パラメータの治験責任医師による総合評価で，ベースラインで正常，二重盲検期間終了時に臨床的に重要な異常と評価された被験者は認められなかった。

臨床的に注目すべき基準に該当した被験者はすべての投与群で少なかった。ベースライン後の QTcF が 500 msec 超の被験者は認められなかった。ベースライン後の QTcF が 450 msec 超の被験者の割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 1.6%（4/246 例），アトゲパント 60 mg QD 群 2.0%（5/255 例），プラセボ群 7.2%（18/250 例）であった。ベースライン後の QTcF が 480 msec 超の被験者の割合は，アトゲパント 60 mg QD 群及びプラセボ群で各 0.4%（1 例）であり，アトゲパント 30 mg BID 群では認められなかった。QTcF のベースラインからの最大変化量が 30 msec 超 60 msec 以下であった被験者の割合は，すべての投与群で低かった。QTcF のベースラインからの最大変化量が 60 msec 超であった被験者は，いずれの投与群でも認められなかった（3101-303-002 final CSR Section 12.4.2）。

2.7.4.4.2.3 3101-306-002 試験

各 ECG パラメータのベースラインから非盲検投与期間終了時までの平均変化量は小さかった。

ECG パラメータの PCS 基準に該当した被験者は認められなかった。

ECG パラメータの治験責任医師による総合評価で，ベースラインで正常，非盲検投与期間終了時に臨床的に重要な異常と評価された被験者の割合は 0.6%（1/186 例）であった。この被験者は心電図 QT 延長（報告語：QT prolongation，軽度，非重篤，治験薬と関連なし）の有害事象が Day 364 に認められ，事象発現時の QTcF は 472 msec，QTcF のベースラインからの変化量は 29 msec であった（3101-306-002 final CSR Section 12.4.2）。

ベースライン後の QTcF が 480 msec 超の被験者は認められなかった。ベースライン後の QTcF が 450 msec 超の被験者の割合は 5.9%（11/186 例）であった（3101-306-002 final CSR Table 14.3-6.4）。QTcF のベースラインからの最大変化量が 30 msec 超 60 msec 以下であった被験者の割合は 5.9%（11 例）であり，60 msec 超であった被験者は認められなかった（3101-306-002 final CSR Table 14.3-6.5）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項には評価資料の結果を示す。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別

M22-056 試験の男女別の有害事象の発現割合（アトゲパント 10 mg QD 群，アトゲパント 30 mg QD 群，アトゲパント 60 mg QD 群，プラセボ群の順で記載，以下同順）は，男性は

40.0%（8/20 例），40.7%（11/27 例），45.5%（10/22 例），35.3%（6/17 例），女性は 46.2%（49/106 例），38.5%（40/104 例），42.7%（47/110 例），47.9%（56/117 例）であった。

全体集団のいずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上である有害事象の男女別の発現割合は，便秘（男性：0%，3.7%［1 例］，4.5%［1 例］，5.9%［1 例］，女性：4.7%［5 例］，8.7%［9 例］，10.9%［12 例］，4.3%［5 例］），上咽頭炎（男性：5.0%［1 例］，3.7%［1 例］，0%，11.8%［2 例］，女性：5.7%［6 例］，11.5%［12 例］，7.3%［8 例］，10.3%［12 例］）であった（J-CSS Table 3.6.2-2.2.1）。

3101-303-002 試験の男女別の有害事象の発現割合（アトゲパント 30 mg BID 群，アトゲパント 60 mg QD 群，プラセボ群の順で記載，以下同順）は，男性は 63.3%（19/30 例），41.7%（15/36 例），30.0%（9/30 例），女性は 55.5%（126/227 例），66.7%（150/225 例），52.0%（117/225 例）であった。

全体集団のいずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上である有害事象の男女別の発現割合は，便秘（男性：13.3%［4 例］，13.9%［5 例］，0%，女性：10.6%［24 例］，9.3%［21 例］，3.6%［8 例］），悪心（男性：6.7%［2 例］，2.8%［1 例］，3.3%［1 例］，女性：7.9%［18 例］，10.7%［24 例］，3.6%［8 例］）であった（J-CSS Table 3.3.2-2.2）。

3101-306-002 試験の男女別の有害事象の発現割合は，男性は 81.3%（13/16 例），女性は 89.4%（152/170 例）であった。

全体集団で発現割合が 10%以上である有害事象の男女別の発現割合は，発熱（男性：25.0%［4 例］，女性：29.4%［50 例］），上咽頭炎（男性：12.5%［2 例］，女性：16.5%［28 例］），便秘（男性：0%，女性：12.4%［21 例］）であった（J-CSS Table 3.2.2-2.2）。

2.7.4.5.1.2 年齢

M22-056 試験の年齢別の有害事象の発現割合（アトゲパント 10 mg QD 群，アトゲパント 30 mg QD 群，アトゲパント 60 mg QD 群，プラセボ群の順で記載，以下同順）は，40 歳未満は 50.9%（27/53 例），42.0%（21/50 例），44.9%（22/49 例），27.0%（10/37 例），40 歳以上 65 歳未満は 40.8%（29/71 例），36.7%（29/79 例），42.2%（35/83 例），51.1%（47/92 例），65 歳以上は 50.0%（1/2 例），50.0%（1/2 例），0%（0/0 例），100%（5/5 例）であった。

全体集団のいずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上である有害事象の年齢別の発現割合は，便秘（40 歳未満：0%，2.0%［1 例］，4.1%［2 例］，2.7%［1 例］，40 歳以上 65 歳未満：5.6%［4 例］，10.1%［8 例］，13.3%［11 例］，4.3%［4 例］，65 歳以上：50.0%［1 例］，50.0%［1 例］，0%，20.0%［1 例］），上咽頭炎（40 歳未満：5.7%［3 例］，8.0%［4 例］，8.2%［4 例］，8.1%［3 例］，40 歳以上 65 歳未満：5.6%［4 例］，10.1%［8 例］，4.8%［4 例］，9.8%［9 例］，65 歳以上：0%，50.0%［1 例］，0%，40.0%［2 例］）であった（J-CSS Table 3.6.2-2.1.1）。なお，65 歳以上の被験者数がいずれの投与群も 5 例以下と少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

3101-303-002 試験の年齢別の有害事象の発現割合（アトゲパント 30 mg BID 群，アトゲパント 60 mg QD 群，プラセボ群の順で記載，以下同順）は，40 歳未満は 64.4%（65/101 例），64.1%（66/103 例），49.1%（52/106 例），40 歳以上 65 歳未満は 50.7%（75/148 例），62.9%（95/151 例），48.6%（68/140 例），65 歳以上は 62.5%（5/8 例），57.1%（4/7 例），66.7%（6/9 例）であった。

全体集団のいずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上である有害事象の年齢別の発現割合は，便秘（40 歳未満：7.9%［8 例］，12.6%［13 例］，1.9%［2 例］，40 歳以上 65 歳未満：12.2%［18 例］，7.3%［11 例］，4.3%［6 例］，65 歳以上：25.0%［2 例］，28.6%［2 例］，0%），悪心（40 歳未満：7.9%［8 例］，11.7%［12 例］，5.7%［6 例］，40 歳以上 65 歳未満：7.4%［11 例］，7.3%［11 例］，2.1%［3 例］，65 歳以上：12.5%［1 例］，28.6%［2 例］，0%）であった（J-CSS Table 3.3.2-2.1）。なお，65 歳以上の被験者数がいずれの投与群も 10 例以下と少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

3101-306-002 試験の年齢別の有害事象の発現割合は，40 歳未満 86.7%（52/60 例），40 歳以上 65 歳未満 89.5%（111/124 例），65 歳以上 100%（2/2 例）であった。

全体集団で発現割合が 10%以上である有害事象の年齢別の発現割合は，発熱（40 歳未満：30.0%［18 例］，40 歳以上 65 歳未満：28.2%［35 例］，65 歳以上：50.0%［1 例］），上咽頭炎（40 歳未満：20.0%［12 例］，40 歳以上 65 歳未満：13.7%［17 例］，65 歳以上：50.0%［1 例］），便秘（40 歳未満：15.0%［9 例］，40 歳以上 65 歳未満：8.9%［11 例］，65 歳以上：50.0%［1 例］）であった（J-CSS Table 3.2.2-2.1）。なお，65 歳以上の被験者数が 2 例と少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

2.7.4.5.1.3 腎機能

M22-056 試験の腎機能別の有害事象の発現割合（アトゲパント 10 mg QD 群，アトゲパント 30 mg QD 群，アトゲパント 60 mg QD 群，プラセボ群の順で記載，以下同順）は，正常 48.9%（43/88 例），39.1%（34/87 例），39.8%（35/88 例），46.1%（47/102 例），軽度障害 36.8%（14/38 例），38.6%（17/44 例），50.0%（22/44 例），46.9%（15/32 例）であった。中等度以上障害に該当した被験者は，いずれの投与群でも認められなかった。

全体集団のいずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上である有害事象の腎機能別の発現割合は，便秘（正常：3.4%［3 例］，6.9%［6 例］，9.1%［8 例］，4.9%［5 例］，軽度障害：5.3%［2 例］，9.1%［4 例］，11.4%［5 例］，3.1%［1 例］），上咽頭炎（正常：6.8%［6 例］，10.3%［9 例］，8.0%［7 例］，9.8%［10 例］，軽度障害：2.6%［1 例］，9.1%［4 例］，2.3%［1 例］，12.5%［4 例］）であった（J-CSS Table 3.6.2-2.3.1）。

3101-303-002 試験の腎機能別の有害事象の発現割合（アトゲパント 30 mg BID 群，アトゲパント 60 mg QD 群，プラセボ群の順で記載，以下同順）は，正常 52.1%（61/117 例），68.5%

（85/124 例），49.5%（49/99 例），軽度障害 59.5%（78/131 例），58.8%（77/131 例），50.3%（75/149 例），中等度以上障害 66.7%（6/9 例），50.0%（3/6 例），28.6%（2/7 例）であった。
全体集団のいずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上である有害事象の腎機能別の発現割合は，便秘（正常：8.5%［10 例］，8.1%［10 例］，2.0%［2 例］，軽度障害：13.0%［17 例］，10.7%［14 例］，4.0%［6 例］，中等度以上障害：11.1%［1 例］，33.3%［2 例］，0%），悪心（正常：8.5%［10 例］，9.7%［12 例］，5.1%［5 例］，軽度障害：6.1%［8 例］，9.2%［12 例］，2.7%［4 例］，中等度以上障害：22.2%［2 例］，16.7%［1 例］，0%）であった（J-CSS Table 3.3.2-2.3）。なお，中等度以上障害の被験者数がいずれの投与群も 10 例以下と少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

3101-306-002 試験の腎機能別の有害事象の発現割合は，正常は 89.5%（111/124 例），軽度障害は 86.7%（52/60 例），中等度以上障害は 100%（2/2 例）であった。
全体集団で発現割合が 10%以上である有害事象の腎機能別の発現割合は，発熱（正常：26.6%［33 例］，軽度障害：33.3%［20 例］，中等度以上障害：50.0%［1 例］），上咽頭炎（正常：16.9%［21 例］，軽度障害：15.0%［9 例］，中等度以上障害：0%），便秘（正常：11.3%［14 例］，軽度障害：11.7%［7 例］，中等度以上障害：0%）であった（J-CSS Table 3.2.2-2.3）。なお，中等度以上障害の被験者数が 2 例と少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因の部分集団解析は実施しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用の概要を 2.7.2 項に示す。
アトゲパントは食事の有無を問わず投与できる。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

非臨床の生殖発生毒性試験の概要を 2.6.6.6 項に示す。
ラット及びウサギの胚胎児発生試験並びにラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験が終了している。投与可能な最大量又は最大耐量までの投与量で，奇形又は受胎能に関する所見はみられなかった。動物で内臓及び骨格の変異の発生毒性がみられたが，その用量はヒトの最大推奨用量（60 mg QD）での臨床曝露量の 8 倍以上であった。授乳ラットの乳汁中アトゲパント濃度は血漿中濃度の約 2 倍であった。

妊娠中及び授乳中の女性はアトゲパントの臨床試験から除外した。臨床試験期間中に妊娠した女性は，当該試験への参加を中止し，治験薬の投与を中止した。

評価資料では，3101-303-002 試験で 1 例（アトゲパント 60 mg QD 群）に妊娠が報告され，本妊娠の転帰は健康な満期産児の出産であった。先天性奇形は報告されなかった。M22-056 試験及び 3101-306-002 試験では妊娠の報告はなかった。

健康授乳女性を対象に血漿中及び乳汁中の薬物動態並びに乳汁移行を評価した M22-394 試験の結果を 2.7.2 項に示す。アトゲパントを授乳婦に単回経口投与したときの乳汁中のアトゲパントの最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は血漿中と比べ顕著に低く，アトゲパントの乳汁 / 血漿中濃度比の平均値は 0.0755 であった。アトゲパントの乳汁中への累積移行量は 0.02%未満であり，算出された乳児相対摂取量は 0.2%未満であった。

2.7.4.5.5 過量投与

片頭痛予防に対するアトゲパント経口投与の最大推奨用量は 60 mg QD である。

評価資料で重篤な有害事象として過量投与の報告はなかった。参考資料では 3 例に重篤な有害事象として過量投与が報告された。いずれもアトゲパントに関連するものではなく，アセトアミノフェン，エスシタロプラム及びチザニジン（各 1 例）の過量投与であった。

参考資料である 3101-302-002 試験で重篤な有害事象として自殺企図が報告された 1 例でアトゲパントの過量投与が疑われた。この被験者には慢性の大うつ性障害及び自殺企図の病歴があり，精神病の再発があった。アトゲパントの過量投与が関連した自殺企図が Day 63 に認められ，治験責任医師により，重症度は高度で，治験薬と関連なしと評価された。正確な服用量は不明であるが，治験責任医師の報告によるとアトゲパントを最大 16 錠服用した可能性があった。アトゲパント 60 mg QD の投与を中止した。他に，軽度の悪心及び挫傷が非重篤な有害事象として報告された。救急治療室に到着時，被験者は無気力であったが，簡単な質問には回答した。身体診察では傾眠傾向はあるものの，場所や自分自身，状況は認識していた。被験者には気分の落ち込みがみられ，泣き出しそうで，自傷の意思が観察された。被験者は Day 71 まで入院し，同日に回復したと報告された。本事象の叙述は 3101-302-002 final CSR Section 14.3.3 に示す。

治療用量を超える用量（すなわちアトゲパント 60 mg/日超）を投与した第 I 相試験（MK-8031 P002 試験，MK-8031 P004 試験，3101-101-002 試験，CGP-PK-04 試験）及び第 II/III 相試験（CGP-MD-01 試験）の安全性データを評価し，臨床診療で投与される用量を超えるアトゲパント用量の潜在的な影響を検討した。薬物動態試験では，単回投与ではアトゲパント 300 mg まで，反復投与ではアトゲパント 170 mg/日までを 28 日間連日投与した。第 II/III 相試験の CGP-MD-01 試験では，アトゲパント 60 mg BID までを 12 週間投与した。治療用量を超えるアトゲパントに曝露した被験者数を表 2.7.4-20 に示す。

これらのデータから，治療用量を投与した試験での安全性所見と比較して，治療用量を超えるアトゲパントを投与された被験者でよくみられる有害事象，並びにその他の安全性パラメータの発現割合の増加及び重症度の悪化などの明らかなエビデンスは認められなかった。更に，通常の臨床検査（血液生化学的検査，肝機能検査，血液学的検査，尿検査を含む），ECG，バイタルサイン，C-SSRS の評価から，アトゲパントに関連する臨床的に意味のある異常は認めら

れなかった。また，治療用量を超える用量でのアトゲパントに関連するアミノトランスフェラーゼの増加は認められなかった。

表 2.7.4-20. 治療用量を超えるアトゲパントを投与した試験の一覧

Study	Objectives/Design	Supratherapeutic Doses (number of participants)
MK-8031 P002	Safety, PK Part 1 (Panel A): Randomized, double-blind, placebo-controlled, single rising dose Part 2 (Panels B, C, D, and E): Randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple rising-dose; Panels B, C, D = QD ×10 days; Panel E = BID × 10 days (Panels C and D included supratherapeutic doses of atogepant)	Atogepant 100 mg (6) Atogepant 170 mg (6) Atogepant 200 mg (6) Atogepant 100 mg (6) Atogepant 170 mg (6)
MK-8031 P004	Safety, PK Randomized, double-blind, placebo-controlled, unbalanced-comparison, parallel-group, single-site, multiple-dose. 28 days	Atogepant 170 mg (23)
3101-101-002	Safety, PK Randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center. 8 days	Atogepant 60 mg BID (16)
CGP-PK-04	Thorough QT (single-dose) Randomized, double-blind, placebo- and active-controlled (moxifloxacin), crossover Single dose	Atogepant 300 mg (6 [Part A]) (60 [Part B])
CGP-MD-01	Efficacy and safety Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group 12 weeks	Atogepant 60 mg BID (91)

PK = pharmacokinetics

関連する安全性の結果を試験ごとに以下に要約する。

<u>MK-8031 P002 試験</u>

MK-8031 P002 試験での健康若年成人男性に対するアトゲパント 40 mg，100 mg，170 mg 及び 200 mg の単回投与の忍容性は全般的に良好であった。重篤な有害事象は報告されず，治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

健康若年成人男性に対するアトゲパント 50 mg QD，100 mg QD，170 mg QD 及び 30 mg BID の 10 日間の連日投与の忍容性は全般的に良好であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

MK-8031 P004 試験

MK-8031 P004 試験での健康成人男性及び女性に対するアトゲパント 170 mg の 28 日間の連日投与の忍容性は全般的に良好であった。重篤な有害事象の（交通事故による）くも膜下出血を除き，すべての有害事象の重症度は軽度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例に認められ，1 例は前述のくも膜下出血，もう 1 例は精神活動過多であった。精神活動過多は治験責任医師により治験薬と関連ありと評価された。1 例に Day 29（最終投与後 24 時間）に AST 上昇（ULN の約 2.2 倍）が報告された。これは，運動に起因するクレアチンホスホキナーゼ上昇を伴っており，ALT は基準範囲内であった。AST は試験終了後来院 14 日に基準範囲内に回復した。C-SSRS の評価による自殺傾向及び自殺念慮は報告されなかった。

3101-101-002 試験

3101-101-002 試験での健康成人に対するアトゲパント 60 mg BID までの単回投与及び反復投与は安全であり，忍容性は良好であった。すべての有害事象の重症度は軽度であり，用量の増加に伴う有害事象の発現割合の増加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は認められなかった。治験責任医師により治験薬と関連ありと評価された有害事象は認められなかった。治験薬と関連あるアミノトランスフェラーゼの上昇は認められなかった。C-SSRS の評価による自殺傾向及び自殺念慮は報告されなかった。

CGP-PK-04 試験

CGP-PK-04 試験での健康成人に対する治療用量を超えるアトゲパント 300 mg の単回投与の忍容性は良好であった。有害事象の発現割合は，プラセボ群及びモキシフロキサシン群と比較してアトゲパント群で低かった。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は認められなかった。治療用量を超えるアトゲパントの単回投与に対する安全性の懸念は特定されなかった。

CGP-MD-01 試験

CGP-MD-01 試験では，被験者をアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，60 mg QD，30 mg BID，60 mg BID，又はプラセボのいずれかに無作為に割り付けた。アトゲパントのすべての用量での忍容性は良好であった。よくみられる有害事象の発現割合は，疲労を除き，最大推奨用量であるアトゲパント 60 mg QD 群と比較して，治療用量を超えるアトゲパント 60 mg BID 群で同程度又は低かった。アトゲパント 60 mg BID 群で重篤な有害事象は報告されなかった。潜在的な Hy's law 基準に該当した被験者は認められなかった。アトゲパントに関連する肝機能の安全性の問題は特定されず，プラセボ群及び他のアトゲパント群と比較して，アトゲパント 60 mg BID 群でアミノトランスフェラーゼ上昇の発現割合の増加は認められなかった。安全性解析対象集団（ベースラインの平均 BMI が 30.1 kg/m^2）では，アトゲパントの用量増加に伴い平均体重は減少し（アトゲパント 10 mg QD 群 0.03 kg 減少，アトゲパント 30 mg QD 群 0.26 kg 減少，アトゲパント 30 mg BID 群 0.57 kg 減少，アトゲパント 60 mg QD 群 0.50 kg 減少，アトゲパント 60 mg BID 群 0.86 kg 減少，プラセボ群 0.33 kg 増加），PCS 基準であるベースライン後の体重減

少が 7%以上の被験者の割合もアトゲパントの用量増加に伴い増加した（アトゲパント 10 mg QD 群 3.3%，アトゲパント 30 mg QD 群 3.9%，アトゲパント 30 mg BID 群 4.8%，アトゲパント 60 mg QD 群 3.9%，アトゲパント 60 mg BID 群 6.8%，プラセボ群 2.2%）。投与期間中に自殺行動の報告はなく，アトゲパント群では実行する意思のある自殺念慮も認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用の可能性に関する CMC，非臨床及び臨床データを表 2.7.4-21 に示す。

アトゲパントの薬理学的クラス及び薬理学的特性，並びに非臨床安全性試験及び臨床試験で乱用のシグナルが特定されなかったことから，アトゲパントの乱用の潜在的リスクがないことが裏付けられる。

カルシトニン遺伝子関連ペプチド（以下「CGRP」）シグナル伝達が薬物による報酬系強化，身体依存，又は離脱症状に関連するとの文献報告はない。アトゲパントは強力な CGRP 受容体拮抗薬であり（Ki = 15–26 pmol/L），薬物乱用に関連すると知られている種々の中枢神経系標的（ドパミン，カンナビノイド，アセチルコリン及びオピオイド受容体，γ-アミノ酪酸又は N-メチル-D-アスパラギン酸受容体複合体，並びにドパミン，セロトニン及びノルエピネフリン輸送体等）に対する強い親和性を示していない。アトゲパントは，承認されているオピオイド及び乱用の可能性があると知られている他の薬剤のいずれとも構造的に類似していない。また，難水溶性であることにより注射での乱用が困難である。アトゲパントの合成に複雑な工程を要することが，違法な合成を不可能にしている。アトゲパントの脳透過性は低く，サルでは有効濃度よりかなり高い血漿中濃度でも中枢の CGRP 受容体占有率は低かった（17%–26%）。

げっ歯類での急性及び反復性の高用量投与の影響を機能観察総合評価法により評価した試験では，アトゲパントに観測可能な行動効果はおおむね認められていない。薬物乱用に関する非臨床試験での結果も陰性であった。特に，最高用量（アトゲパント 60 mg）をヒトに投与したときの全身曝露量より約 8.5 倍高い全身曝露量をもたらす用量のアトゲパントに 28 日間曝露させた雄のラットで，退薬症候は認められなかった（CGP-PH-07 試験）。更に，ヘロインの自己投与訓練を行ったラットを用いた静脈内自己投与試験では，ヒトの有効用量アトゲパント 60 mg にほぼ相当する血漿中濃度をもたらすアトゲパント用量で，強化効果の所見は認められなかった（CGP-PH-08 試験）。入手可能な情報では，ヒトでのアトゲパントの乱用性試験は実施されていない。

表 2.7.4-21. 薬物乱用の可能性に関する CMC，非臨床及び臨床の情報

Abuse-Potential Assessments	Source Data/Location
Chemistry studies: a) Structure b) Ability to cross blood brain barrier	Structure: Module 2.3.S.1.2 Ability to cross blood brain barrier: Module 4.2.1.2-2, Study PD006
Receptor-ligand binding and functional studies	Module 4.2.1.1-1, Study PD001 Module 4.2.1.2-3, Study PD005
Safety studies in animals, including: a) General behavioral observation from safety pharmacology studies b) Physical-Dependence study c) Self-administration study	Animal Studies: Module 4.2.1.3-1, Study TT# 11-5500 (Neurobehavioral studies in mice by Irwin method) Module 4.2.3.2-3: TT#11-1106 (14-day rat with functional observational battery) Module 4.2.3.7.4-1: CGP-PH-07 (Physical dependence in rats) Module 4.2.3.7.4-2: CGP-PH-08 (Self-administration in Rats)
Information related to overdose during clinical studies	Module 5: Individual Clinical Study Reports
Assessment of the incidence of abuse during clinical studies	No human abuse potential study or a human physical dependence study proposed[a]
Postmarketing Data	Module 5: Periodic Safety Update Report

a. The FDA granted a waiver for conducting human abuse liability for atogepant due to the totality of available information supporting the lack of abuse potential risk.

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

非臨床試験及び臨床試験の結果から，アトゲパントの急激な投与中止に伴う身体依存及びそれに続く離脱症状のリスクは示唆されていない。評価資料で，薬物耐性及び薬剤離脱症候群の有害事象は報告されなかった。

M22-056 試験で実薬継続投与期間に移行しなかった被験者での二重盲検期間の投与終了後の有害事象として，片頭痛及び頭痛は認められなかった（表 2.7.4.7-11）。

3101-303-002 試験で投与終了後の有害事象として認められた片頭痛の発現割合（アトゲパント 30 mg BID 群，アトゲパント 60 mg QD 群，プラセボ群の順で記載，以下同順）は，0.6%（1/179 例），1.2%（2/169 例），0.6%（1/169 例），頭痛の発現割合は，0%，0.6%（1 例），0.6%（1 例）であった（表 2.7.4.7-12）。

3101-306-002 試験で投与終了後の有害事象として認められた頭痛の発現割合は 1.6%（3/186 例）であり，片頭痛は認められなかった（表 2.7.4.7-13）。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

アトゲパントの自動車運転及び機械操作に対する影響については臨床開発プログラムで系統的に評価していないが，精神機能並びに自動車運転及び機械操作能力に対する障害は臨床試験で収集された安全性データからは示唆されていない。

M22-056 試験での傾眠の発現割合（アトゲパント 10 mg QD 群，アトゲパント 30 mg QD 群，アトゲパント 60 mg QD 群，プラセボ群の順で記載，以下同順）は，0%（0/126 例），1.5%（2/131 例），1.5%（2/132 例），0.7%（1/134 例），浮動性めまいの発現割合は，0.8%（1 例），0%，1.5%（2 例），1.5%（2 例）であった。

3101-303-002 試験での傾眠の発現割合（アトゲパント 30 mg BID 群，アトゲパント 60 mg QD 群，プラセボ群の順で記載，以下同順）は，0.8%（2/257 例），1.1%（3/261 例），1.2%（3/255 例），浮動性めまいの発現割合は，4.3%（11 例），4.6%（12 例），3.1%（8 例）であった。

3101-306-002 試験での傾眠の発現割合は 1.1%（2/186 例），浮動性めまいの発現割合は 1.1%（2 例）であった。

評価資料での傾眠及び浮動性めまいの発現割合は低く，プラセボ対照試験では傾眠及び浮動性めまいの発現割合に用量依存性は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

アトゲパント（10 mg，30 mg 又は 60 mg QD）は，2021 年 9 月 28 日（国際誕生日）に成人の EM の予防治療薬として初めて米国で承認された。アトゲパント（60 mg QD）は，成人患者に対する CM の予防治療薬としても承認されている。2024 年 9 月 27 日現在，アトゲパントは世界 54 ヵ国で承認されている。推定累積市販後曝露数は，最初の承認から 2024 年 9 月 30 日までで [redacted] 人年であった。

文献を含む全情報源から得られたすべての重篤及び非重篤な市販後報告及び臨床試験で認められた重篤な有害事象の週 1 回の評価，食品医薬品局（FDA）Adverse Event Reporting System データベースから得られたデータマイニングスコアの四半期ごとの評価，注目すべき有害事象の知見の概要を含む定期報告（定期的安全性最新報告，治験安全性最新報告，定期副作用報告等）並びに市販後調査などの継続的な通常の医薬品安全性監視をとおして，申請者は新たな潜在的安全性シグナルをモニタリングしている。

アトゲパントの全般的な安全性は，2021 年 9 月 28 日から 2024 年 9 月 27 日までに得られた市販後報告（自発報告，依頼に基づく非自発的な報告，文献）のレビューにより評価した。申請者のグローバル安全性データベースから 15236 例 28864 件の事象が得られ，これらは主に片頭痛（5792 例）及び適応症不明（8733 例）の患者からの報告であった。

報告された事象のうち，重篤事象は 5.85%（892/15236 例），非重篤事象は 94.1%（14344/15236 例）であった。非自発的な情報源（主に患者支援プログラムを通じて収集）からの報告は 78.3%（11931/15236 例）であった。

発現割合が高かった SOC は神経系障害（48%［7323/15236 例］）であり，発現割合が高かった PT は片頭痛及び頭痛であった。

主な有害事象（発現割合が 5%超）は，片頭痛，薬効欠如，頭痛，悪心，便秘及び疲労であった。悪心，便秘及び疲労は，アトゲパントの添付文書に記載されている。片頭痛及び頭痛は，基礎疾患によるものである。薬効欠如は，アトゲパント及びその他の片頭痛予防薬でも予測される事象である。被験者がより大きな効果を期待している場合には，月間片頭痛日数が客観的に減少したとしても，被験者は効果が十分でないと感じることがある。これは市販後の自発報告では特にあてはまり，そのほとんどが医学的に確認されていない。有効性の欠如による安全性の懸念は認められていない。

主な重篤な有害事象（10 例超）は，痙攣発作（50 例［0.32%］），外科手術（42 例［0.27%］），片頭痛（40 例［0.26%］），死亡（32 例［0.21%］），脳卒中（29 例［0.19%］），意識消失（27 例［0.17%］），入院（23 例［0.15%］），自殺念慮（21 例［0.13%］），脊椎手術（19 例［0.12%］），悪性新生物（18 例［0.12%］），転倒（17 例［0.11%］），全身性エリテマトーデス（13 例［0.08%］），便秘（12 例［0.08%］）及び脳新生物（11 例［0.07%］）であった。

- 痙攣発作：Designated medical event（常に重篤と評価する事象）であり，定期的に評価している。安全性の懸念は認められていない。
- 外科手術：病因を特定しない非特異的用語である。新たな安全性の懸念は認められていない。
- 片頭痛：基礎疾患によるものである。
- 死亡：内訳は，原因不明（31 例）及び自然死（1 例）であり，いずれも情報が限られていた。安全性の懸念は認められていない。
- 脳卒中：脳血管イベントの一部であり，不足情報である。脳卒中の発現がアトゲパントの投与開始前であった 1 例に関しては，時間的な根拠に乏しい。情報が限られていた（病歴，発現時期，治療の詳細，又は事象の詳細が不足）24 例に関しては，医学的に意味のある評価ができなかった。4 例に関しては，既往歴（脳卒中，心筋梗塞，高血圧，又は高コレステロール）及び併発事象（心臓弁膜疾患又は椎骨脳底動脈解離）との交絡が認められた。安全性の懸念は認められていない。
- 意識消失：3 例に関しては，評価対象外又は時間的な根拠に乏しいと判断された。情報が限られていた（病歴，発現時期，治療の詳細，又は事象の詳細が不足）10 例に関しては，医学的に意味のある評価ができなかった。14 例に関しては，既存疾患，併用薬との関連性，又は他の病因との交絡が認められた。新たな安全性の懸念は認められていない。
- 入院：病因を特定しない非特異的用語である。新たな安全性の懸念は認められていない。
- 転倒：情報が限られていた（転倒に至った事象の詳細が不足）8 例に関しては，医学的に意味のある評価ができなかった。残りの 9 例に関しては，偶発的事象である又は患者の転倒リスクを高める既存の病歴との交絡が認められた。新たな安全性の懸念は認められていない。
- 自殺念慮：アトゲパントは中枢神経系に作用する化合物であることから，自殺念慮は調査対象である。安全性の懸念は認められていない。

- 悪性新生物，脳新生物，全身性エリテマトーデス：生物学的に根拠に乏しい。
- 便秘：添付文書に記載されており，重篤な消化管事象（便秘を含む）は調査対象である。安全性の懸念は認められていない。

市販後報告のレビューから，アトゲパントに対する新たな安全性リスクは特定されなかった。

参考文献

該当文献なし。

2.7.4.7 付録

表2.7.4.7-1

Table 14.3-1.1.J
Treatment Duration
Safety Population

	Placebo (N=52)	Atogepant 30 mg BID (N=51)	Atogepant 60 mg QD (N=54)
Treatment Duration (Days), n1 (%)			
>= 1	52 (100.0)	51 (100.0)	54 (100.0)
>= 7	52 (100.0)	51 (100.0)	54 (100.0)
>= 14	52 (100.0)	51 (100.0)	54 (100.0)
>= 21	52 (100.0)	50 (98.0)	54 (100.0)
>= 28	52 (100.0)	50 (98.0)	54 (100.0)
>= 35	52 (100.0)	50 (98.0)	54 (100.0)
>= 42	52 (100.0)	50 (98.0)	54 (100.0)
>= 49	52 (100.0)	50 (98.0)	54 (100.0)
>= 56	52 (100.0)	50 (98.0)	54 (100.0)
>= 63	52 (100.0)	50 (98.0)	54 (100.0)
>= 70	52 (100.0)	50 (98.0)	54 (100.0)
>= 77	52 (100.0)	50 (98.0)	54 (100.0)
>= 84	51 (98.1)	50 (98.0)	54 (100.0)
Mean (SD)	85.3 (1.14)	84.0 (9.88)	85.2 (0.55)
Median	85.0	85.0	85.0
Q1, Q3	85.0, 85.0	85.0, 86.0	85.0, 85.0
Min, Max	83, 92	15, 87	85, 87
n	52	51	54
Participant-Years	12.2	11.7	12.6

Treatment Duration = last study treatment date - first study treatment date + 1.
Participant-Years = (total treatment duration in days)/365.25.
N = Number of Japanese participants in Safety Population.
n1 = Number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n1/N).

表2.7.4.7-2

[redacted]20[redacted] 11:17 <[redacted]>
Atogepant
STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])
R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.3__1.3.1

Common (>= 2%) Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

Preferred Term	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
便秘	6 (4.5)	5 (4.0)	10 (7.6)	13 (9.8)
上咽頭炎	14 (10.4)	7 (5.6)	13 (9.9)	8 (6.1)
悪心	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (3.1)	6 (4.5)
下痢	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	5 (3.8)
インフルエンザ	2 (1.5)	2 (1.6)	0 (0.0)	5 (3.8)
上腹部痛	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)
背部痛	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.3)
COVID-19	3 (2.2)	2 (1.6)	2 (1.5)	3 (2.3)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.3)
回転性めまい	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	3 (2.3)
食欲減退	0 (0.0)	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (1.5)
咽頭炎	2 (1.5)	3 (2.4)	3 (2.3)	1 (0.8)
膀胱炎	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; gender-specific percentages are relative to the number of subjects with the corresponding gender.

Program source code: [redacted]

表2.7.4.7-3

Table 14.3-2.1.3
Number (%) of Participants with Common (>= 2%) Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
便秘	8 (3.1)	28 (10.9)	26 (10.0)
悪心	9 (3.5)	20 (7.8)	25 (9.6)
浮動性めまい	8 (3.1)	11 (4.3)	12 (4.6)
上咽頭炎	11 (4.3)	10 (3.9)	11 (4.2)
食欲減退	0 (0.0)	7 (2.7)	9 (3.4)
疲労	7 (2.7)	11 (4.3)	8 (3.1)
発熱	3 (1.2)	2 (0.8)	8 (3.1)
尿路感染	3 (1.2)	10 (3.9)	6 (2.3)
腹痛	3 (1.2)	6 (2.3)	5 (1.9)
下痢	6 (2.4)	2 (0.8)	5 (1.9)
不眠症	5 (2.0)	5 (1.9)	5 (1.9)
COVID-19	5 (2.0)	4 (1.6)	4 (1.5)
片頭痛	5 (2.0)	3 (1.2)	4 (1.5)
上腹部痛	5 (2.0)	7 (2.7)	3 (1.1)
関節痛	6 (2.4)	5 (1.9)	3 (1.1)
背部痛	0 (0.0)	6 (2.3)	3 (1.1)
上気道感染	6 (2.4)	6 (2.3)	2 (0.8)

Participants counted only once within each preferred term.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

表2.7.4.7-4

Table 14.3-2.3.J
Number (%) of Participants with Common (>= 2%) Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	Placebo (N=52) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=51) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=54) n (%)
便秘	2 (3.8)	5 (9.8)	6 (11.1)
発熱	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (7.4)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)
腹痛	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)
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)	2 (3.7)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)
不眠症	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (3.7)
悪心	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (3.7)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)
膀胱炎	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
食欲減退	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)
浮動性めまい	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (1.9)
胃炎	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)
上咽頭炎	4 (7.7)	1 (2.0)	1 (1.9)
口内炎	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)
子宮平滑筋腫 [f]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
関節痛	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
皮下出血	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
月経中間期出血 [f]	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
閉経期症状 [f]	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
痒疹	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)

Participants counted only once within each preferred term.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.
N = Number of Japanese participants in Safety Population.

表2.7.4.7-5

Table 14.3-1.6
Common (>=2%) Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	3101-303-002 CM Completers (N=155) n (%)	De Novo EM Participants (N=31) n (%)	Total (N=186) n (%)
発熱	52 (33.5)	2 (6.5)	54 (29.0)
上咽頭炎	18 (11.6)	12 (38.7)	30 (16.1)
便秘	17 (11.0)	4 (12.9)	21 (11.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (7.1)	3 (9.7)	14 (7.5)
膀胱炎	11 (7.1)	1 (3.2)	12 (6.5)
関節痛	8 (5.2)	2 (6.5)	10 (5.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (5.2)	2 (6.5)	10 (5.4)
下痢	8 (5.2)	2 (6.5)	10 (5.4)
倦怠感	9 (5.8)	1 (3.2)	10 (5.4)
筋肉痛	10 (6.5)	0 (0.0)	10 (5.4)
頭痛	8 (5.2)	1 (3.2)	9 (4.8)
上腹部痛	6 (3.9)	2 (6.5)	8 (4.3)
悪心	7 (4.5)	1 (3.2)	8 (4.3)
COVID-19	1 (0.6)	6 (19.4)	7 (3.8)
食欲減退	5 (3.2)	2 (6.5)	7 (3.8)
胃腸炎	7 (4.5)	0 (0.0)	7 (3.8)
回転性めまい	6 (3.9)	1 (3.2)	7 (3.8)
ドライアイ	4 (2.6)	2 (6.5)	6 (3.2)
口腔ヘルペス	5 (3.2)	1 (3.2)	6 (3.2)
口腔咽頭痛	5 (3.2)	1 (3.2)	6 (3.2)
齲歯	4 (2.6)	1 (3.2)	5 (2.7)
湿疹	5 (3.2)	0 (0.0)	5 (2.7)
口内炎	3 (1.9)	2 (6.5)	5 (2.7)
体重減少	4 (2.6)	1 (3.2)	5 (2.7)
腹部不快感	3 (1.9)	1 (3.2)	4 (2.2)
腹痛	4 (2.6)	0 (0.0)	4 (2.2)
眼精疲労	3 (1.9)	1 (3.2)	4 (2.2)
背部痛	3 (1.9)	1 (3.2)	4 (2.2)
アレルギー性結膜炎	4 (2.6)	0 (0.0)	4 (2.2)
胃食道逆流性疾患	4 (2.6)	0 (0.0)	4 (2.2)
四肢痛	4 (2.6)	0 (0.0)	4 (2.2)
歯周炎	4 (2.6)	0 (0.0)	4 (2.2)
歯痛	3 (1.9)	1 (3.2)	4 (2.2)
咳嗽	2 (1.3)	1 (3.2)	3 (1.6)
脂質異常症	2 (1.3)	1 (3.2)	3 (1.6)
小腸炎	2 (1.3)	1 (3.2)	3 (1.6)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.

Table 14.3-1.6
Common (>=2%) Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	3101-303-002 CM Completers (N=155) n (%)	De Novo EM Participants (N=31) n (%)	Total (N=186) n (%)
歯肉炎	1 (0.6)	2 (6.5)	3 (1.6)
不眠症	2 (1.3)	1 (3.2)	3 (1.6)
耳鳴	2 (1.3)	1 (3.2)	3 (1.6)
蕁麻疹	2 (1.3)	1 (3.2)	3 (1.6)
ざ瘡	1 (0.6)	1 (3.2)	2 (1.1)
結膜炎	1 (0.6)	1 (3.2)	2 (1.1)
浮動性めまい	1 (0.6)	1 (3.2)	2 (1.1)
皮膚乾燥	1 (0.6)	1 (3.2)	2 (1.1)
咽頭炎	1 (0.6)	1 (3.2)	2 (1.1)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
尾骨痛	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
結膜充血	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
コロナウイルス感染	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
舌炎	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
鼻閉	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
蛋白尿	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
がま腫	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
鼻炎	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
強膜炎	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
睡眠不足	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
熱傷	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
水痘	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.

表2.7.4.7-6

Table 14.3.1-1.3
Common (>= 2%) Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group and Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	System Organ Class	Placebo (N=186) n (%)	Atogepant 10-mg QD (N=93) n (%)	Atogepant 30-mg QD (N=183) n (%)	Atogepant 60-mg QD (N=186) n (%)	Atogepant 30-mg BID (N=86) n (%)	Atogepant 60-mg BID (N=91) n (%)
疲労	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.2)	1 (1.1)	3 (1.6)	5 (2.7)	2 (2.3)	9 (9.9)
悪心	胃腸障害	9 (4.8)	5 (5.4)	13 (7.1)	22 (11.8)	8 (9.3)	9 (9.9)
便秘	胃腸障害	4 (2.2)	2 (2.2)	10 (5.5)	9 (4.8)	3 (3.5)	6 (6.6)
上気道感染	感染症および寄生虫症	15 (8.1)	6 (6.5)	14 (7.7)	10 (5.4)	6 (7.0)	6 (6.6)
食欲減退	代謝および栄養障害	1 (0.5)	3 (3.2)	4 (2.2)	7 (3.8)	0	4 (4.4)
下痢	胃腸障害	2 (1.1)	0	4 (2.2)	5 (2.7)	2 (2.3)	3 (3.3)
浮動性めまい	神経系障害	2 (1.1)	1 (1.1)	4 (2.2)	3 (1.6)	1 (1.2)	3 (3.3)
側腹部痛	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	0	0	0	0	3 (3.3)
上咽頭炎	感染症および寄生虫症	4 (2.2)	3 (3.2)	11 (6.0)	14 (7.5)	1 (1.2)	3 (3.3)
尿路感染	感染症および寄生虫症	4 (2.2)	2 (2.2)	11 (6.0)	5 (2.7)	2 (2.3)	3 (3.3)
嘔吐	胃腸障害	4 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.7)	4 (4.7)	3 (3.3)

Participants counted only once within each preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.3
Common (>= 2%) Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group and Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	System Organ Class	Placebo (N=186) n (%)	Atogepant 10-mg QD (N=93) n (%)	Atogepant 30-mg QD (N=183) n (%)	Atogepant 60-mg QD (N=186) n (%)	Atogepant 30-mg BID (N=86) n (%)	Atogepant 60-mg BID (N=91) n (%)
腹痛	胃腸障害	0	2 (2.2)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (2.2)
細菌性膣症 +	感染症および寄生虫症	2 (1.3)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0	2 (2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	臨床検査	3 (1.6)	4 (4.3)	3 (1.6)	2 (1.1)	6 (7.0)	2 (2.2)
息詰まり	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0	2 (1.1)	1 (0.5)	0	2 (2.2)
不眠症	精神障害	3 (1.6)	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (2.2)
肉離れ	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	2 (2.2)
副鼻腔炎	感染症および寄生虫症	3 (1.6)	4 (4.3)	2 (1.1)	4 (2.2)	4 (4.7)	2 (2.2)
回転性めまい	耳および迷路障害	0	0	1 (0.5)	0	2 (2.3)	2 (2.2)
体重減少	臨床検査	1 (0.5)	0	0	2 (1.1)	0	2 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	3 (1.6)	2 (2.2)	2 (1.1)	4 (2.2)	0	1 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	2 (1.1)	2 (2.2)	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (1.2)	1 (1.1)

Participants counted only once within each preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.3
Common (>= 2%) Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group and Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	System Organ Class	Placebo (N=186) n (%)	Atogepant 10-mg QD (N=93) n (%)	Atogepant 30-mg QD (N=183) n (%)	Atogepant 60-mg QD (N=186) n (%)	Atogepant 30-mg BID (N=86) n (%)	Atogepant 60-mg BID (N=91) n (%)
背部痛	筋骨格系および結合組織障害	4 (2.2)	2 (2.2)	3 (1.6)	4 (2.2)	0	1 (1.1)
インフルエンザ	感染症および寄生虫症	5 (2.7)	1 (1.1)	5 (2.7)	2 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)
下腹部痛	胃腸障害	0	2 (2.2)	1 (0.5)	0	0	0
貧血	血液およびリンパ系障害	0	3 (3.2)	0	4 (2.2)	0	0
関節痛	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	1 (1.1)	4 (2.2)	2 (1.1)	2 (2.3)	0
気管支炎	感染症および寄生虫症	3 (1.6)	3 (3.2)	5 (2.7)	1 (0.5)	2 (2.3)	0
うつ病	精神障害	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.6)	2 (2.3)	0
胃腸炎	感染症および寄生虫症	1 (0.5)	1 (1.1)	5 (2.7)	6 (3.2)	3 (3.5)	0
ウイルス性胃腸炎	感染症および寄生虫症	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (2.3)	0
靭帯捻挫	傷害、中毒および処置合併症	5 (2.7)	2 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
腎結石症	腎および尿路障害	0	0	0	0	2 (2.3)	0

Participants counted only once within each preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.3
Common (>= 2%) Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group and Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	System Organ Class	Placebo (N=186) n (%)	Atogepant 10-mg QD (N=93) n (%)	Atogepant 30-mg QD (N=183) n (%)	Atogepant 60-mg QD (N=186) n (%)	Atogepant 30-mg BID (N=86) n (%)	Atogepant 60-mg BID (N=91) n (%)
疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (2.3)	0
頻尿	腎および尿路障害	0	2 (2.2)	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
そう痒症	皮膚および皮下組織障害	0	2 (2.2)	2 (1.1)	0	0	0
傾眠	神経系障害	2 (1.1)	2 (2.2)	4 (2.2)	6 (3.2)	1 (1.2)	0
体重増加	臨床検査	4 (2.2)	0	0	2 (1.1)	0	0

Participants counted only once within each preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

表2.7.4.7-7

Table 14.3-2.1.3.A
Number (%) of Participants with Common (>= 2%) Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	Placebo (N=222) n (%)	Atogepant 10 mg QD (N=221) n (%)	Atogepant 30 mg QD (N=228) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=231) n (%)
便秘	1 (0.5)	17 (7.7)	16 (7.0)	16 (6.9)
悪心	4 (1.8)	11 (5.0)	10 (4.4)	14 (6.1)
疲労	4 (1.8)	3 (1.4)	7 (3.1)	9 (3.9)
上気道感染	10 (4.5)	9 (4.1)	13 (5.7)	9 (3.9)
尿路感染	8 (3.6)	3 (1.4)	9 (3.9)	9 (3.9)
上咽頭炎	8 (3.6)	4 (1.8)	8 (3.5)	8 (3.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.9)	5 (2.3)	2 (0.9)	7 (3.0)
不安	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (2.2)
インフルエンザ	2 (0.9)	3 (1.4)	2 (0.9)	5 (2.2)
副鼻腔炎	3 (1.4)	4 (1.8)	3 (1.3)	5 (2.2)
副鼻腔うっ血	5 (2.3)	1 (0.5)	2 (0.9)	4 (1.7)
傾眠	2 (0.9)	7 (3.2)	4 (1.8)	4 (1.7)
胃腸炎	4 (1.8)	2 (0.9)	5 (2.2)	3 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.7)	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)

Participants counted only once within each preferred term.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

表2.7.4.7-8

Table 14.3-2.1.3.A
Number (%) of Participants with Common (>= 2%) Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	Placebo (N=157) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=156) n (%)
便秘	4 (2.5)	16 (10.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	15 (9.6)	13 (8.3)
悪心	5 (3.2)	11 (7.1)
上咽頭炎	12 (7.6)	8 (5.1)
食欲減退	2 (1.3)	5 (3.2)
不眠症	2 (1.3)	5 (3.2)
尿路感染	4 (2.5)	4 (2.6)
片頭痛	4 (2.5)	3 (1.9)
下痢	4 (2.5)	2 (1.3)
消化不良	4 (2.5)	1 (0.6)

Participants counted only once within each preferred term.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

表2.7.4.7-9

Table 14.3-2.1.3
Number (%) of Participants with Common (>= 2%) Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	Standard of Care (N=196) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=543) n (%)
上気道感染	24 (12.2)	56 (10.3)
便秘	6 (3.1)	39 (7.2)
悪心	12 (6.1)	34 (6.3)
尿路感染	9 (4.6)	28 (5.2)
上咽頭炎	10 (5.1)	24 (4.4)
インフルエンザ	5 (2.6)	18 (3.3)
浮動性めまい	22 (11.2)	17 (3.1)
不安	11 (5.6)	16 (2.9)
副鼻腔炎	6 (3.1)	15 (2.8)
疲労	12 (6.1)	14 (2.6)
高血圧	2 (1.0)	14 (2.6)
体重減少	3 (1.5)	14 (2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.6)	13 (2.4)
背部痛	5 (2.6)	13 (2.4)
胃腸炎	0 (0.0)	13 (2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.0)	11 (2.0)
関節痛	4 (2.0)	11 (2.0)
肉離れ	3 (1.5)	11 (2.0)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (1.5)	11 (2.0)
片頭痛	6 (3.1)	10 (1.8)
うつ病	4 (2.0)	8 (1.5)
錯感覚	12 (6.1)	8 (1.5)
挫傷	6 (3.1)	7 (1.3)
体重増加	11 (5.6)	7 (1.3)
下痢	6 (3.1)	6 (1.1)
ウイルス性胃腸炎	4 (2.0)	6 (1.1)
不眠症	7 (3.6)	6 (1.1)
口内乾燥	8 (4.1)	4 (0.7)
傾眠	8 (4.1)	4 (0.7)
感覚鈍麻	4 (2.0)	2 (0.4)
頭痛	5 (2.6)	1 (0.2)
鎮静	4 (2.0)	0 (0.0)

Participants counted only once within each preferred term.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 10:23:38

表2.7.4.7-10

Table 14.3-2.5
Number (%) of Participants with Common (>= 2%) Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
Safety Population

Preferred Term	Total (N=685) n (%)
上気道感染	38 (5.5)
尿路感染	36 (5.3)
上咽頭炎	33 (4.8)
副鼻腔炎	25 (3.6)
便秘	23 (3.4)
悪心	23 (3.4)
体重減少	18 (2.6)
背部痛	17 (2.5)
浮動性めまい	17 (2.5)
インフルエンザ	17 (2.5)
関節痛	15 (2.2)
コロナウイルス感染	15 (2.2)
胃腸炎	15 (2.2)
不安	14 (2.0)
気管支炎	14 (2.0)
嘔吐	14 (2.0)

Participants counted only once within each preferred term.
N = number of participants in the Safety Population. n= number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 * (n/N).

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 11:21:30

表2.7.4.7-11

[redacted]20[redacted] 11:18 <[redacted]>

Atogepant

STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])

R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.3__1.7.1

Newly Emergent Adverse Events After Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1 who entered the safety follow-up period without study treatment in the active treatment extension period)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=2) n (%)	Atogepant 10 mg (N=3) n (%)	Atogepant 30 mg (N=3) n (%)	Atogepant 60 mg (N=1) n (%)
Any newly emergent AE	0	1 (33.3)	0	1 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (33.3)	0	0
白血球減少症	0	1 (33.3)	0	0
好中球減少症	0	1 (33.3)	0	0
胃腸障害	0	0	0	1 (100.0)
嘔吐	0	0	0	1 (100.0)

TEAEs that start after the date of last dose of study treatment for each treatment period will be considered as newly emergent for the corresponding treatment period.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of subjects of the appropriate sex.

Program source code: [redacted]

表2.7.4.7-12

Table 14.3-2.1.7
Number (%) of Participants with Newly Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Participants Who Entered the Follow-up Period in the Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=169) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=179) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=169) n (%)
Participants with at least one NEAE	14 (8.3)	29 (16.2)	27 (16.0)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (1.2)	2 (1.1)	5 (3.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
発熱	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
ワクチン接種部位発疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (1.8)	10 (5.6)	8 (4.7)
上咽頭炎	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Newly Emergent = AE that starts after the date of last dose of study treatment.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population who entered the follow-up period.
n = number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n/N).
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific NEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.7
Number (%) of Participants with Newly Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Participants Who Entered the Follow-up Period in the Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=169) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=179) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=169) n (%)
伝染性単核症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
鼻炎	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)
歯膿瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
尿路感染	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)
耳感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.6)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
足関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
背部損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
脳振盪	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (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)	2 (1.1)	0 (0.0)
エプスタイン・バーウイルス抗体陽性	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Ｅ型肝炎抗体陽性	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.4)	3 (1.7)	4 (2.4)
四肢痛	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.2)
関節痛	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Newly Emergent = AE that starts after the date of last dose of study treatment.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population who entered the follow-up period.
n = number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n/N).
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific NEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.7
Number (%) of Participants with Newly Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Participants Who Entered the Follow-up Period in the Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=169) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=179) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=169) n (%)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (1.2)	1 (0.6)	6 (3.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)
片頭痛	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)
頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腰髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (2.4)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
全般性不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
不眠症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
睡眠異常	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
自殺企図	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
無菌性膿尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Newly Emergent = AE that starts after the date of last dose of study treatment.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population who entered the follow-up period.
n = number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n/N).
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific NEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.7
Number (%) of Participants with Newly Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Participants Who Entered the Follow-up Period in the Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=169) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=179) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=169) n (%)
腎嚢胞	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.2)	3 (1.7)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Newly Emergent = AE that starts after the date of last dose of study treatment.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population who entered the follow-up period.
n = number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n/N).
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific NEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

表2.7.4.7-13

Table 14.3-1.8
Newly Emergent Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	3101-303-002 CM Completers (N=155) n (%)	De Novo EM Participants (N=31) n (%)	Total (N=186) n (%)
Participants with at least one newly emergent TEAE	27 (17.4)	4 (12.9)	31 (16.7)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
リンパ節炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
ドライアイ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	4 (2.6)	0 (0.0)	4 (2.2)
下痢	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.1)
上腹部痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.5)	0 (0.0)	7 (3.8)
発熱	5 (3.2)	0 (0.0)	5 (2.7)
ワクチン接種部位腫脹	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.1)
肝胆道系障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
胆石症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	4 (2.6)	1 (3.2)	5 (2.7)
上咽頭炎	1 (0.6)	1 (3.2)	2 (1.1)
COVID-19	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
膀胱炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
咽喉頭炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	6 (3.9)	2 (6.5)	8 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.6)	2 (6.5)	6 (3.2)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.
Treatment-Emergent Adverse Events that started after the date of last dose of open-label study treatment are considered as Newly Emergent Treatment-Emergent Adverse Events.

Table 14.3-1.8
Newly Emergent Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	3101-303-002 CM Completers (N=155) n (%)	De Novo EM Participants (N=31) n (%)	Total (N=186) n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	2 (6.5)	4 (2.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.1)
尿中白血球陽性	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.1)
脱水	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
過食	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.9)	1 (3.2)	4 (2.2)
筋肉痛	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.1)
背部痛	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.5)
腱炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.6)
頭痛	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.
Treatment-Emergent Adverse Events that started after the date of last dose of open-label study treatment are considered as Newly Emergent Treatment-Emergent Adverse Events.

表2.7.4.7-14

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

3101-303-002 CM Completers (N=155)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=155) n (%)	>=3 and <6 months (N1=142) n (%)	>=6 and <9 months (N1=136) n (%)	>=9 and <12 months (N1=132) n (%)	>=12 months (N1=130) n (%)
Participants with at least one TEAE	73 (47.1)	61 (43.0)	62 (45.6)	62 (47.0)	20 (15.4)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
貧血	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
耳および迷路障害	4 (2.6)	5 (3.5)	3 (2.2)	3 (2.3)	0 (0.0)
突発性難聴	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (1.3)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
高プロラクチン血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	5 (3.2)	4 (2.8)	3 (2.2)	3 (2.3)	1 (0.8)
アレルギー性結膜炎	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドライアイ	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
眼精疲労	1 (0.6)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

3101-303-002 CM Completers (N=155)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=155) n (%)	>=3 and <6 months (N1=142) n (%)	>=6 and <9 months (N1=136) n (%)	>=9 and <12 months (N1=132) n (%)	>=12 months (N1=130) n (%)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
眼の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
眼瞼下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
仮性近視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
網膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	22 (14.2)	18 (12.7)	12 (8.8)	11 (8.3)	4 (3.1)
便秘	9 (5.8)	6 (4.2)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	5 (3.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	3 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.5)
上腹部痛	2 (1.3)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)
胃炎	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
小腸炎	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
痔核	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
非感染性歯肉炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)
歯痛	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
胃ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
埋伏歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

3101-303-002 CM Completers (N=155)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=155) n (%)	>=3 and <6 months (N1=142) n (%)	>=6 and <9 months (N1=136) n (%)	>=9 and <12 months (N1=132) n (%)	>=12 months (N1=130) n (%)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (12.3)	14 (9.9)	18 (13.2)	22 (16.7)	4 (3.1)
発熱	12 (7.7)	11 (7.7)	17 (12.5)	18 (13.6)	2 (1.5)
疲労	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
倦怠感	2 (1.3)	3 (2.1)	3 (2.2)	1 (0.8)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低体温	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
ワクチン接種部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.5)
肝胆道系障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	19 (12.3)	20 (14.1)	14 (10.3)	8 (6.1)	3 (2.3)
上咽頭炎	8 (5.2)	6 (4.2)	2 (1.5)	3 (2.3)	0 (0.0)
膀胱炎	4 (2.6)	3 (2.1)	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
口腔ヘルペス	2 (1.3)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (2.2)	2 (1.5)	1 (0.8)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

3101-303-002 CM Completers (N=155)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=155) n (%)	>=3 and <6 months (N1=142) n (%)	>=6 and <9 months (N1=136) n (%)	>=9 and <12 months (N1=132) n (%)	>=12 months (N1=130) n (%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症 [f]	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.9)	4 (2.8)	1 (0.7)	5 (3.8)	0 (0.0)
上顎炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尾骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

3101-303-002 CM Completers (N=155)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=155) n (%)	>=3 and <6 months (N1=142) n (%)	>=6 and <9 months (N1=136) n (%)	>=9 and <12 months (N1=132) n (%)	>=12 months (N1=130) n (%)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
刺創	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	8 (5.2)	5 (3.5)	3 (2.2)	3 (2.3)	4 (3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.9)	3 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.6)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図QT延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
尿潜血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (2.3)
食欲減退	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
過食	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.2)	8 (5.6)	6 (4.4)	11 (8.3)	2 (1.5)
関節痛	2 (1.3)	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.5)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (3.0)	2 (1.5)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

3101-303-002 CM Completers (N=155)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=155) n (%)	>=3 and <6 months (N1=142) n (%)	>=6 and <9 months (N1=136) n (%)	>=9 and <12 months (N1=132) n (%)	>=12 months (N1=130) n (%)
四肢痛	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
線維筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎すべり症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
顎関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫 [f]	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	7 (4.5)	3 (2.1)	10 (7.4)	1 (0.8)	2 (1.5)
頭痛	2 (1.3)	0 (0.0)	5 (3.7)	1 (0.8)	2 (1.5)
傾眠	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自律神経失調	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚減退	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗅覚減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋間神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

3101-303-002 CM Completers (N=155)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=155) n (%)	>=3 and <6 months (N1=142) n (%)	>=6 and <9 months (N1=136) n (%)	>=9 and <12 months (N1=132) n (%)	>=12 months (N1=130) n (%)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	4 (2.6)	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)
不眠症	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適応障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気分の落ち込み	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ気分を伴う適応障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	4 (2.6)	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (0.8)	0 (0.0)
腺筋症 [f]	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経中間期出血 [f]	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経前症候群 [f]	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房石灰化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚管ポリープ [f]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経期症状 [f]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.2)	3 (2.1)	4 (2.9)	2 (1.5)	0 (0.0)
過換気	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

3101-303-002 CM Completers (N=155)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=155) n (%)	>=3 and <6 months (N1=142) n (%)	>=6 and <9 months (N1=136) n (%)	>=9 and <12 months (N1=132) n (%)	>=12 months (N1=130) n (%)
咳喘息	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
痰貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道咳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (3.9)	6 (4.2)	4 (2.9)	4 (3.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ばら色粃糠疹	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
本態性高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

De Novo EM Participants (N=31)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=31) n (%)	>=3 and <6 months (N1=29) n (%)	>=6 and <9 months (N1=28) n (%)	>=9 and <12 months (N1=28) n (%)	>=12 months (N1=28) n (%)
Participants with at least one TEAE	20 (64.5)	12 (41.4)	14 (50.0)	14 (50.0)	4 (14.3)
耳および迷路障害	1 (3.2)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (6.5)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドライアイ	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
強膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (19.4)	6 (20.7)	3 (10.7)	3 (10.7)	0 (0.0)
便秘	3 (9.7)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸炎	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (3.6)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
がま腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

De Novo EM Participants (N=31)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=31) n (%)	>=3 and <6 months (N1=29) n (%)	>=6 and <9 months (N1=28) n (%)	>=9 and <12 months (N1=28) n (%)	>=12 months (N1=28) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	7 (22.6)	5 (17.2)	7 (25.0)	10 (35.7)	1 (3.6)
上咽頭炎	4 (12.9)	2 (6.9)	3 (10.7)	7 (25.0)	1 (3.6)
歯肉炎	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19	1 (3.2)	3 (10.3)	1 (3.6)	2 (7.1)	0 (0.0)
コロナウイルス感染	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
体重減少	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

De Novo EM Participants (N=31)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=31) n (%)	>=3 and <6 months (N1=29) n (%)	>=6 and <9 months (N1=28) n (%)	>=9 and <12 months (N1=28) n (%)	>=12 months (N1=28) n (%)
代謝および栄養障害	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.2)	3 (10.3)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
尾骨痛	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠不足	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.2)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

De Novo EM Participants (N=31)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=31) n (%)	>=3 and <6 months (N1=29) n (%)	>=6 and <9 months (N1=28) n (%)	>=9 and <12 months (N1=28) n (%)	>=12 months (N1=28) n (%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

Total (N=186)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=186) n (%)	>=3 and <6 months (N1=171) n (%)	>=6 and <9 months (N1=164) n (%)	>=9 and <12 months (N1=160) n (%)	>=12 months (N1=158) n (%)
Participants with at least one TEAE	93 (50.0)	73 (42.7)	76 (46.3)	76 (47.5)	24 (15.2)
血液およびリンパ系障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
貧血	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
リンパ節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
耳および迷路障害	5 (2.7)	6 (3.5)	3 (1.8)	3 (1.9)	0 (0.0)
突発性難聴	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (1.1)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
耳鳴	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高プロラクチン血症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	7 (3.8)	4 (2.3)	5 (3.0)	3 (1.9)	1 (0.6)
ドライアイ	4 (2.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
アレルギー性結膜炎	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	1 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

Total (N=186)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=186) n (%)	>=3 and <6 months (N1=171) n (%)	>=6 and <9 months (N1=164) n (%)	>=9 and <12 months (N1=160) n (%)	>=12 months (N1=158) n (%)
結膜充血	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
眼の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
眼瞼下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
仮性近視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
網膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
強膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	28 (15.1)	24 (14.0)	15 (9.1)	14 (8.8)	4 (2.5)
便秘	12 (6.5)	7 (4.1)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	6 (3.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	3 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
下痢	3 (1.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.3)
腹部不快感	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (1.1)	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.9)	0 (0.0)
小腸炎	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
歯痛	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
痔核	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
非感染性歯肉炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.5)	3 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇のひび割れ	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

Total (N=186)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=186) n (%)	>=3 and <6 months (N1=171) n (%)	>=6 and <9 months (N1=164) n (%)	>=9 and <12 months (N1=160) n (%)	>=12 months (N1=158) n (%)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
胃ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
がま腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
埋伏歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (10.2)	14 (8.2)	19 (11.6)	23 (14.4)	4 (2.5)
発熱	12 (6.5)	11 (6.4)	18 (11.0)	19 (11.9)	2 (1.3)
疲労	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
倦怠感	2 (1.1)	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.3)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低体温	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
ワクチン接種部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.3)
肝胆道系障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

Total (N=186)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=186) n (%)	>=3 and <6 months (N1=171) n (%)	>=6 and <9 months (N1=164) n (%)	>=9 and <12 months (N1=160) n (%)	>=12 months (N1=158) n (%)
感染症および寄生虫症	26 (14.0)	25 (14.6)	21 (12.8)	18 (11.3)	4 (2.5)
上咽頭炎	12 (6.5)	8 (4.7)	5 (3.0)	10 (6.3)	1 (0.6)
膀胱炎	5 (2.7)	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
歯肉炎	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	2 (1.1)	3 (1.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19	1 (0.5)	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)
コロナウイルス感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.8)	2 (1.3)	1 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症 [f]	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
咽喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

Total (N=186)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=186) n (%)	>=3 and <6 months (N1=171) n (%)	>=6 and <9 months (N1=164) n (%)	>=9 and <12 months (N1=160) n (%)	>=12 months (N1=158) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.6)	5 (2.9)	1 (0.6)	6 (3.8)	0 (0.0)
上顎炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尾骨骨折	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物咬傷	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
刺創	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	10 (5.4)	5 (2.9)	3 (1.8)	3 (1.9)	6 (3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.8)	3 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図QT延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿潜血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

Total (N=186)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=186) n (%)	>=3 and <6 months (N1=171) n (%)	>=6 and <9 months (N1=164) n (%)	>=9 and <12 months (N1=160) n (%)	>=12 months (N1=158) n (%)
代謝および栄養障害	3 (1.6)	1 (0.6)	5 (3.0)	0 (0.0)	3 (1.9)
食欲減退	3 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
過食	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	6 (3.2)	11 (6.4)	7 (4.3)	11 (6.9)	2 (1.3)
関節痛	2 (1.1)	4 (2.3)	2 (1.2)	2 (1.3)	0 (0.0)
背部痛	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.5)	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (2.5)	2 (1.3)
四肢痛	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液嚢腫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
尾骨痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
線維筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎すべり症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
顎関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫 [f]	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

Total (N=186)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=186) n (%)	>=3 and <6 months (N1=171) n (%)	>=6 and <9 months (N1=164) n (%)	>=9 and <12 months (N1=160) n (%)	>=12 months (N1=158) n (%)
神経系障害	10 (5.4)	3 (1.8)	10 (6.1)	1 (0.6)	2 (1.3)
頭痛	3 (1.6)	0 (0.0)	5 (3.0)	1 (0.6)	2 (1.3)
傾眠	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自律神経失調	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚減退	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠不足	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗅覚減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋間神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	4 (2.2)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	0 (0.0)
不眠症	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
適応障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気分の落ち込み	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ気分を伴う適応障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

Total (N=186)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=186) n (%)	>=3 and <6 months (N1=171) n (%)	>=6 and <9 months (N1=164) n (%)	>=9 and <12 months (N1=160) n (%)	>=12 months (N1=158) n (%)
生殖系および乳房障害	4 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.8)	1 (0.6)	0 (0.0)
腺筋症 [f]	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経中間期出血 [f]	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経前症候群 [f]	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房石灰化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚管ポリープ [f]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経期症状 [f]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.2)	5 (2.9)	4 (2.4)	2 (1.3)	0 (0.0)
過換気	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳喘息	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
痰貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道咳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (3.2)	6 (3.5)	7 (4.3)	4 (2.5)	0 (0.0)
接触皮膚炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-1.5.A
Treatment-Emergent Adverse Events: Number (%) of Participants by System Organ Class, Preferred Term and AE Onset Time Intervals
Safety Population

Total (N=186)

System Organ Class Preferred Term	<3 months (N1=186) n (%)	>=3 and <6 months (N1=171) n (%)	>=6 and <9 months (N1=164) n (%)	>=9 and <12 months (N1=160) n (%)	>=12 months (N1=158) n (%)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ばら色粃糠疹	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
本態性高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE terms are coded using the dictionary: MedDRA27.0.
N = number of participants in the Safety Population of the cohort.
N1 = number of participants in the Safety Population who had treatment duration greater than or equal to the start of the time interval.
n = number of participants out of N1 who had the first episode of the TEAE occurring during the time interval.
[m] = event specific to male; [f] = event specific to female; percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

表 2.7.4.7-15 重篤な有害事象の一覧

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
M22-056 [a]	Atogepant 10 mg QD/ -	[redacted]	5[redacted]/ F/ ASIAN	Prinzmetal angina （プリンツメタル狭心症）	23/ Ongoing	N	MODERATE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Atogepant 10 mg QD/ Atogepant 10 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ ASIAN	Oropharyngeal cancer （中咽頭癌）	139/ Ongoing	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Atogepant 30 mg QD/ Atogepant 30 mg QD	[redacted]	3[redacted]/ F/ ASIAN	Anaemia （貧血）	197/ Ongoing	N	MODERATE/ N	N/ NOT APPLICABLE/ UNKNOWN
	Placebo/ Atogepant 10 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ M/ ASIAN	Haemorrhoids （痔核）	183/ 191	N	SEVERE/ N	N/ NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED
3101-303-002	Placebo	[redacted]	3[redacted]/ F/ ASIAN	Suicide attempt （自殺企図）	68/ 68	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Placebo	[redacted]	6[redacted]/ F/ ASIAN	Epicondylitis （上顆炎）	32/ 46	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Placebo	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	Plasma cell myeloma （形質細胞性骨髄腫）	108/ Ongoing	N	MODERATE/ N	N/ NOT APPLICABLE/ UNKNOWN
	Atogepant 30 mg BID	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Benign ovarian tumour （卵巣良性腫瘍）	8/ 22	N	MILD/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
	Atogepant 30 mg BID	[redacted]	3[redacted]/ F/ WHITE	Anal abscess （肛門膿瘍）	83/ 85	N	SEVERE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED / RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 30 mg BID	[redacted]	4[redacted]/ F/ ASIAN	Suicide attempt （自殺企図）	28/ Ongoing	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Atogepant 30 mg BID	[redacted]	2[redacted]/ F/ WHITE	COVID-19 pneumonia （COVID-19 肺炎）	15/ 17	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	2[redacted]/ F/ WHITE	Cholelithiasis （胆石症）	(–)/ 92	N	MILD/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	Fall （転倒）	39/ 39	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
				Hip fracture （股関節部骨折）	39/ 40	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ M/ ASIAN	COVID-19 （COVID-19）	54/ 67	N	SEVERE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	3[redacted]/ F/ WHITE	Vaccination complication （ワクチン接種合併症）	6/ 11	N	SEVERE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ ASIAN	Spinal cord neoplasm （脊髄新生物）	10/ 53	N	MODERATE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	1[redacted]/ F/ WHITE	Road traffic accident （交通事故）	63/ 63	N	MILD/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
				Spinal pain （脊椎痛）	64/ 82	N	MILD/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	3[redacted]/ F/ WHITE	Nasal septum deviation （鼻中隔弯曲）	64/ 66	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
3101-306-002	Atogepant 30 mg BID	[redacted]	3[redacted]/ F/ ASIAN	Appendicitis （虫垂炎）	305/ 399	N	MODERATE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 30 mg BID	[redacted]	4[redacted]/ M/ ASIAN	Migraine （片頭痛）	66/ 83	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ ASIAN	Vertigo （回転性めまい）	298/ 301	N	MODERATE/ N	N/ NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ ASIAN	Uterine leiomyoma （子宮平滑筋腫）	75/ 80	N	SEVERE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	2[redacted]/ F/ ASIAN	Loss of consciousness （意識消失）	268/ 279	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	2[redacted]/ F/ ASIAN	Depression （うつ病）	156/ 160	N	MODERATE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ ASIAN	Cholelithiasis （胆石症）	6/ 35	N	MODERATE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
				Alanine aminotransferase increased （アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	7/ 35	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
				Aspartate aminotransferase increased （アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	7/ 35	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
CGP-MD-01	Placebo	[redacted]	5[redacted]/ F/ WHITE	Ureterolithiasis （尿管結石症）	67/ 71	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Placebo	[redacted]	2[redacted]/ F/ WHITE	Hodgkin’s disease （ホジキン病）	58/ Ongoing	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ UNKNOWN
	Atogepant 10 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ M/ WHITE	Cholecystitis （胆嚢炎）	38/ 39	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
	Atogepant 30 mg QD	[redacted]	2[redacted]/ F/ WHITE	Ureteritis （尿管炎）	96/ 117	N	SEVERE/ N	N/ NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 30 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Migraine （片頭痛）	52/ 54	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	1[redacted]/ F/ WHITE	Abortion （流産）	96/ 97	N	MODERATE/ N	N/ NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	2[redacted]/ F/ WHITE	Overdose （過量投与）	35/ 37	N	SEVERE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED
				Major depression （大うつ病）	35/ 37	N	SEVERE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED
3101-301-002	Placebo	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Gastric ulcer haemorrhage （出血性胃潰瘍）	83/ 86	N	MODERATE/ N	N/ NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	Placebo	[redacted]	4[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Negative pressure pulmonary oedema （陰圧性肺水腫）	13/ 26	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
				Brain injury （脳損傷）	13/ 48	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	Atogepant 10 mg QD	[redacted]	2[redacted]/ F/ WHITE	Optic neuritis （視神経炎）	23/ 108	N	SEVERE/ Y	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	Atogepant 10 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Asthma （喘息）	1/ 8	N	SEVERE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED
3101-304-002	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	3[redacted]/ F/ WHITE	Ventricular tachycardia （心室性頻脈）	43/ 52	N	MODERATE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Breast cancer stage II （乳癌第 2 期）	61/ Ongoing	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ WHITE	Invasive breast carcinoma （浸潤性乳癌）	64/ Ongoing	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	3[redacted]/ F/ WHITE	Abortion induced （人工流産）	45/ 45	N	SEVERE/ N	N/ NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
3101-302-002	Standard of Care	[redacted]	3[redacted]/ F/ WHITE	Non-cardiac chest pain （非心臓性胸痛）	229/ 230	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Standard of Care	[redacted]	4[redacted]/ M/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Non-cardiac chest pain （非心臓性胸痛）	135/ 145	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Standard of Care	[redacted]	4[redacted]/ M/ WHITE	Osteonecrosis （骨壊死）	29/ 99	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
	Standard of Care	[redacted]	3[redacted]/ F/ WHITE	Suicidal ideation （自殺念慮）	261/ 264	N	SEVERE/ N	N/ NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED
	Standard of Care	[redacted]	3[redacted]/ F/ WHITE	Colon cancer metastatic （遠隔転移を伴う結腸癌）	134/ Ongoing	N	MODERATE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Standard of Care	[redacted]	5[redacted]/ F/ WHITE	Breast cancer （乳癌）	93/ Ongoing	N	SEVERE/ N	Y/ DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Standard of Care	[redacted]	4[redacted]/ M/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Device malfunction （医療機器機能不良）	197/ 199	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ M/ WHITE	Anxiety （不安）	149/ 150	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Cervical radiculopathy （頚髄神経根障害）	355/ 358	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	2[redacted]/ F/ WHITE	Overdose （過量投与）	155/ 155	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN / RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	Transient global amnesia （一過性全健忘）	243/ 245	N	MODERATE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Uterine haemorrhage （子宮出血）	6/ 8	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	6[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Corona virus infection （コロナウイルス感染）	389/ Ongoing	N	SEVERE/ N	Y/ NOT APPLICABLE/ RECOVERING/RESOLVING
				Sepsis （敗血症）	394/ Ongoing	N	SEVERE/ N	Y/ NOT APPLICABLE/ RECOVERING/RESOLVING

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
				Acute respiratory distress syndrome （急性呼吸窮迫症候群）	394/ Ongoing	N	SEVERE/ N	Y/ NOT APPLICABLE/ RECOVERING/RESOLVING
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Adenocarcinoma of colon （結腸腺癌）	126/ 169	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ WHITE	Victim of homicide （殺人の被害者）	4/ 4	Y	SEVERE/ N	Y/ NOT APPLICABLE/ FATAL
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	3[redacted]/ F/ WHITE	Joint dislocation （関節脱臼）	174/ 262	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	2[redacted]/ F/ WHITE	Vomiting （嘔吐）	26/ 28	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
				Dehydration （脱水）	26/ 28	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
				Electrolyte imbalance （電解質失調）	27/ 28	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	2[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Beta haemolytic streptococcal infection （β 溶血性レンサ球菌感染）	43/ 43	Y	SEVERE/ N	Y/ NOT APPLICABLE/ FATAL
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Cholecystitis （胆嚢炎）	248/ 249	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ MULTIPLE: WHITE, AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	Vertigo （回転性めまい）	306/ 308	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Pneumonia （肺炎）	154/ 156	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Uterine leiomyoma （子宮平滑筋腫）	112/ 126	N	MODERATE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ WHITE	Malignant melanoma （悪性黒色腫）	92/ 109	N	MILD/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
				Basal cell carcinoma （基底細胞癌）	92/ 144	N	MILD/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Status migrainosus （片頭痛発作重積）	32/ 44	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Victim of crime （犯罪被害者）	292/ 292	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
				Rib fracture （肋骨骨折）	293/ 363	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
				Lung perforation （肺穿孔）	293/ 363	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ M/ WHITE	Neuroendocrine carcinoma metastatic （遠隔転移を伴う神経内分泌癌）	274/ Ongoing	N	SEVERE/ N	Y/ NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Ovarian cyst （卵巣嚢胞）	371/ 372	N	MODERATE/ N	N/ NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	2[redacted]/ F/ WHITE	Migraine （片頭痛）	375/ 377	N	MODERATE/ N	N/ NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Suicidal behaviour （自殺行為）	49/ 55	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	3[redacted]/ F/ WHITE	Epilepsy （てんかん）	330/ Ongoing	N	MODERATE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERING/RESOLVING
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	3[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Suicide attempt （自殺企図）	63/ 71	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
3101-309-002	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	Basal cell carcinoma （基底細胞癌）	124/ 124	N	MILD/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ WHITE	Pulmonary embolism （肺塞栓症）	267/ 276	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Staphylococcal infection （ブドウ球菌感染）	180/ 181	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
				Systemic inflammatory response syndrome （全身性炎症反応症候群）	184/ 186	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Non-cardiac chest pain （非心臓性胸痛）	99/ 100	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ M/ MULTIPLE: WHITE, BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Prostate cancer （前立腺癌）	204/ 373	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	Basal cell carcinoma （基底細胞癌）	134/ 134	N	MILD/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	3[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Fall （転倒）	280/ 280	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
				Multiple sclerosis （多発性硬化症）	282/ 285	N	SEVERE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ M/ WHITE	Road traffic accident （交通事故）	102/ 102	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
				Concussion （脳振盪）	102/ 109	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	2[redacted]/ F/ WHITE	Abortion spontaneous （自然流産）	300/ 309	N	MILD/ N	N/ NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	Ureterolithiasis （尿管結石症）	123/ 123	N	MODERATE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	2[redacted]/ F/ WHITE	Victim of abuse （虐待の被害者）	61/ 61	N	SEVERE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED
				Subarachnoid haemorrhage （くも膜下出血）	61/ 65	N	MODERATE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED
				Subdural haematoma （硬膜下血腫）	61/ 74	N	SEVERE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ WHITE	Pneumothorax （気胸）	34/ 114	N	SEVERE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Overdose （過量投与）	41/ 42	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Road traffic accident （交通事故）	20/ 20	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
				Craniocerebral injury （頭蓋脳損傷）	20/ 21	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	Basal cell carcinoma （基底細胞癌）	212/ 293	N	MODERATE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	Transitional cell carcinoma （移行上皮癌）	3/ 14	N	MODERATE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ WHITE	Clostridium difficile colitis （クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）	226/ 237	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	Gastritis （胃炎）	52/ 55	N	SEVERE/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	3[redacted]/ F/ WHITE	Abortion spontaneous （自然流産）	227/ 231	N	SEVERE/ N	N/ NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	Cholelithiasis （胆石症）	105/ 109	N	SEVERE/ N	N/ DRUG INTERRUPTED/ RECOVERED/RESOLVED

Study name	Treatment group	Subject ID	Age/ Sex/ Race	Preferred Term （基本語）	AE Start Day/ AE Stop Day	Fatal	Severity/ Related to Study Treatment	Leading to treatment discontinuation?/ Action Taken/ Outcome
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	3[redacted]/ F/ WHITE	Procedural pain （処置による疼痛）	166/ 168	N	SEVERE/ N	N/ NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	5[redacted]/ F/ WHITE	Basal cell carcinoma （基底細胞癌）	239/ 288	N	MILD/ N	N/ DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED
	Atogepant 60 mg QD	[redacted]	6[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	Corona virus infection （コロナウイルス感染）	257/ 263	N	SEVERE/ N	Y/ DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED

a. データカットオフ時の二重盲検期間及び実薬継続投与期間に認められた重篤な有害事象を対象とした。

Day is relative to study treatment start date (Day 1); there is no Day 0.

Source: M22-056 12w CSR Table 14.3__2.2, 3101-303-002 final CSR Listing 14.3-3.2, 3101-306-002 final CSR Listing 14.3-2.2, CGP-MD-01 final CSR Listing 14.3.2-1.2, 3101-301-002 final CSR Listing 14.3-3.2, 3101-304-002 final CSR Listing 14.3-3.2, 3101-302-002 final CSR Listing 14.3-3.2, 3101-309-002 final CSR Listing 14.3-3.2