2.7.5 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。

3101-105-002［参考資料］

治験の標題： A Single-Center, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of a High-Fat Meal on the Pharmacokinetics of an Immediate-Release Tablet Formulation of Atogepant	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted], MD	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 最初の被験者のスクリーニング日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ： I

目的：

本試験の主要目的は，健康成人被験者にアトゲパント速放（以下「IR」）錠を単回投与したときのアトゲパントの全身曝露量に対する高脂肪食の影響を評価することであった。

副次目的は以下のとおりであった。

- 健康成人被験者を対象に，アトゲパント IR 錠を空腹時及び食後に単回投与したときのアトゲパントの副次的薬物動態（以下「PK」）パラメータを評価する。
- 健康成人被験者を対象に，空腹時及び食後にアトゲパントを単回投与したときの安全性及び忍容性プロファイルを評価する。

被験者数（計画時と解析時）：

計画時：20 例，登録：20 例，完了：19 例，安全性評価：20 例，PK 評価 20 例

被験者が早期に試験を中止した場合，治験依頼者の判断で別の被験者を補充することが可能であったが，補充された被験者はいなかった。

診断と主要な組入れ基準：

被験者は，スクリーニング来院時のバイタルサイン評価時に体格指数が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下，座位脈拍数が 40 bpm 以上 100 bpm 以下である 18 歳以上 45 歳以下の健康な男女であった。被験者は非喫煙者であり，ニコチン含有製品を使用していないこと（喫煙及び電子タバコを含むニコチン含有製品を使用したことがない，若しくは，治験薬投与前 6 ヵ月以内に喫煙又はニコチン含有製品を使用していない）。被験者は，尿中薬物スクリーニング検査の結果が陰性であり，試験期間中及び追跡調査期間中の妊娠誘発のリスクを最小限に抑え，治験固有の避妊ガイダンスに従うことに同意した。

治験方法：

本試験は，健康成人男女 20 例を対象とした単施設，無作為化，非盲検，単回投与，2 期クロスオーバー試験であり，IR 錠で投与したときのアトゲパントの経口バイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を評価した。被験者は以下の Intervention を受けた。

Study Intervention A（Test）：アトゲパント 60 mg（60 mg IR 錠× 1）を食後に単回投与

Study Intervention B（Reference）：アトゲパント 60 mg（60 mg IR 錠× 1）を空腹時に単回投与

20 例の被験者を以下のいずれかのシークエンスに無作為に割り付け，Intervention A 及び B を受けた。各 intervention 間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。

	Period 1	Period 2
Sequence I	Study Intervention A	Study Intervention B
Sequence II	Study Intervention B	Study Intervention A

Study Intervention A: Single dose of 60-mg atogepant, IR formulation (1 × 60-mg atogepant tablet), fed conditions, Test;
Study Intervention B: Single dose of 60-mg atogepant, IR formulation (1 × 60-mg atogepant tablet), fasted conditions, Reference.

スクリーニングは投与前 21 日以内（Day -21–Day -1）に実施した。Intervention 期間は計 11 日間（Day -1–Day 10）を予定し，追跡調査来院は Day 38（± 3）（Day 8 の最終投与から 30［± 3］日後）に実施した。

血漿中アトゲパント濃度分析用の PK 用血液検体は，Day 1（Period 1）及び Day 8（Period 2）で，0 時間（投与前），投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36 及び 48 時間に採取した。

アトゲパントの安全性及び忍容性は試験期間を通じて有害事象の臨床評価，バイタルサイン，安全性 12 誘導心電図及び標準的な安全性臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）の測定し，モニタリングした。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

アトゲパント：60 mg，60 mg IR 錠，経口単回投与（空腹時及び食後），[redacted]

治療期間：

いずれの投与でも忍容性が良好であった場合，被験者の参加期間は，スクリーニング来院を除くと，最長 39（± 3）日間（Day -1 から Day 38 の追跡調査来院まで）であった。スクリーニング期間は最長 21 日間（Day -21–Day -1），Intervention 期間は計 11 日間（Day -1–Day 10），追跡調査期間は Day 38（± 3）の血液生化学検査（Day 8 での最終投与後 30［± 3］日）であった。

評価基準：

Phoenix WinNonlin（Version 8.1）を用いて，被験者及び Intervention（データが得られた場合，食後及び空腹時投与）ごとに以下の血漿中アトゲパント PK パラメータをノンコンパートメント法により算出した。

- 主要評価項目：0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-t}），0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{0-inf}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）
- 副次評価項目：C_{max} 到達時間（T_{max}），終末相消失速度定数（λz），終末相消失半減期（$t_{1/2}$），見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの終末相分布容積（Vz/F）

安全性及び忍容性の評価項目は，有害事象モニタリング，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），バイタルサイン測定値（血圧，脈拍数，呼吸数，体重及び体温），並びに，12 誘導安全性心電図測定値とした。

統計手法：

すべての統計学的解析は SAS Version 9.4 を用いて実施した。

解析対象集団：

PK 解析対象集団は，評価可能なアトゲパントの PK パラメータが 1 つ以上得られたすべての被験者とした。本集団の被験者が PK の要約及び解析に含まれた。

安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。本集団の被験者が人口統計学的特性及び安全性の要約に含まれた。

薬物動態：

PK 解析対象集団の全被験者について，PK パラメータの記述統計量を要約した。PK 解析対象集団での AUC_{0-t}，AUC_{0-inf} 及び C_{max} の自然対数（ln）変換値と線形混合効果モデルを用いて，アトゲパントの PK に対する食事の影響を評価した。モデルには，シークエンス，intervention 及び期間を固定効果，シークエンス内にネストされた被験者をランダム効果として含めた。反応変数の分散は intervention 間で異なることを許容した。

各パラメータの最小二乗平均値の差及び差の両側 90% CI を算出し（アトゲパント 1 × 60 mg，食後投与

［Test］-アトゲパント 1 × 60 mg，空腹時投与［Reference］），逆変換して幾何最小二乗平均（以下「GLSM」）比を算出した。AUC_{0-t}，AUC_{0-inf}及び C_{max} の GLSM 比（及び 90% CI）を示し，シークエンス，intervention 及び期間に対し p 値を示した。GLSM 比の 90% CI が既定の同等性範囲である 80.00%–125.00%の範囲内であった場合，IR 錠のアトゲパントの PK に対する食事の影響はないと結論された。

Test と Reference の T_{max} の差の中央値を示した。

安全性：

安全性データを一覧表に示し，必要に応じて記述統計量を用いて要約した。血圧，脈拍数，呼吸数，体重及び体温は，ベースライン時の測定値及び投与終了（以下「EOD」）/早期中止（以下「ET」）来院時でのベースラインからの変化量の記述統計量をシークエンス別に要約した。各臨床検査パラメータについて，ベースライン時の臨床検査値（SI 単位）及び EOD/ET 来院時及び追跡調査来院時でのベースラインからの変化量（血液生化学検査）の記述統計量をシークエンス別に示した。ベースラインの中間臨床検査値及び投与後のベースラインからの変化量（血液生化学検査）の記述統計量を intervention 別に示した。バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数）の中間解析では，ベースライン時の測定値及び投与後のベースラインからの変化量について，記述統計量を intervention 別に要約した。ベースライン時に測定した心電図パラメータ（心拍数並びに QRS，QT，PR，RR 及び QTcF）及び EOD/ET 来院時のベースライン値からの変化量の記述統計量をシークエンス別に示した。心電図パラメータの中間解析では，ベースライン時の測定値及び投与後のベースラインからの変化量の記述統計量を用いて intervention 別に要約した。

要約 / 結論

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

計 20 例の被験者を 2 つのシークエンスのいずれかに各シークエンス 10 例となるよう組み入れた。19 例（95.0%）が試験を完了し，1 例（5.0%）が治験実施計画書からの重大な逸脱（尿中薬物スクリーニングでエタノール陽性）のため Day 7（Period 2）に試験を中止した。

平均年齢 31.9 歳（23–44 歳）の健康被験者 20 例を登録した。大部分の被験者は男性であった（65.0%［13 例］）。被験者は黒人又はアフリカ系アメリカ人（55.0%［11 例］），白人（40.0%［8 例］）及び複数の人種（5.0%［1 例］）であった。体重の平均値（標準偏差）は 72.95（9.264）kg，体格指数の平均値（標準偏差）は 24.15（2.368）kg/m^2 であった。人口統計学的特性及びベースライン特性はシークエンス間で類似しており，PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団でも同様であった。

薬物動態の結果：

血漿中アトゲパント濃度データは，食後投与群の 19 例及び空腹時投与群の 20 例について分析した。解析から除外した濃度データはなかった。

血漿中アトゲパントの PK パラメータを以下に要約した。アトゲパントを食後に投与したときの C_{max} 及び AUC の平均値は空腹時に投与したときよりも低かったが，いずれの intervention でも T_{max} 及びラグタイム（以下「T_{lag}」）の中央値は同じであり，$t_{1/2}$，CL/F 及び Vz/F の平均値は同程度であった。

血漿中アトゲパントの PK パラメータの平均値（標準偏差）（PK 解析対象集団）

Parameter	Study Intervention A: Atogepant 1 × 60 mg, Fed (N = 19[a])	Study Intervention B: Atogepant 1 × 60 mg, Fasted (N = 20)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	3088.54 (2207.78)	3460.48 (1564.37)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	3204.51 (2246.31) N = 18	3486.77 (1568.33)
C_{max} (ng/mL)	593.75 (309.74)	731.64 (288.61)
T_{max}[b] (h)	2.01 (1.01 – 6.01)	2.01 (1.01 – 4.01)
T_{lag}[b] (h)	0.00 (0.00 – 1.01)	0.00 (0.00 – 0.00)
λ_z (1/h)	0.0840 (0.02862) N = 18	0.0799 (0.02962)
$t_{1/2}$ (h)	9.41 (4.13) N = 18	9.71 (3.30)
CL/F (L/h)	26.10 (15.20) N = 18	21.03 (9.87)
V_z/F (L)	368.01 (299.19) N = 18	298.95 (192.93)

[a] Unless otherwise indicated.
[b] Median (minimum - maximum) reported for T_{max} and T_{lag}.

また，以下の表に示すように，アトゲパント（IR 錠）を高脂肪食摂取後（食後）に投与したとき，空腹時投与と比べアトゲパントの吸収が有意に低下した。AUC 又は C_{max} の 90% CI はいずれも 80.00%–125.00%の範囲外であった。食後投与では T_{max} が 0.5 時間遅延した（差の中央値）。

食事の影響の要約（PK 解析対象集団）

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

Parameter (units)	Fed (Test) N	Fed (Test) Median	Fasted (Ref) N	Fasted (Ref) Median	Median of Paired Differences (Test Minus Reference)
T_{max} (h)	19	2.01	20	2.01	0.50

安全性：
全体として，7 例（35.0%）に 11 件の有害事象が発現した。このうち，3 例（15.0%）に 4 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。最も発現割合が高かった有害事象は，関節痛及び背部痛（各 10.0%［2 例］）であった。有害事象が発現した 7 例のうち，6 例の有害事象は軽度と判断され，1 例は追跡調査期間中に

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有害事象を発現した。これらの有害事象は中等度と判断され，特に注目すべき有害事象として記録されたが，治験薬と関連なしと判断された。死亡，重度及び重篤な有害事象は報告されなかった。試験中止に至った有害事象は認められなかった。すべての有害事象は追跡調査来院までに回復した。

臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータの平均値のベースラインからの変化量は，臨床的に意味のあるものではなかった。全体として，EOD 時に 8 例に臨床的に重要と考えられる臨床検査値が認められたが，Hy's Law の基準に該当する肝機能検査値が認められた被験者はいなかった。試験期間中にバイタルサイン又は 12 誘導心電図の結果が臨床的に意義がある可能性のある基準に該当した被験者はいなかった。

結論：

本試験の結論は以下のとおりであった。

- アトゲパント 60 mg IR 錠の PK に対する食事の影響は統計学的に有意であった。
- 食事の影響は統計学的に有意であったものの軽度であった。アトゲパント 60 mg IR 錠を食後に投与したとき，空腹時に投与したときと比べ AUC が約 18%，C_{max} が約 22%低下し，食後投与では T_{max} が 0.5 時間遅延した（中央値）。
- 本試験では健康被験者にアトゲパント 60 mg IR 錠を食後及び空腹時のいずれで単回経口投与したときでも安全性及び忍容性は良好であった。

MK-8031 P008 試験［参考資料］

治験の標題： An Explorative Bio-Comparison Study to Evaluate the Bioavailability of Different PMF Formulations of MK-8031 in Healthy Volunteers	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted], DO	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I

目的：

主要目的：

1) [redacted]で製造された MK-8031（以下「アトゲパント」）の 2 種類の 60 mg premarket formulation（以下「PMF」）錠及び 1 種類の第 I 相試験用製剤を健康成人に空腹時単回投与したときの薬物動態を比較する。2 種類のアトゲパント 60 mg PMF 錠（[redacted]及び[redacted]）を空腹時単回投与したときの第 I 相試験用製剤に対する相対的バイオアベイラビリティ（0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］［$AUC_{0\text{-}24hr}$］，0 時間から無限大時間までの AUC［$AUC_{0\text{-}inf}$］，最高血漿中濃度［C_{max}］，投与後 24 時間の血漿中濃度［C_{24hr}］）を算出する。
2) ファモチジンの存在下及び非存在下で，アトゲパント 60 mg[redacted] PMF 錠を空腹時単回投与したときの薬物動態を比較し，相対的バイオアベイラビリティ（$AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，C_{24hr}）を算出する。

副次目的：

1) 異なるアトゲパント経口錠剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
2) 健康成人にアトゲパント 10 mg PMF 錠を空腹時単回投与したときの予備的な血漿中薬物動態データ（$AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，C_{24hr}，最高血漿中濃度到達時間［T_{max}］，見かけの半減期［$t_{1/2}$］，経口クリアランス［CL/F］及び見かけの分布容積［Vz/F］等）を取得する。

被験者数：
登録：15 例，完了：15 例

診断と主要な組入れ基準：
18 歳から 45 歳までの健康な男性及び女性被験者

治験方法：
本試験は，健康成人被験者を対象としたアトゲパントの単施設，非盲検，単回投与，無作為化，5 期クロスオーバー試験であった。各被験者は，無作為割付けのスケジュールに従って，1 期から 5 期に無作為化クロスオーバー法で投与 A から投与 E を受け，ファモチジンを以下のとおり併用投与した。1 期から 5 期の各投与の間に 72 時間の休薬期間を設けた。

投与群	投与方法
A	アトゲパント 60 mg（第 I 相試験用 10 mg 錠及び 50 mg 錠各 1 錠）を空腹時単回経口投与
B	アトゲパント 60 mg PMF 錠（[redacted]）を空腹時単回経口投与
C	アトゲパント 60 mg PMF 錠（[redacted]）を空腹時単回経口投与
D	アトゲパント 60 mg PMF 錠（[redacted]）をファモチジン前投与[1]との併用で空腹時単回経口投与
E	アトゲパント 10 mg PMF 錠（[redacted]）を空腹時単回経口投与

[1] Day -1 の夕及び Day 1 の朝にそれぞれファモチジン 20 mg を単回投与し，Day 1 の朝ファモチジン投与の 2 時間後にアトゲパントを投与した。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

Product Name & Potency Dosage	Form	Lot Number	R.E.D.
MK-8031 (atogepant) 10 mg PMF	Tablet	[redacted]	[redacted]/20[redacted]
MK-8031 (atogepant) 60 mg PMF-[redacted]	Tablet	[redacted]	[redacted]/20[redacted]
MK-8031 (atogepant) 60 mg PMF[redacted]	Tablet	[redacted]	[redacted]/20[redacted]
MK-8031 (atogepant) 10 mg FFP	Tablet	[redacted]	[redacted]/20[redacted]
MK-8031 (atogepant) 50 mg FFP	Tablet	[redacted]	[redacted]/20[redacted]
Famotidine 20 mg*	Tablet	BMF001	Expiry 06/2015

*Famotidine was provided by the investigator.

[redacted]

治療期間：

10–14 週間

評価基準：

薬物動態評価項目：

アトゲパント投与後の PK 評価項目は，$AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，C_{24hr}，T_{max}，見かけの終末相消失 $t_{1/2}$，CL/F 及び Vz/F であった。

安全性評価項目：

安全性の評価項目は，身体検査，バイタルサイン（心拍数，血圧，呼吸数，体温），12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査に加えて，あらゆる種類の有害事象とした。

統計手法：

薬物動態：

10 mg 投与群の個々の $AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max} 及び C_{24hr} の値は，60 mg 用量に標準化した。個々の $AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max} 及び C_{24hr} の値はいずれも自然対数変換し，投与及び投与期の固定効果項を含む線形混合効果モデルを用いて個別に解析した。不等分散を可能にし，SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントを介して同一被験者内の異なる投与測定値間の相関をモデル化するために，不等分散複合対称共分散行列を使用した。Kenward-Roger 法（DDFM=KR）を用いて，固定効果の分母の自由度を算出した。

アトゲパント対照製剤（第 I 相試験用製剤）に対する 2 製剤（[redacted] PMF 錠及び[redacted] PMF 錠）の相対的バイオアベイラビリティを算出するため，対数変換した $AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max} 及び C_{24hr} の平均値の差（試験製剤 - 対照製剤）の 90%信頼区間を，上記のモデルから得られた平均二乗誤差を用い t 分布を参照して算出した。これらの信頼限界を逆変換して，各試験製剤の $AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max} 及び C_{24hr} の幾何平均比（試験製剤 / 対照製剤）の 90%信頼区間を求めた。

また，対数変換した $AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max} 及び C_{24hr} の平均値の差（ファモチジン併用[redacted] PMF 錠 - ファモチジン非併用[redacted] PMF 錠）の 90%信頼区間を，上記のモデルから得られた平均二乗誤差を用い t 分布を参照して算出した。これらの信頼限界を逆変換して，[redacted] PMF 錠に対する $AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max} 及び C_{24hr} の幾何平均比（ファモチジン併用 PMF 錠 / ファモチジン非併用 PMF 錠）の 90%信頼区間を求めた。

各薬物動態パラメータの個々の値を投与別に一覧にし，モデルに依存しない記述統計量として N（欠測データのない被験者数），算術平均値，標準偏差，算術パーセント CV（100 × 標準偏差/算術平均），中央値，最小値，最大値，幾何平均値及び幾何パーセント CV（（100 × sqrt (exp (s^2)-1）［s^2 は自然対数尺度での観察された分散］）を示した。

安全性：

バイタルサイン，ECG パラメータ及び特定の臨床検査パラメータのベースライン値からの変化量について，要約統計量及びプロットを試験パート別に作成した。安全性パラメータに応じて，元の尺度又は対数尺度の逆変換（ベースラインからの変化率）によりベースラインからの差を算出した。臨床検査値，ECG 及び / 又はバイタルサインの要約統計量を算出した。

要約 / 結論

本試験では，以下に示すように 15 例の健康男女被験者が登録され，全 15 例が試験を完了した。

ENROLLED: Total	15 (18 to 45 yrs old)
Male	9
Female	6
COMPLETED:	15
DISCONTINUED:	0

薬物動態の結果：

2 種類のアトゲパント試験製剤と対照製剤の薬物動態の比較

アトゲパントの[redacted]及び[redacted] PMF 製剤の薬物動態パラメータは，第 I 相試験用錠剤とおおむね同程度と考えられた。[redacted] PMF 錠 / 第 I 相試験用錠剤の $AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max} 及び C_{24hr} の幾何平均比は 1 に近かった。[redacted] PMF 錠 / 第 I 相試験用錠剤の $AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max} 及び C_{24hr} の幾何平均比は 1 に近かった。第 I 相試験用錠剤並びに[redacted]及び[redacted] PMF 製剤を投与したときの T_{max} 中央値は 1.5 時間であった。

健康被験者にアトゲパント対照製剤（第 I 相試験用錠剤）及び 2 種類の試験製剤（[redacted] PMF 錠及び[redacted] PMF 錠）を 60 mg 空腹時単回経口投与したときの血漿中薬物動態の統計学的比較

Pharmacokinetic Parameter	Phase I Tablets		PMF[redacted]		PMF[redacted]		PMF[redacted] Phase I Tablets		PMF[redacted] Phase I Tablets	
	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	GMR (90% CI)	Pseudo Within-Subject %CV[a]	GMR (90% CI)	Pseudo Within-Subject %CV[a]
$AUC_{0\text{-}24hr}$[b] (μM·hr)	15	5.76 (3.86, 8.61)	15	5.77 (4.10, 8.11)	15	5.95 (4.38, 8.10)	1.00 (0.86, 1.17)	24	1.03 (0.88, 1.21)	25
$AUC_{0\text{-}\infty}$[b] (μM·hr)	15	6.09 (4.08, 9.09)	15	6.05 (4.30, 8.50)	15	6.25 (4.58, 8.55)	0.99 (0.85, 1.16)	24	1.03 (0.88, 1.20)	24
C_{max}[b] (nM)	15	1320 (860, 2020)	15	1400 (1010, 1950)	15	1390 (1050, 1840)	1.07 (0.85, 1.34)	36	1.05 (0.83, 1.33)	36
C_{24hr}[b] (nM)	15	19.1 (11.6, 31.5)	15	17.6 (11.5, 27.1)	15	19.3 (13.3, 28.1)	0.92 (0.78, 1.09)	26	1.01 (0.85, 1.21)	28
T_{max}[c] (hr)	15	1.50 (0.67, 2.00)	15	1.50 (1.00, 2.00)	15	1.50 (0.67, 2.00)				
$t_{1/2}$[d] (hr)	15	8.13 (69)	15	7.33 (45)	15	7.42 (60)				
CL/F[d] (mg/μM·hr))	15	9.86 (80)	15	9.92 (68)	15	9.59 (61)				
Vz/F[d] (mg/μM)	15	116 (117)	15	105 (84)	15	103 (82)				

[a]Pseudo Within-Subject %CV = $100 * (\sqrt{(\hat{\sigma}_X^2 + \hat{\sigma}_Y^2 - 2\hat{\sigma}_{XY})/2})$, where $\hat{\sigma}_X^2$ and $\hat{\sigma}_Y^2$ are the estimated variances on the log scale for the two treatment groups, and $\hat{\sigma}_{XY}^2$ is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.
[b]Back-transformed least squares mean and confidence interval from ANOVA model performed on natural log-transformed values.
[c]Median (Min, Max) reported for Tmax.
[d]Geometric mean and percent of geometric coefficient of variation reported for apparent terminal t½, CL/F and Vz/F.
GM=Geometric least-squares mean; GMR=Geometric least-squares mean ratio; CI=Confidence interval;

ファモチジンの影響

ファモチジンの併用によりアトゲパント[redacted] PMF 製剤のバイオアベイラビリティが低下した。$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及

び $AUC_{0\text{-}inf}$ は平均で約 20%減少し，幾何平均比［90%信頼区間］はそれぞれ 0.78［0.66, 0.92］及び 0.79［0.67, 0.93］であった。C_{max} は 50%低下し，幾何平均比［90%信頼区間］は 0.51［0.41, 0.63］であった。C_{24hr} は 20%増加し，幾何平均比［90%信頼区間］は 1.18［1.02, 1.36］であった。ファモチジン前投与の有無にかかわらず，[redacted] PMF 製剤投与後の T_{max} 中央値は 1.5 時間であった。

健康被験者にアトゲパント 60 mg[redacted] PMF 錠を空腹時に単回経口投与したときのファモチジン前投与の有無によるアトゲパント血漿中薬物動態の統計学的比較

Pharmacokinetic Parameter	PMF[redacted] with Famotidine		PMF[redacted] without Famotidine		PMF with Famotidine/ PMF without Famotidine	Pseudo Within-Subject %CV[a]
	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	GMR (90% CI)	
$AUC_{0\text{-}24hr}$[b] (μM·hr)	15	4.48 (2.91, 6.89)	15	5.77 (4.10, 8.11)	0.78 (0.66, 0.92)	26
$AUC_{0\text{-}\infty}$[b] (μM·hr)	15	4.78 (3.11, 7.35)	15	6.05 (4.30, 8.50)	0.79 (0.67, 0.93)	26
C_{max}[b] (nM)	15	710 (477, 1060)	15	1400 (1010, 1950)	0.51 (0.41, 0.63)	34
C_{24hr}[b] (nM)	15	20.7 (13.2, 32.6)	15	17.6 (11.5, 27.1)	1.18 (1.02, 1.36)	23
T_{max}[c] (hr)	15	1.50 (0.67, 4.00)	15	1.50 (1.00, 2.00)		
$t_{1/2}$[d] (hr)	15	8.69 (32)	15	7.33 (45)		
CL/F[d] (mg/μM ·hr)	15	12.5 (89)	15	9.92 (68)		
Vz/F[d] (mg/μM)	15	157 (100)	15	105 (84)		

[a]Pseudo Within-Subject %CV = $100*(\sqrt{(\hat{\sigma}_X^2+\hat{\sigma}_Y^2-2\hat{\sigma}_{XY})/2})$, where $\hat{\sigma}_X^2$ and $\hat{\sigma}_Y^2$ are the estimated variances on the log scale for the two treatment groups, and $\hat{\sigma}_{XY}^2$ is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.
[b] Back-transformed least squares mean and confidence interval from ANOVA model performed on natural log-transformed values.
[c] Median (Min, Max) reported for Tmax.
[d] Geometric mean and percent of geometric coefficient of variation reported for apparent terminal t½, CL/F and Vz/F.
GM=Geometric least-squares mean; GMR=Geometric least-squares mean ratio; CI=Confidence interval;

<u>有効成分含量</u>

10 mg PMF 製剤投与時のアトゲパントのバイオアベイラビリティは，60 mg PMF 製剤投与時よりも低かった。60 mg[redacted] PMF 製剤と比べて，10 mg PMF 製剤を投与したときの用量標準化した $AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は低いことが示唆され，幾何平均比［90%信頼区間］は，それぞれ 0.86［0.75, 0.98］，0.86［0.75, 0.97］及び 0.89［0.74, 1.08］であった。60 mg[redacted] PMF 製剤と比べて，10 mg PMF 製剤の用量標準化した $AUC_{0\text{-}24hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は低いことが示唆され，幾何平均比［90%信頼区間］は，それぞれ 0.83［0.74, 0.94］，0.83［0.73, 0.94］及び 0.90［0.76, 1.08］であった。10 mg PMF 製剤を投与したときの用量標準化した C_{24hr} は，60 mg[redacted] PMF 製剤及び 60 mg[redacted] PMF 製剤を投与したときと同程度であり，幾何平均比［90%信頼区間］はそれぞれ 1.04［0.90, 1.21］及び 0.95［0.83, 1.09］であった。アトゲパント 60 mg[redacted]及び[redacted] PMF 製剤の T_{max} 中央値は 1.5 時間であり，10 mg PMF 製剤では 1.0 時間であった。

健康被験者にアトゲパントの 2 種類の 60 mg 試験製剤（[redacted] PMF 錠及び[redacted] PMF 錠）及び 10 mg PMF 製剤（60 mg 用量に標準化）を空腹時に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中薬物動態の統計学的比較

Pharmacokinetic Parameter	PMF[redacted] [redacted]		PMF[redacted] [redacted]		PMF 10 mg Dose Normalized to 60 mg		PMF 10 mg Dose Normalized/ PMF[redacted]		PMF 10 mg Dose Normalized/ PMF[redacted]	
	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	GMR (90% CI)	Pseudo Within-Subject %CV[a]	GMR (90% CI)	Pseudo Within-Subject %CV[a]
$AUC_{0\text{-}24hr}$[b] (μM·hr)	15	5.77 (4.10, 8.11)	15	5.95 (4.38, 8.10)	15	4.95 (3.60, 6.82)	0.86 (0.75, 0.98)	21	0.83 (0.74, 0.94)	19
$AUC_{0\text{-}\infty}$[b] (μM·hr)	15	6.05 (4.30, 8.50)	15	6.25 (4.58, 8.55)	15	5.18 (3.74, 7.16)	0.86 (0.75, 0.97)	20	0.83 (0.73, 0.94)	20
C_{max}[b] (nM)	15	1400 (1010, 1950)	15	1390 (1050, 1840)	15	1250 (908, 1730)	0.89 (0.74, 1.08)	30	0.90 (0.76, 1.08)	28
C_{24hr}[b] (nM)	15	17.6 (11.5, 27.1)	15	19.3 (13.3, 28.1)	15	18.4 (12.3, 27.4)	1.04 (0.90, 1.21)	22	0.95 (0.83, 1.09)	20
T_{max}[c] (hr)	15	1.50 (1.00, 2.00)	15	1.50 (0.67, 2.00)	15	1.00 (0.67, 2.00)				
$t_{1/2}$[d] (hr)	15	7.33 (45)	15	7.42 (60)	15	5.02 (70)				
CL/F[d] (mg/μM·hr)	15	9.92 (68)	15	9.59 (61)	15	11.6 (66)				
Vz/F[d] (mg/μM)	15	105 (84)	15	103 (82)	15	83.9 (92)				

安全性の結果：

本治験中に死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。臨床的有害事象はいずれも軽度であり，試験終了時までに回復した。計 10 例に 35 件の有害事象が報告され，そのうち 7 例に発現した 26 件の有害事象が治験薬と関連ありと判断された。本治験中に併用禁止薬を使用した被験者はいなかった。 1 例の被験者が悪心（投与 D）及び嘔吐（投与 A）の有害事象の治療ため，アイスパックによる非薬物療法を必要とした。本治験中に治験薬に対して取られた措置はなかった。投与群間で有害事象の発現割合に何らかの傾向は認められなかった。臨床検査，バイタルサイン，身体検査及び ECG データに臨床的に重要な所見は認められなかった。

結論：

- アトゲパントを第 I 相試験用錠剤及び[redacted]及び[redacted] PMF 製剤として投与したところ，速やかに吸収され T_{max} 中央値は 1.5 時間であった。
- [redacted]及び[redacted] PMF 製剤の薬物動態は，第 I 相試験用錠剤とおおむね類似していた。
- 10 mg PMF 製剤投与時のアトゲパントのバイオアベイラビリティは，60 mg PFS 製剤投与時よりも低かった。10 mg PMF 製剤投与時の用量標準化した C_{max}，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，60 mg[redacted]及び[redacted] PMF 製剤投与時と比べて低かった。10 mg PMF 製剤並びに[redacted]及び[redacted] 60 mg PMF 製剤を投与したときの用量標準化した C_{24hr} は同程度であった。
- ファモチジンの併用投与により，[redacted] PMF 製剤投与時のアトゲパントのバイオアベイラビリティは低下した。[redacted] PMF 製剤投与時の吸収の程度（AUC）は低下し，吸収速度（C_{max}）はわずかに低下したが，C_{24hr} は上昇した。
- 健康成人被験者に種々のアトゲパント錠剤を単回経口投与したところ，安全性が認められ忍容性は良好であった。

MK-8031 P001 試験［参考資料］

治験の標題： A Single Dose Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MK-8031	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / ベルギー	
治験責任医師： Prof. Dr.[redacted]	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I

目的：

主要目的：

1) 若年健康成人男性被験者に MK-8031（以下「アトゲパント」）を用量漸増単回経口投与したときの安全性を評価する。
2) アトゲパントを空腹時及び食後に単回投与したときの予備的な血漿中薬物動態データ（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］［$AUC_{0\text{-}inf}$］，最高血漿中濃度［C_{max}］，投与後 2 時間の血漿中濃度［C_{2hr}］，C_{max} 到達時間［T_{max}］及び見かけの消失半減期［$t_{1/2}$］等）を取得する。
3) アトゲパント単回投与後のカプサイシン誘発性皮膚血流反応の阻害を評価する。
4) アトゲパント単回投与後のカプサイシン誘導性皮膚血流反応の 90%有効濃度（EC_{90}）を薬物動態（以下「PK」）/薬力学（以下「PD」）モデリングを用いて決定する。

副次目的：

若年健康成人男性被験者にアトゲパントを空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときのアトゲパントの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}）を比較する。

探索的目的：

単回経口投与後の尿中に排泄されるアトゲパントを定量可能かどうか検討する。

なお，アトゲパントの血漿中薬物動態に対する食事の影響（副次目的）は，固形製剤を用いて評価することがより適切であると治験依頼者が判断したため，検討しなかった。

仮説：

第1主要仮説：臨床症状及び臨床検査値に関する有害事象の評価から，アトゲパントの単回経口投与は十分に安全で忍容性は良好であり，臨床試験を継続することが可能である。

第2主要仮説：忍容性がおおむね良好な用量で，アトゲパントのC_{2hr}の真の幾何平均値がカプサイシン誘発性皮膚血管拡張（以下「CIDV」）モデルからヒトで予測されるEC_{90}を上回る。

第3主要仮説：アトゲパントを単回経口投与したときのカプサイシン誘発性皮膚血流への影響をプラセボと比較する。

第4主要仮説：カプサイシン誘発性皮膚血流反応に関するEC_{90}を算出する。

被験者数：

登録：パート I : 17 例，パート II : 16 例

完了：パート I : 16 例，パート II : 16 例

診断と主要な組入れ基準：

18 歳から 45 歳までの健康な男性被験者とするが，50 歳までの被験者は治験医師の判断により組入れ可とする。

治験方法：

パートI：本パートは，アトゲパントの安全性，忍容性及び薬物動態を評価する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増単回経口投与試験であった。被験者を 2 つのパネル（A 又は B）のいずれかに 8 例ずつ割り付けた。被験者にアトゲパントを用量漸増単回投与するか又はプラセボを単回投与した。パネル A から開始し，パネル A（1，5，20，50 及び 5 mg）並びにパネル B（2.5，10，40，10 及び 10 mg）で交互に用量漸増した（いずれのパネルも実薬投与群とプラセボ投与群の比は 3:1）。パネル A の 4 期，5 期及びパネル B の 4 期，5 期の用量は，それぞれ 80，320 及び 160，40 mg を計画していたが，探索的 Clinical Trial Application の上限となる 50 mg 以下に調整した。いずれも一晩絶食後に投与した。計画していた食事の影響の評価は実施しなかった。パネル A の 2 期及び 5 期では，5 mg を投与した。5 mg の再投与は，アカゲザルの CIDV バイオマーカーの結果に基づき予測される臨床用量でのアトゲパントの薬物動態の個体内変動を評価するために実施した。また，パネル B の 2 期，4 期及び 5 期では，少ない容量の経口液剤使用に役立てるため [redacted] による溶媒洗浄有り無しの条件で異なる濃度又は容量の経口液剤（10 mg）を投与した。

パートII：本パートは，CIDV に対するアトゲパント単回経口投与の影響を評価する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4 期，クロスオーバー試験であった。1 期から 4 期にアトゲパント 0.4，2.5 及び 30 mg 並びにプラセボをクロスオーバー法で単回経口投与した。アトゲパント 100，50 及び 25 mg の用量が計画されていたが，パートI で得られた安全性，忍容性及び薬物動態データからより低用量に調節した。被験者にアトゲパント又はプラセボを投与後，各前腕の掌側に 10 mm のゴム製 O リングを装着し，2 時点でカプサイシン溶液（300 µg/20 µL 及び 1000 µg/20 µL）を局所投与した（計 4 回カプサイシン投与）。CIDV を評価するため，アトゲパント / プラセボ投与前及び各カプサイシン投与直前にレーザードップラースキャンによりベースラインを測定し，更に，カプサイシン投与後 30 分，すなわち，アトゲパント / プラセボ投与後 1 及び 5 時間に再度測定した。

パートI及びIIのいずれの投与期間でも安全性パラメータ及び有害事象を注意深く観察し，また，アトゲパントの薬物動態評価のため，パートI では投与後 72 時間まで，パートII では投与後 24 時間まで，規定した時点で血液を採取した。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

アトゲパントの Active Pharmaceutical Ingredient は，事前に秤量された原薬粉末が治験実施医療機関に提供され，経口液剤（1 mg/mL 又は 20 mg/mL）調製に使用され，0.4–50 mg が投与された。

Drug	Potency	Dosage Form	Formulation Number
MK-8031† (atogepant) Oral	100 mg	Powder for oral solution	[redacted]
MK-8031† (atogepant) Oral	2000 mg	Powder for oral solution	[redacted]

†Supplied as API = Active Pharmaceutical Ingredient

The following supplies were provided by the site and were used to prepare the oral solution:

a. [redacted], [redacted] grade (manufactured by [redacted], Lot number [redacted] (exp date AUG2013) and [redacted] (exp date FEB2014))

b. [redacted], [redacted] grade (manufactured by [redacted], Lot numbers [redacted] (exp date SEP2014), [redacted] (exp date SEP2014), [redacted] (exp date SEP2014); [redacted] (exp date DEC2016))

c. [redacted] (manufactured by [redacted], Lot numbers [redacted] (exp date JAN2014), [redacted] (exp date APR2014)) and [redacted] (manufactured by [redacted], Lot number [redacted] (exp date SEP2012)

[redacted] is a [redacted] containing [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted]. All other ingredients are present at less than [redacted]% and considered as generally recognized as safe (GRAS) for oral consumption

治療期間：
パート I：22 週間（パネル A 及び B）
パート II：16 週間

評価基準：
主要評価項目：
安全性：パート I 及び II：有害事象，臨床検査，心電図（以下「ECG」）及びバイタルサイン。自殺傾向はコロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）を用いて評価した。
薬物動態：パート I 及び II：アトゲパントを単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，C_{2hr}，T_{max}，見かけの終末相 $t_{1/2}$。
薬力学：パート II：アトゲパント単回経口投与後レーザードップラースキャンにより測定した CIDV の阻害。

統計手法：
薬物動態：
パート I の個々の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，C_{24hr} 及び C_{2hr}）を自然対数変換し，投与を固定効果，被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いてそれぞれ解析した。第 2 主要仮説は以下の手順により検定した：安全かつ忍容性が良好な最高用量で C_{2hr} の幾何平均値の両側 90%信頼区間を算出した。この 90%信頼区間の下限（片側 95%信頼区間の下限に相当）が EC_{90} より高い場合，第 2 主要仮説が支持される。前工程で仮説が支持された場合，同様の手順を安全性及び忍容性が認められているひとつ下の用量で実施し，90%信頼区間の下限が EC_{90} を超えなくなる用量が特定されるまで実施した。用量比例性は，用量に power law model を適用して回帰の傾きを算出することによって評価した。パート II の個々の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，C_{24hr} 及び C_{2hr}）を自然対数変換し，投与及び投与期を固定効果並びに被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。
薬力学：
アトゲパント投与後 1 及び 5 時間の個々の平均血流量を自然対数に変換し，投与期，投与，腕及び部位を固定効果，被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。2 つのカプサイシン用量でそれぞれ解析した。一次のキャリーオーバーに対する検定を 0.10 の水準で実施したところ，1000 µg/20 µL のカプサイシン用量では両時点で統計学的に有意であったため，カプサイシン用量 1000 µg/20 µL で 1 及び 5 時間における最終モデルでは，3 つの追加の連続因子（sum-to-zero parameterization）によりキャリーオーバーを調節した。
300 µg/20 µL のカプサイシン用量及び時点に対する最終モデルでは，投与期，投与，腕及び部位を固定効果，被験者をランダム効果とした。アトゲパントの各用量について，平均比（アトゲパント / プラセボ）の両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間の上限に相当）を t 分布を参照し平均二乗誤差を用いた混合効果モデルから算出した。
PK/PD モデリング：
本試験から得られた個体別のアトゲパント濃度，カプサイシン用量及び CIDV データ，並びに過去の 5 試験から得られたデータを用いて CIDV の母集団 PK/PD モデルを構築した。血流については，ベースラインの血流量及び CIDV による血流増加を記述した。血流増加はカプサイシンと MK-2295 との間の競合的 E_{max} モデルを用いて記述した。E_{max} モデルでは，カルシトニン遺伝子関連ペプチド［以下「CGRP」］受容体拮抗薬（MK-1602，MK-3207，MK-0974 又はアトゲパント）により阻害が起こり血流の増加分が除去される。PK/PD パラメータの試験間差に焦点を当て共変量を検討した。アトゲパントを含まない過去の解析の設定を用いて，E_0，$E_{maxcaps}$，ED_{50caps} 及び $E_{maxCGRP}$ に個体間変動構造を含めた。モデルは，NONMEM® VII（ICON Development Solutions，Dublin，アイルランド）を用いて，交互作用を伴う一次条件モデルにより適合させた。モデルの適格性は診断プロットを用いて適合度を図示し，モデルの精度及び頑健性は視覚的事後予測性能評価及びノンパラメトリックブートストラップ法により評価した。
安全性：
アトゲパントの安全性及び忍容性の仮説を検討するため，臨床症状及び臨床検査値に関する有害事象をアトゲパント各用量及びプラセボごとに集計した。バイタルサイン，ECG パラメータ及び特定の臨床検査安全性パラメータ（肝機能検査）のベースライン値からの変化量について，要約統計量及びプロットを試験パート別に作成し

た。安全性パラメータに応じて，オリジナルスケール（ベースラインからの変化量）又は対数スケールの逆変換（ベースラインからの変化率）でベースラインとの差異を算出し，試験パートごとに安全性の臨床検査値，ECG 及びバイタルサインの要約統計量を集計した。

要約 / 結論

本試験では，以下に示すように 33 例の健康男性被験者が登録され，32 例が試験を完了した。

	PartI PanelA		PartI PanelB		PartII		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	9		8		16		33	
Trial Disposition								
Completed	8	(88.9)	8	(100.0)	16	(100.0)	32	(97.0)
Discontinued	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Other	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)

Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.
Part 1 Panel A: MK-8031 1 mg, 5 mg, 20 mg, 50 mg or PBO
Part 1 Panel B: MK-8031 2.5 mg, 10 mg, 40 mg or PBO
Part II: MK-8031 0.4 mg, 2.5 mg, 30 mg or PBO

薬物動態及び薬力学の結果：

パート I：健康成人被験者にアトゲパントを空腹時単回経口投与したところ，アトゲパントは速やかに吸収され，1–50 mg の用量範囲で T_{max} 中央値は 1.0–2.0 時間，見かけの終末相 $t_{1/2}$ は 4.32–15.52 時間であった。ターゲットである C_{2hr} 13.6 nM には，5 mg 以上の用量で到達した。用量比例性を探索的に解析したところ，1–50 mg の用量範囲で $AUC_{0\text{-}inf}$，C_{2hr}，C_{max} 及び C_{24hr} はいずれも用量にほぼ比例して増加した。アトゲパント 50 mg を単回経口投与したとき，投与量の約 4%が未変化体として尿中に排泄され，平均腎クリアランスは約 1.5 L/hr（25 mL/min）であった。

若年健康成人男性被験者にアトゲパントを単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（パートI）

Pharmacokinetic Parameters	Panel A 1 mg			Panel B 2.5 mg			Panel A 5 mg (Period 2)			Panel A 5 mg (Period 5)			Panel B 10 mg		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI
AUC0-∞ (µM* hr) †	6	0.0414	(0.0325, 0.0529)	6	0.0844	(0.0655, 0.109)	7	0.183	(0.144, 0.232)	6	0.189	(0.148, 0.242)	6	0.322	(0.250, 0.416)
Cmax (nM) †	6	8.72	(6.85, 11.1)	6	15.3	(11.9, 19.5)	7	33.9	(26.9, 42.7)	6	38.3	(30.1, 48.8)	6	56.8	(44.3, 72.9)
C2hr (nM) †	6	6.17	(4.77, 7.98)	6	12.2	(9.41, 15.8)	7	29.9	(23.4, 38.1)	6	30.5	(23.6, 39.5)	6	49.2	(37.8, 64.0)
C24hr (nM) †	4	0.213	(0.145, 0.313)	6	0.347	(0.245, 0.493)	7	0.672	(0.484, 0.933)	6	0.739	(0.525, 1.04)	6	1.28	(0.896, 1.81)
Tmax (hr) ‡	6	1.00	(0.67, 1.50)	6	1.00	(0.67, 1.50)	7	1.50	(0.67, 2.00)	6	1.25	(0.67, 2.00)	6	1.50	(1.00, 2.00)
Apparent t1/2 (hr) §	6	4.32	15.72	6	6.05	43.67	7	8.78	76.73	6	10.19	40.81	6	9.55	59.27

Pharmacokinetic Parameters	Panel A 20 mg			Panel B 40 mg			Panel A 50 mg			Panel B 10 mg (Period 4) ¶			Panel B 10 mg (Period 5) ##		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI
AUC0-∞ (µM* hr) †	6	0.812	(0.636, 1.04)	6	1.18	(0.915, 1.52)	6	2.23	(1.75, 2.85)	6	0.368	(0.285, 0.475)	6	0.511	(0.396, 0.659)
Cmax (nM) †	6	153	(121, 195)	6	215	(168, 275)	6	361	(283, 460)	6	65.7	(51.2, 84.3)	6	109	(84.8, 140)
C2hr (nM) †	6	126	(97.4, 163)	6	207	(159, 268)	6	326	(252, 422)	6	54.6	(42.0, 71.1)	6	96.5	(74.1, 126)
C24hr (nM) †	6	2.89	(2.06, 4.07)	6	4.82	(3.40, 6.84)	6	8.57	(6.10, 12.1)	6	1.73	(1.22, 2.46)	6	1.42	(0.998, 2.02)
Tmax (hr) ‡	6	1.50	(0.67, 2.00)	6	1.75	(1.00, 2.00)	6	1.53	(1.00, 3.00)	6	1.00	(1.00, 2.00)	6	2.00	(1.00, 2.00)
Apparent t1/2 (hr) §	6	10.02	50.86	6	14.86	67.47	6	15.52	51.39	6	9.02	63.59	6	7.77	40.89

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

‡ Median (min, max) reported for Tmax.

§ Geometric mean and percent geometric CV reported for apparent t1/2.

Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effects model = 0.169 for AUC0-∞, 0.270 for C24hr, 0.240 for C2hr and 0.207 for Cmax. When multiplied by 100, provides estimate of the pooled within-subject coefficient of variation.

¶10 mL of 1 mg/mL solution without a [redacted] wash

##0.5 mL of 20 mg/mL solution without a [redacted] wash

パートII：単回経口投与後アトゲパントは速やかに吸収され，0.4–30 mg の用量範囲で T_{max} 中央値は 1.05–1.5 時間であった。

若年健康成人男性被験者にアトゲパントを単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（パートII）

Pharmacokinetic Parameters	0.4 mg			2.5 mg			30 mg		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI
AUC0-24hr (µM* hr) †	15	0.0131	(0.0101, 0.0170)	16	0.0919	(0.0712, 0.119)	15	1.29	(0.999, 1.67)
Cmax (nM) †	15	2.61	(2.15, 3.17)	16	17.0	(14.0, 20.7)	15	232	(191, 282)
C2hr (nM) †	15	1.82	(1.46, 2.26)	16	12.4	(10.0, 15.5)	15	187	(150, 233)
C24hr (nM) †	-	-	-	15	0.409	(0.285, 0.589)	15	5.03	(3.50, 7.23)
Tmax (hr) ‡	15	1.50	(0.50, 2.00)	16	1.05	(0.48, 3.00)	15	1.50	(1.03, 2.00)

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

‡ Median (min, max) reported for Tmax.

Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effects model = 0.142 for AUC0-24hr, 0.283 for C24hr, 0.173 for C2hr and 0.152 for Cmax. When multiplied by 100, provides estimate of the pooled within-subject coefficient of variation.

"-" Indicates that all C24hr values were below the LOQ.

アトゲパントを単回経口投与したところ，1 及び 5 時間でのカプサイシン誘発性平均血流量は，プラセボ投与群と比べ減少し，また，アトゲパントの用量に依存して減少した。この結果は，投与したカプサイシン濃度に関わらず認められた。

アトゲパントを単回経口投与したときのカプサイシン（300 µg/20 µL 又は 1000 µg/20 µL）誘発性皮膚血流量（平均値）

Time	Capsaicin Concentration (µg/20µL)	Treatment	Mean Perfusion			
			N	GM‡ (Arbitrary)	GMR (Active/Placebo) (90% CI)‡	Percent Inhibition (90% CI)§
1 hr	300	Placebo	15	1.98		
		0.4 mg	15	1.89	0.96 (0.77, 1.19)	4.5 (-19.2, 23.5)
		2.5 mg	16	0.86	0.43 (0.35, 0.54)	56.6 (46.1, 65.1)
		30 mg	15	0.74	0.38 (0.3, 0.47)	62.5 (53.2, 69.9)
	1000	Placebo	16	2.19		
		0.4 mg	15	2.01	0.92 (0.74, 1.15)	8.1 (-14.6, 26.3)
		2.5 mg	16	0.95	0.43 (0.35, 0.54)	56.6 (46.2, 64.9)
		30 mg	15	0.79	0.36 (0.29, 0.45)	64.1 (55.2, 71.2)
5 hr	300	Placebo	16	2.19		
		0.4 mg	15	0.89	0.41 (0.34, 0.48)	59.4 (51.6, 66)
		2.5 mg	16	0.77	0.35 (0.29, 0.42)	65 (58.4, 70.5)
		30 mg	15	0.73	0.33 (0.28, 0.4)	66.8 (60.4, 72.2)
	1000	Placebo	16	2.38		
		0.4 mg	15	1.06	0.44 (0.38, 0.52)	55.7 (48.1, 62.1)
		2.5 mg	16	0.83	0.35 (0.3, 0.41)	65 (59.3, 70)
		30 mg	15	0.77	0.32 (0.27, 0.38)	67.9 (62.4, 72.5)

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

§ Percent inhibition of dermal blood flow calculated as (1 - GMR) x 100percent.

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

PK/PD モデリングの結果：

血流量（F）は，ベースラインの血流量（E_0）と CIDV による血流増加の和として記述した。カプサイシン誘発性の血流増加は，カプサイシンと MK-2295 との競合的相互作用を伴う E_{max} モデルにより記述した。CGRP 受容体拮抗薬（MK-3207，MK-0974，MK-1602 及びアトゲパント）の効果は，CGRP 受容体拮抗薬濃度と関連する血流を減少させる付加効果として E_{max} モデルに含めた。対数正規分布を仮定して，ベースラインの血流量（E_0），カプサイシンによる最大血流増加量（$E_{max,caps}$），50%血管拡張を達成するためのカプサイシン用量（ED_{50caps}）及びカプサイシンによる最大血流増加量（$E_{maxCGRP}$）に対して個体間変動の項を最終モデルに含めた。ベースラインの血流量（E_0）については試験間差を考慮し，MK-3207 及びパイロット試験に関するベースラインの血流量は他の試験と分けて推定した。CIDV の阻害に対するアトゲパントの EC_{50} 及び EC_{90} はそれぞれ，1.51 及び 13.6 nM と推定され，その精度は妥当であった。$E_{maxCGRP}$ の値から CGRP 受容体拮抗薬（MK-3207，MK-0974，MK-1602 及びアトゲパント）は，CIDV 反応を最大約 92%阻害することが示唆された。

安全性の結果：

若年健康成人男性被験者にアトゲパントをパート I で 1，2.5，5，10，20，40 及び 50 mg，パート II で 0.4，2.5 及び 30 mg 単回経口投与したとき，忍容性はおおむね良好であった。30 例の被験者から 98 件の有害事象が報告され，92 件は軽度，6 件は中等度であり，高度の有害事象はなかった。重篤な有害事象は報告されず，有害事象が原因で投与を中止した被験者はなく，死亡例もなかった。通常の血清生化学検査，血液学的検査，尿検査，ECG 及びバイタルサインについて，治験薬投与に関連する臨床的に重要な異常は認められなかった。臨床検査値に関連する有害事象は低頻度であり，治験責任医師の判断により被験者への治療又は投与中止を要するものはなかった。パート II の 2 期でアトゲパント 2.5 mg を投与した後，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）がそれぞれ基準値上限の最大 2.1 及び 1.7 倍に上昇した 1 例を除き，基準値上限の 1.5 倍を超えるトランスアミナーゼが投与後に上昇した被験者はいなかった。なお，この 1 例での ALT 及び AST の上昇は，サイトメガロウイルス感染によるもので，治験薬投

与とはおそらく関連なしと治験責任医師により判断された。以上より，治験薬投与に関連する肝機能検査値の意味のある変化は認められなかった。C-SSRS による自殺傾向又は自殺念慮のエビデンスは認められなかった。

結論：

1. 若年健康成人男性被験者にアトゲパント 0.4–50 mg を単回経口投与したとき，忍容性はおおむね良好であった。
2. 経口投与後おおむね 0.67–3 時間の間に C_{max} に到達し，終末相 $t_{1/2}$ は 4–16 時間であった。
3. 1–50 mg の用量で単回経口投与したとき，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{2hr}，C_{max} 及び C_{24hr} はいずれもほぼ用量に比例して増加した。
4. CIDV の母集団 PK/PD モデルから，CIDV の阻害に対するアトゲパントの EC_{90} は 13.6 nM と算出された。5 mg 以上の用量で単回投与したとき，C_{2hr} はこの EC_{90} を上回る。
5. アトゲパント 0.4–30 mg を単回投与したとき，カプサイシン（300 µg/20 µL 又は 1000 µg/20 µL）投与後の血流量の平均値はプラセボ投与群と比べ減少し，また，アトゲパントの用量に依存して減少した。

MK-8031 P002 試験［参考資料］

治験の標題： A Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-8031	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / ベルギー	
治験責任医師： Prof. Dr. [redacted]	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I

目的：

パート I：主要目的：健康成人男性被験者に MK-8031（以下「アトゲパント」）を用量漸増単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。副次目的：空腹時及び食後にアトゲパントを単回経口投与したときの予備的な血漿中薬物動態パラメータ（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］［$AUC_{0\text{-}inf}$］，最高血漿中濃度［C_{max}］，投与後 2 時間の血漿中濃度［C_{2hr}］，C_{max} 到達時間［T_{max}］，見かけの終末相消失半減期［$t_{1/2}$］等）を取得する。

パート II：主要目的：（1）健康成人男性被験者にアトゲパントを用量漸増反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。（2）アトゲパントを反復経口投与したときの予備的な血漿中薬物動態パラメータ（0 時間から 24 時間までの AUC［$AUC_{0\text{-}24hr}$］，C_{max}，C_{2hr}，トラフ血漿中濃度［C_{trough}］，T_{max}，$t_{1/2}$，蓄積比等）を取得する。

仮説：

パート I：主要仮説：アトゲパントを単回経口投与したとき，臨床的及び臨床検査値に関する有害事象の評価から十分に安全であり，忍容性は良好であり，臨床試験を継続することが可能である。副次仮説（推定）：標準的高脂肪食摂取後にアトゲパントを単回経口投与したときの血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ を推定し，空腹時に同用量のアトゲパントを単回経口投与したときと比較する。

パート II：主要仮説：（1）アトゲパントを反復経口投与したとき，臨床的及び臨床検査値に関する有害事象の評価から十分に安全であり，忍容性は良好であり，臨床試験を継続することが可能である。（2）1 つ以上の用量で，健康成人被験者に対し概して安全で，忍容性が良好であり，かつ，10 日間反復経口投与したときの C_{2hr} の幾何平均値が 19 nM を上回る。

被験者数：

登録：40 例，完了：40 例，解析：40 例

診断と主要な組入れ基準：

18 歳から 50 歳までの健康な男性被験者

治験方法：

本試験は 2 つのパートから成る。

パート I は，健康男性被験者 8 例にアトゲパントを投与したときのアトゲパントの安全性，忍容性及び薬物動態を評価する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増単回経口投与試験であった。また，アトゲパントの曝露量に対する食事の影響を評価するため，空腹時及び食後でのアトゲパントの血漿中薬物動態も評価した。8 例にアトゲパント又はプラセボ（実薬投与群とプラセボ投与群の比率は 6:2）を最大 5 期まで用量漸増単回経口投与した（パネル A）。

パート II は，健康男性被験者 32 例にアトゲパントを反復経口投与したときのアトゲパントの安全性，忍容性及び薬物動態を評価する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増反復経口投与試験であった。各 8 例の 4

つの連続パネル（パネル B，C，D 及び E）では，パネル B，C 及び D の被験者には 1 日 1 回 10 日間，パネル E の被験者には 1 日 2 回 10 日間，アトゲパント又はプラセボ（実薬投与群とプラセボ投与群の比率は 6:2）を連日経口投与した。

- パート I パネル A：被験者 6 例にアトゲパント（空腹時に 40，100，170 若しくは 200 mg，又は食後に 40 mg）及び 2 例に対応するプラセボを単回経口投与
- パート II パネル B：被験者 6 例にアトゲパント 50 mg 又は 2 例に対応するプラセボを 1 日 1 回 10 日間連日経口投与
- パート II パネル C：被験者 6 例にアトゲパント 100 mg 又は 2 例に対応するプラセボを 1 日 1 回 10 日間連日経口投与
- パート II パネル D：被験者 6 例にアトゲパント 170 mg 又は 2 例に対応するプラセボを 1 日 1 回 10 日間連日経口投与
- パート II パネル E：被験者 6 例にアトゲパント 30 mg 又は 2 例に対応するプラセボを 1 日 2 回（12 時間ごと）10 日間連日経口投与

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

Drug	Potency	Lot ID# (Drug Product)	Bulk Lot ID# (Finished Good)	Dosage Form
MK-8031 (atogepant) Oral	10 mg	[redacted]	[redacted]	Oral Compressed Tablet (OCT)
MK-8031 (atogepant) Oral	50 mg	[redacted]	[redacted]	Oral Compressed Tablet (OCT)
Placebo for 10 mg MK-8031 Oral	N/A	[redacted]	[redacted]	Oral Compressed Tablet (OCT)
Placebo for 50 mg MK-8031 Oral	N/A	[redacted]	[redacted]	Oral Compressed Tablet (OCT)

治療期間：

パート I：約 20 週間

パート II：約 15 週間

評価基準：

主要評価項目：

安全性：

有害事象，臨床安全性検査，心電図（以下「ECG」）及びバイタルサイン

副次評価項目：

薬物動態：

パート I：空腹時及び食後にアトゲパントを単回投与したときのアトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，C_{2hr}，T_{max}，$t_{1/2}$

パート II：アトゲパントを反復投与したときのアトゲパントの $AUC_{0\text{-}tau}$（1 日 1 回投与では $AUC_{0\text{-}24hr}$，1 日 2 回投与では $AUC_{0\text{-}12hr}$），C_{max}，C_{2hr}，最小血漿中濃度（C_{min}）（1 日 1 回投与では投与後 24 時間の血漿中濃度［C_{24hr}］，1 日 2 回投与では投与後 12 時間の血漿中濃度［C_{12hr}］），T_{max}，$t_{1/2}$ 及び蓄積比（定常状態の投与間隔の AUC［$AUC_{0\text{-}tau}$］及び C_{max} の Day 10/Day 1）

統計手法：

薬物動態：

パート I：血漿中薬物動態パラメータを自然対数変換し，投与を固定効果，被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。各投与でのアトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$，C_{2hr}，C_{24hr} 及び C_{max} の幾何平均値の 95%信頼区間を算出した。また，空腹時及び食後にアトゲパントを経口投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$，C_{2hr}，C_{24hr} 及び C_{max} の幾何平均値の比（食後/空腹時）の 90%信頼区間を算出し，食事の影響を評価した。

パート II：血漿中薬物動態パラメータを自然対数変換し，投与，日（Day 1 及び Day 10），及び投与と日の交互作用を固定効果，被験者をランダム効果とした混合効果モデルを用いて解析した。各投与でのアトゲパントの $AUC_{0\text{-}tau}$，C_{2hr}，C_{min} 及び C_{max} の幾何平均値の 95%信頼区間を算出し，また，蓄積比（Day 10/Day 1）の幾何平均値を推定した。

パート 2 での主要仮説の（2）を評価するため，Day 10 での被験者の個別 C_{2hr} を自然対数変換し，用量を効果とした分散分析を実施した。Closed stepdown 法により Day 10 でのアトゲパントの C_{2hr} とターゲットとなる 19 nM を比較した。90%信頼区間の下限値が 19 nM より高かった場合，より低い用量で同様の手順を実施し，基準値を下回る用量を特定するまで実施した。用量比例性は Day 10 のデータで power law model を用いて実施した。$AUC_{0\text{-}tau}$ から蓄積比を算出し，定常状態到達時間を推定した。

安全性：

臨床症状及び臨床検査値の有害事象をアトゲパントの各用量及びプラセボごとに集計した。バイタルサイン，ECG パラメータ及び特定の臨床検査安全性パラメータ（肝機能検査［LFT］）のベースラインからの変化量に関する要約統計量及びプロットを試験パート別に作成した。安全性パラメータに応じて，ベースラインからの変化をオリジナルのスケール（ベースラインからの変化量）又は対数変換した後に逆変換（ベースラインからの変化率）で集計した。臨床検査安全性評価，ECG，バイタルサインの要約統計量も試験パート別に集計した。

要約 / 結論

本試験では，以下に示すように 40 例の健康男性被験者が登録され，全 40 例が試験を完了した。

	Panel A		Panel B		Panel C		Panel D		Panel E		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	8		8		8		8		8		40	
Trial Disposition												
Completed	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	40	(100.0)

Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.
Panel A: Single Doses of MK-8031 40 mg, 100 mg, 170 mg, 200 mg or PBO
Panel B: MK-8031 50 mg or PBO for 10 consecutive days
Panel C: MK-8031 100 mg or PBO for 10 consecutive days
Panel D: MK-8031 170 mg or PBO for 10 consecutive days
Panel E: MK-8031 30 mg BID or PBO for 10 consecutive days

PBO: placebo, BID: twice daily dosing

薬物動態の結果：
パート I：アトゲパントを単回経口投与したとき，速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 1.00–1.50 時間で，40–200 mg の用量範囲での $t_{1/2}$ は 8.98–11.31 時間であった。高脂肪食は，アトゲパント 40 mg を投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{2hr} にほとんど影響を与えなかったが，C_{max} は 22%低下した。空腹時及び食後の T_{max} の中央値は，それぞれ 1.00 及び 1.25 時間であった。

健康成人男性被験者にアトゲパント（40–200 mg）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの要約（パート I，パネル A）

Pharmacokinetic Parameters	100 mg OCT Fasted			170 mg OCT Fasted			200 mg OCT Fasted		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI
AUC 0-∞ (µM*hr) †	6	8.37	(6.57, 10.7)	6	18.1	(14.2, 23.0)	6	18.7	(14.7, 23.9)
C2hr (nM) †	6	1590	(1200, 2100)	6	3850	(2920, 5090)	6	3460	(2620, 4570)
Cmax (nM) †	6	1920	(1410, 2600)	6	4320	(3190, 5850)	6	4010	(2960, 5430)
C24hr (nM) †	6	21.3	(14.2, 31.9)	6	50.3	(33.5, 75.5)	6	45.5	(30.4, 68.3)
Tmax (hr) ‡	6	1.50	(1.00, 2.00)	6	1.50	(1.50, 2.00)	6	1.25	(1.00, 2.00)
Apparent terminal t1/2 (hr) §	6	8.99	47.09	6	8.98	28.68	6	11.31	31.23
Pharmacokinetic Parameters	40 mg OCT Fasted			40 mg OCT Fed			40 mg OCT(Fed/Fasted)		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GMR	90% CI
AUC 0-∞ (µM*hr) †	6	2.96	(2.32, 3.78)	6	2.85	(2.24, 3.64)	6	0.96	(0.78, 1.19)
C2hr (nM) †	6	511	(386, 676)	6	473	(358, 626)	6	0.93	(0.69, 1.24)
Cmax (nM) †	6	810	(597, 1100)	6	630	(464, 855)	6	0.78	(0.58, 1.05)
C24hr (nM) †	6	7.53	(5.02, 11.3)	6	8.74	(5.82, 13.1)	6	1.16	(0.99, 1.36)
Tmax (hr) ‡	6	1.00	(0.67, 1.50)	6	1.25	(0.67, 3.00)			
Apparent terminal t1/2 (hr) §	6	10.89	29.08	6	9.01	10.74			

† Back-transformed least squares mean (ratio) and confidence interval from linear mixed effects model performed on natural log-transformed values.
‡ Median (min, max) reported for Tmax.
§ Geometric mean and percent geometric CV reported for apparent terminal t1/2.
Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effects model = 0.213 for AUC0-∞, 0.295 for C2hr, 0.296 for Cmax, and 0.158 for C24hr. When multiplied by 100, provides estimate of the pooled within-subject coefficient of variation.

パート II：アトゲパントを 10 日間反復経口投与したとき，速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 1.00–1.75 時間であった。1 日 1 回 50–170 mg の用量範囲での $t_{1/2}$ は 9.02–13.44 時間であった。1 日 2 回投与での $AUC_{0\text{-}tau}$，C_{max}，C_{2hr} 及び C_{min} は朝の投与後のみ集計した。1 日 2 回投与では終末相のデータが不足していたため $t_{1/2}$ は算出しなかった。$AUC_{0\text{-}tau}$，C_{max} 及び C_{2hr} では蓄積はごくわずかであったが，C_{min} では約 30–70%の蓄積が認められた。1 日 1 回 50 mg 以上の投与でターゲットである定常状態 C_{2hr} 19 nM に到達した。探索的な用量比例性を評価したところ，傾きの点推定値は $AUC_{0\text{-}24h}$ では 1.0 をわずかに上回り，C_{max} では 1.0 をわずかに下回ったが，95%信頼区間には 1.0 が含まれ，50–170 mg の用量範囲で用量比例性に統計的に有意な逸脱は認められなかった。いずれの用量においてもすべての被験者は 2 日以内に定常状態に達した。
アトゲパントを 50 mg 以上で反復投与したときの C_{2hr} の幾何平均値の 90%信頼区間の下限値が 19 nM を上回ったことから，50 mg 以上の用量でパート II の 2 つ目の主要仮説（2）（1 つ以上の用量で，健康成人被験者に対し概して安全で，忍容性が良好であり，かつ，10 日間反復経口投与したときの投与後 2 時間の血漿中濃度［C_{2hr}］の幾何平均値が 19 nM を上回る）が成立した。

健康成人男性被験者にアトゲパント（1 日 1 回 50–170 mg 又は 1 日 2 回 30 mg）を空腹時に 10 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータの要約（パート II）

Pharmacokinetic Parameters	50 mg N = 6	100 mg N = 6	170 mg N =6	30 mg BID N = 6
Day 1 (First Dose)				
AUC0-tau (µM*hr) † ‡	3.86 (2.84, 5.24)	5.81 (4.28, 7.90)	17.0 (12.5, 23.0)	2.21 (1.63, 3.01)
C2hr (nM) †	739 (520, 1050)	1390 (976, 1970)	2620 (1840, 3720)	479 (337, 681)
Cmax (nM) †	1020 (719, 1440)	1550 (1090, 2190)	3310 (2340, 4680)	606 (429, 856)
Cmin (nM) † §	10.8 (7.54, 15.5)	14.4 (10.0, 20.7)	46.7 (32.6, 67.0)	29.0 (20.2, 41.6)
Tmax (hr) ††	1.00 (0.67, 1.50)	1.75 (1.00, 2.00)	2.50 (2.00, 3.00)	1.50 (1.00, 2.00)
Day 10 (Last Dose)				
AUC0-tau (µM*hr) † ‡	3.62 (2.67, 4.92)	6.22 (4.58, 8.45)	14.6 (10.8, 19.9)	2.27 (1.67, 3.09)
C2hr (nM) †	666 (468, 947)	1260 (886, 1790)	2330 (1640, 3320)	401 (282, 570)
Cmax (nM) †	924 (654, 1310)	1490 (1050, 2100)	2550 (1810, 3610)	700 (496, 990)
Cmin (nM) † §	14.3 (9.97, 20.5)	22.4 (15.6, 32.1)	79.8 (55.6, 114)	37.9 (26.5, 54.4)
Tmax (hr) ††	1.49 (1.00, 1.50)	1.25 (1.00, 2.00)	1.75 (1.00, 3.00)	1.00 (1.00, 1.50)
Apparent terminal t1/2 (hr) ¶	9.02 (73.77)	13.44 (47.56)	12.91 (68.70)	
Accumulation Ratio: Day 10 / Day 1				
AUC0-tau ‡ #	0.94 (0.81, 1.09)	1.07 (0.92, 1.25)	0.86 (0.74, 1.00)	1.03 (0.88, 1.19)
C2hr #	0.90 (0.74, 1.10)	0.91 (0.74, 1.11)	0.89 (0.73, 1.09)	0.84 (0.68, 1.03)
Cmax #	0.91 (0.75, 1.11)	0.96 (0.79, 1.17)	0.77 (0.63, 0.94)	1.16 (0.95, 1.41)
Cmin § #	1.32 (0.98, 1.79)	1.56 (1.15, 2.10)	1.71 (1.26, 2.31)	1.31 (0.97, 1.77)

† Back-transformed least squares mean and 95% confidence interval from linear mixed effects model performed on natural log-transformed values.
‡ AUC0-24hr for QD doses, AUC0-12hr for BID dose.
§ C24hr for QD doses, C12hr for BID dose.
†† Median (min, max) reported for Tmax.
¶ Geometric mean and percent geometric CV reported for apparent terminal t1/2.
# Back-transformed least squares mean difference and 90% confidence interval from linear mixed effects model performed on natural log-transformed values.
Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effect model = 0.152 for AUC0-tau, 0.202 for C2hr, 0.197 for Cmax and 0.302 for Cmin. When multiplied by 100, provides estimate of the pooled within-subject coefficient of variation.

健康成人男性被験者にアトゲパントを 10 日間反復経口投与したときの C_{2hr} の幾何平均値及び 90%信頼区間（パート II）

Dose	Panel	N	C2hr (nM) †	
			GM	(90% CI)
50 mg	B	6	666	(497, 892)
100 mg	C	6	1260	(940, 1690)
170 mg	D	6	2330	(1740, 3130)

† Back-transformed least squares mean and 90% confidence interval from linear fixed effects model performed on natural log-transformed values.

安全性の結果：

パート I：アトゲパントの 40，100，170 及び 200 mg を健康成人男性被験者に単回投与したときの忍容性は，概して良好であった。重篤な有害事象は報告されず，また，有害事象により中止した被験者はいなかった。複数の投与期間中 1 例でに起立性頻脈が認められ，別の 1 例に起立性低血圧が認められたが，これらの事象はアトゲパント投与群及びプラセボ投与群のいずれでも認められた。それ以外では，バイタルサインに臨床的に問題となる異常は認められなかった。プラセボ投与期間を含む複数の投与期間で，1 例に臨床検査値の有害事象である白血球数減少が認められた。それ以外では，通常の血液生化学検査，血液学的検査，尿検査及び ECG に臨床的に重要な異常は認められなかった。投与に関連する肝機能検査値の意味のある変化は認められなかった。臨床的有害事象はすべて軽度又は中等度であった。

パート II：健康成人男性被験者に 50，100，170 を 1 日 1 回又は 30 mg を 1 日 2 回 10 日間連日反復投与したときの忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象は報告されず，有害事象により中止した被験者はいなかった。1 例でアトゲパントの最終投与 24 時間後に起立時に軽度の心拍数増加が認められた。その以外では，バイタルサ

インに臨床的に問題となる異常は認められなかった。投与期間中の通常の血液生化学検査，血液学的検査，尿検査及び ECG に臨床的に重要な異常は認められなかった。1 例で試験後 14 日目の来院時に高クレアチニン血症の臨床検査値異常が認められた。アトゲパントの投与を受けた被験者で肝機能検査に意味のある変化は認められなかった。臨床的な有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

結論：

1. アトゲパントを 40–200 mg の用量で健康成人男性被験者に単回経口投与したときの忍容性は概して良好であった。
2. アトゲパントを 50–170 mg の用量で 1 日 1 回及び 30 mg の用量で 1 日 2 回 10 日間反復投与したときの忍容性は概して良好であった。
3. アトゲパントを OCT 製剤で空腹時に投与したとき，アトゲパントは速やかに吸収され，単回投与後の T_{max} は 1.00–1.50 時間であり，連日反復投与後の Day 10 の T_{max} は 1.00–1.75 時間であった。
4. アトゲパントを OCT 製剤で投与したとき，アトゲパントは速やかに消失し，$t_{1/2}$ は単回投与後で 8.98–11.31 時間，1 日 1 回反復投与後の Day 10 で 9.02–13.44 時間であった。蓄積はわずかであり，2 日間の投与で定常状態に達した。
5. 高脂肪食（朝食）はアトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{2hr} に対しほとんど影響を与えなかったが，C_{max} は 22%低下した。T_{max} は空腹時投与で 1.00 時間，食後投与で 1.25 時間であった。
6. アトゲパントを OCT 製剤で 50–170 mg の用量で 1 日 1 回 10 日間反復投与したとき，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は用量に比例して増加した。
7. アカゲザルにおける CGRP 標的結合モデルに基づくアトゲパントの有効性の予測から，C_{2hr} で 19 nM（90%有効濃度）をターゲットとしたところ，50 mg（OCT）以上の用量で反復投与したときの C_{2hr} は 19 nM を超える。

CGP-PK-03 試験［参考資料］

治験の標題： A Study of the Mass Balance and Metabolism of ^{14}C-Atogepant in Healthy Male Subjects	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted], MD	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 最初の被験者の登録日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I

目的：

主要目的：

- 健康成人男性被験者に 50 mg（約 200 μCi）の ^{14}C–アトゲパントを単回経口投与したときのアトゲパントの消失経路及びマスバランスを検討する。
- 健康成人男性被験者に 50 mg（約 200 μCi）の ^{14}C–アトゲパントを単回経口投与したときのアトゲパント，特定された主要代謝物（定量された場合）及び総放射能の血漿中濃度－時間プロファイルを評価する。
- 健康成人男性被験者における ^{14}C–アトゲパントの代謝を評価し，生体試料中の主要代謝物を特定する。

副次目的：

- 健康成人男性被験者に 50 mg の ^{14}C–アトゲパントを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

被験者数（計画時と解析時）：

計画時：6 例，登録：6 例，完了：5 例

診断と主要な組入れ基準：

同意説明文書に署名し，有効な避妊法を使用すること及び治験期間中にパートナーが妊娠しないことに同意した，又は，1 年以上不妊であり，非喫煙者，体格指数（以下「BMI」）が 18 kg/m^2 以上かつ 32 kg/m^2 以下，スクリーニング時のバイタルサイン測定において座位脈拍数が 45 bpm 以上かつ 100 bpm 以下である，健康な 19 歳以上 55 歳以下の男性被験者

治験方法：

本試験は，19 歳以上 55 歳以下の健康男性被験者 6 例を対象とした第 I 相，単一施設，非盲検，単回投与試験であった。一晩（約 10 時間）絶食した被験者に，Day 1 に 50 mg の ^{14}C–アトゲパント（約 200 μCi）経口液剤を投与した。

薬物動態（以下「PK」）評価用血液検体は以下の時点で採取し，血漿中のアトゲパント，特定された主要代謝物（可能な場合）及び総放射能濃度を測定した。

- Day 1 の 0 時間（投与前），投与後 20，40 分，1，1.5，2，3，4，6，12，24，36，48，72，96，120，144 及び 168 時間
- 投与後 168 時間の時点で退院基準を満たさなかった場合は，その後，3 日間隔で検体採取を継続し，退院基準を満たすまで又は投与後最大 28 日間（Day 29）まで入院した。

PK 評価用尿検体は，投与前（0 時間），投与後>0–4，>4–8，>8–12，>12–24，>24–48，>48–72，>72–96，>96–120，>120–144，>144–168 時間，その後は Day 29 まで（又は退院基準を満たすまで）24 時間ごとに採取した。Day 29 に退院基準を満たさなかった場合は，Day 29 以降の尿検体採取の継続を被験者に依頼することが可能であった。

PK 評価用便検体は，投与前 48 時間以内に採取した。被験者の入院から投与までの間の糞便も投与前検体として採取し，投与に最も近い時点で採取した検体を投与前検体として使用した。入院期間中のすべての便検体を採取した。
有害事象，臨床検査値，バイタルサインパラメータ，心電図（以下「ECG」）及び身体所見を評価した。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：
^{14}C–アトゲパント溶液，50 mg（約 200 μCi），単回経口投与，製造バッチ番号：[redacted]，プラセボ溶液を溶媒として調製した。プラセボは，[redacted]（[redacted]），[redacted]（[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted]を含有する[redacted]）及び[redacted]を含む溶媒であった。

治療期間：
治験期間は，スクリーニングを除く最長 31 日間（Day -1 から Day 29 での投与後最後の PK 検体採取及び Day 30 での追跡調査来院）であった。被験者は，最低 8 泊，最高 29 泊又は投与放射能量の 90%超が排泄されるまで宿泊した。
投与期間は 1 日であった。

評価基準：
主要目的：
- アトゲパントの血漿中 PK パラメータ：0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}inf}$），最終定量可能時点までの AUC（$AUC_{0\text{-}t}$），最大血漿中薬物濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），終末相消失速度定数（Kel），終末相消失半減期（$t_{1/2}$），血管外投与での見かけの血漿中全身クリアランス（CL/F），血管外投与での見かけの終末相分布容積（V_z/F）及び血漿中総放射能量に対するアトゲパント比
- アトゲパント及び特定された主要代謝物（定量可能な場合）の尿中 PK パラメータ：0 時間から t 時間までの累積尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}t}$），腎クリアランス（CL_R）及び投与量に対する尿中排泄率%（アトゲパントのみ）
- マスバランス：総放射能量から算出した，投与量に対する尿中，糞中又は嘔吐により（該当した場合）排泄された比率
- 代謝：血漿，尿及び糞中における放射能を用いた代謝物プロファイル

副次目的：
- 有害事象，臨床検査値，バイタルサインパラメータ，ECG 結果及び身体所見

統計手法：
解析対象集団：
安全性解析対象集団は，治験薬の投与を受けたすべての被験者で構成された。PK 解析対象集団は，治験薬を投与され，評価可能な PK パラメータが得られたすべての被験者から構成された。
薬物動態：
PK 解析対象集団の被験者のデータを統計解析に含めた。PK 解析対象集団の被験者から得られたすべての PK パラメータについて記述統計量を示した。PK 解析対象集団の被験者について，アトゲパント及び総放射能のすべての血漿中 PK パラメータの記述統計量を示した。AUC の外挿部分が 20%を超えた場合，$AUC_{0\text{-}inf}$，CL/F 及び V_z/F を被験者別の一覧表に示したが，記述統計量からは除外した。PK 解析対象集団の被験者について，投与量に対する尿中アトゲパント排泄率及び尿中総放射能回収率の記述統計量を示した。PK 解析対象集団の被験者について，糞中総放射能回収率の記述統計量を示した。
安全性：
安全性解析対象集団について安全性解析を実施した。治験薬投与後に発現した有害事象を報告した被験者数及び割合を表にまとめた。各臨床検査項目について，ベースライン時（スクリーニング時）の臨床検査値並びにベースラインから試験終了時（以下「EOS」）及び追跡調査来院時までの変化量の記述統計量を示した。バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体重，体温）及び ECG パラメータ（心拍数，PR 間隔，QRS 時間，QT 間隔，QTcF）の記述統計量をベースライン（スクリーニング）時に示し，ベースラインから EOS 時

までの変化量を示した。PK プロファイリング期間中の中間バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温）のベースライン時（投与前）の記述統計量及び投与後のベースラインからの変化量を示した。

要約 / 結論

被験者の内訳及び背景：

健康男性被験者 6 例を本試験に組み入れ，治験薬を 1 回投与した。5 例が試験を完了した。1 例が治験薬投与後の Day 7 に家族の緊急事態により試験を中止した。平均年齢は 33.3 歳（範囲：24–46 歳）であった。全 6 例が男性であった。4 例が白人，2 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。3 例はヒスパニック系又はラテン系であった。BMI の平均値は 28.83 kg/m^2 であった。

薬物動態の結果：

健康成人男性被験者に 50 mg（約 200 µCi）の ^{14}C–アトゲパントを単回経口投与したときのアトゲパント及び総放射能の主要な薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

PK Parameter, Unit	Atogepant	Total Radioactivity	Ratio of Atogepant/Total Radioactivity
C_{max}, ng/mL or ng-Eq/mL	367.33 ± 189.44	349.31 ± 82.6	0.997 ± 0.286
T_{max}, h[a]	1 (0.98 - 2.98)	1.5 (1 - 2.98)	NC
AUC_{0-t}, ng•h/mL or h*ng-Eq/mL	2176.33 ± 959.97	2711.72 ± 758.86	0.776 ± 0.167
$AUC_{0-\infty}$, ng•h/mL or h*ng-Eq/mL	2222.97 ± 965.55	2967.43 ± 779.02	0.728 ± 0.172
$T_{½}$, h	18.46 ± 11.88	11.64 ± 6.84	NC
% of dose excreted in urine	4.84 ± 1.63	7.86 ± 1.83	0.605 ± 0.109

a median (min – max)
Source: Table 14.2.2.4 and Table 14.2.2.6.

健康成人男性被験者に 50 mg（約 200 µCi）の ^{14}C–アトゲパントを単回経口投与したときの尿中及び糞中放射能回収率（平均値±標準偏差）

Percent of Dose (%)		
Urine	Feces	Total
7.86 ± 1.83	80.64 ± 3.35	88.50 ± 2.40

Source Table 14.2.2.6.

- 健康男性被験者に 50 mg（約 200 µCi）の ^{14}C–アトゲパントを単回経口投与したとき，アトゲパント及び総放射能の T_{max} の中央値はそれぞれ投与後 1 及び 1.5 時間であり，終末相の $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 18.46 及び 11.64 時間であった。
- 全身曝露量（AUC）に関するアトゲパント/総放射能の平均比は約 0.75 であることから，総放射能曝露量の約 75%はアトゲパントに由来することが示された。
- 最終検体採取期間までに投与した ^{14}C–アトゲパントの放射能の約 8%及び 81%がそれぞれ尿中及び糞中から回収された。投与後 336 時間の尿中及び糞中への放射能の平均総回収率は約 89%であった。この結果からアトゲパントは主に糞中に排泄されることが示唆された。
- 血漿中で検出された放射能ピークは，アトゲパント及び代謝物 M23（アトゲパントの二酸化メチル化グルクロン酸抱合体）の 2 つのみであった。代謝物 M23 は血漿中放射能曝露量（AUC）の約 15%を占め，長時間残存する代謝物ではなかった。

- 投与量の約 5%が未変化体（アトゲパント）として尿中に回収された。尿中で投与量の 1%を超える放射能ピークが検出されたのはアトゲパントのみであった。
- 糞中に投与量の 42%が未変化体として回収され，これは未吸収薬物，胆汁排泄，腸管分泌又はこれらの複合的要因に由来する。糞中に 11 種類以上の代謝物が検出されたが，いずれも投与した放射能の 10%未満であった。

安全性の結果：

- 試験期間中に有害事象は報告されなかった。
- 重篤な有害事象，有害事象による中止又は死亡は報告されなかった。
- 臨床検査，バイタルサイン及び ECG パラメータのベースラインからの変化は，臨床的に意味のあるものではなかった。

結論：

- 投与した用量（50 mg）でのアトゲパントの忍容性は良好であり，試験期間中に有害事象，重篤な有害事象又は死亡は報告されなかった。
- 臨床検査，バイタルサイン及び ECG パラメータのベースラインからの変化は，臨床的に意味のあるものではなかった。
- 健康男性被験者に 50 mg（約 200 μCi）の ^{14}C-アトゲパントを単回経口投与したとき，アトゲパント及び総放射能の T_{max} の中央値はそれぞれ投与後 1 時間及び 1.5 時間であり，終末相 $T_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 18.46 時間及び 11.64 時間であった。
- 総放射能曝露量の約 75%はアトゲパントに由来することが示された。
- 最終検体採取期間までに投与した ^{14}C–アトゲパントの放射能の約 8%及び 81%がそれぞれ尿中及び糞中から回収された。投与後 336 時間の尿中及び糞中への放射能の平均総回収率は約 89%であった。この結果からアトゲパントは主に糞中に排泄されることが示唆された。
- 血漿中で検出された放射能ピークは，アトゲパント及び代謝物 M23（アトゲパントの二酸化メチル化グルクロン酸抱合体）の 2 つのみであった。代謝物 M23 は血漿中放射能曝露量（AUC）の約 15%を占め，長時間残存する代謝物ではなかった。
- 投与量の約 5%が未変化体（アトゲパント）として尿中に回収された。尿中で投与量の 1%を超える放射能ピークが検出されたのはアトゲパントのみであった。
- 糞中に投与量の 42%が未変化体として回収され，これは未吸収薬物，胆汁排泄，腸管分泌又はこれらの複合的要因に由来する。糞中に 11 種類以上の代謝物が検出されたが，いずれも投与した放射能の 10%未満であった。

MK-8031 P004 試験［参考資料］

治験の標題： A 28-Day Multiple Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MK-8031	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted], MD	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I

目的：

主要目的：

1) 健康被験者に MK-8031（以下「アトゲパント」）を 28 日間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
2) 健康被験者にアトゲパントを反復投与したときのアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）のベースラインからの平均変化率を評価する。

副次目的：

アトゲパントを反復投与したときの予備的な血漿中薬物動態データ（0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］［$AUC_{0\text{-}24hr}$］，最高血漿中濃度［C_{max}］，トラフ血漿中濃度［C_{trough}］，最高血漿中濃度［T_{max}］，見かけの消失半減期［$t_{1/2}$］及び蓄積比）を取得する。

仮説：

1) アトゲパントを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき，臨床症状及び臨床検査値に関する有害事象の評価から十分に安全であり，忍容性は良好であり，臨床試験を継続することが可能である。
2) アトゲパントを反復投与したときの血清中 ALT のベースラインからの平均変化率をプラセボ投与群と比較する。

被験者数：

登録：34 例，完了：28 例

診断と主要な組入れ基準：

18 歳から 55 歳までの健康な男性及び女性被験者

治験方法：

本試験は，健康被験者を対象としたアトゲパントを 28 日間経口投与したときの安全性及び忍容性を評価するための無作為化，二重盲検，プラセボ対照，非釣合型比較，単一施設試験であった。被験者（合計 34 例，実薬 23 例，プラセボ 11 例）にアトゲパント 170 mg 又はプラセボを 28 日間連日経口投与し，最終投与から 2 ヵ月間追跡調査した。追跡調査では肝機能検査を含めた。

身体検査，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び安全性臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）を含む臨床評価及び臨床検査を繰り返し実施し，試験期間を通して安全性をモニタリングした。有害事象は試験期間を通してモニタリングした。薬物動態評価用の血液検体は，Day 1，7，14，21 及び 28 の治験薬投与前及び投与後 36 時間までの規定した時点で採取した。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

Bulk Product Description	Drug Potency	Dosage Form	Control ID#	Formulation#
MK-8031 (atogepant) Oral	10 mg	Oral Compressed Tablet (OCT)	[redacted]	[redacted]
MK-8031 (atogepant) Oral	50 mg		[redacted]	[redacted]
Placebo Oral	10 mg placebo		[redacted]	[redacted]
Placebo Oral	50 mg placebo		[redacted]	[redacted]

治療期間：
約 17 週間

評価基準：
主要評価項目：
安全性：
1) 有害事象，臨床検査，ECG，バイタルサイン及びコロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）。
2) ALT のベースラインからの平均変化率。
副次評価項目：
薬物動態：
アトゲパントを反復経口投与したときのアトゲパントの $AUC_{0\text{-}24hr}$，C_{24hr}，C_{max}，C_{2hr}，T_{max}，見かけの $t_{1/2}$ 並びに $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の蓄積比（Day 28/Day 1）。

統計手法：
薬物動態：
薬物動態パラメータである $AUC_{0\text{-}24hr}$，C_{2hr}，C_{24hr} 及び C_{max} の個々の値を自然対数変換し，性別，投与日（Day 1 及び Day 28）並びに性別と投与日の交互作用を固定効果，被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて別々に解析した。Kenward-Roger の近似を用いて自由度を計算した。t 分布を用いてアトゲパントの Day 1 及び Day 28 の $AUC_{0\text{-}24hr}$，C_{2hr}，C_{24hr} 及び C_{max} の幾何平均値の 95%信頼区間を算出した。アトゲパントの蓄積性は，$AUC_{0\text{-}24hr}$，C_{2hr}，C_{24hr} 及び C_{max} の幾何平均比（Day 28/Day 1）の 90%信頼区間より評価した。
安全性：
有害事象の発現頻度を投与群別に集計した。ALT を自然対数変換し，投与，時間，性別，投与と性別の交互作用及び投与と時間の交互作用を固定効果，投与内の被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて解析・評価した。適切な線形対比を用いて，上記のモデルから各時点における自然対数変換したベースラインからの変化量（ベースラインは 2 つの投与前値の幾何平均値）の平均投与群間差（アトゲパント - プラセボ）の最小二乗平均及び 90%信頼区間を算出した。これらの投与群間差及び信頼限界を逆変換して，各時点におけるベースラインから変化率の幾何平均比（アトゲパント / プラセボ）及び信頼区間を求めた。

要約 / 結論

本試験では，以下に示すように 34 例の健康男女被験者が登録され，28 例が試験を完了した。

	MK-8031 170 mg QD x 28 consecutive days		Placebo QD x 28 consecutive days		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	23		11		34	
Trial Disposition						
Completed	18	(78.3)	10	(90.9)	28	(82.4)
Discontinued	5	(21.7)	1	(9.1)	6	(17.6)
Adverse Event	2	(8.7)	0	(0.0)	2	(5.9)
Protocol Violation	2	(8.7)	0	(0.0)	2	(5.9)
Withdrawal By Subject	1	(4.3)	1	(9.1)	2	(5.9)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						

薬物動態の結果：

健康成人男女被験者にアトゲパント 170 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータの要約

Pharmacokinetic	Day 1			Day 28			Day 28/ Day 1		
Parameters	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	rMSE ¶
AUC0-24 (µM*hr)†	23	14.4	(11.5, 18.0)	18	15.2	(11.7, 19.7)	1.05	(0.88, 1.26)	0.202
Cmax (nM) †	23	3170	(2550, 3930)	18	3090	(2350, 4070)	0.98	(0.78, 1.22)	0.258
C2hr (nM) †	23	2270	(1670, 3100)	18	2830	(1860, 4310)	1.24	(0.84, 1.85)	0.468
C24hr (nM) †	23	43.5	(31.2, 60.5)	18	76.0	(52.0, 111)	1.75	(1.37, 2.24)	0.273
Tmax (hr) ‡	23	2.02	(1.00, 6.00)	18	1.52	(0.67, 4.20)			
Apparent terminal t1/2 (hr)§				18	9.89	(41.07)			

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

‡ Median (min, max) reported for Tmax.

§ Geometric mean and percent geometric CV reported for apparent terminal t1/2.

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

安全性の結果：

健康な男女被験者にアトゲパント 170 mg を 28 日間連日反復投与したところ，忍容性はおおむね良好であった。重症度が高度と判定され重篤な有害事象として報告されたくも膜下出血 1 件を除き，すべての有害事象は軽度と判定された。アトゲパント投与群の 2 例が有害事象により投与を中止した。最初の中止例は女性被験者 1 例に発現した精神活動過多（観念の競合）によるものであり，Day 6 の投与前に中止した。治験責任医師により本有害事象は治験薬と関連ありと判定された。2 例目の投与中止例は，交通事故に伴うくも膜下出血の重篤な有害事象によるものであった。この重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判定された。通常の血液生化学検査，血液学的検査，尿検査，ECG 及びバイタルサインでは，治験薬に関連した臨床的に重要な異常は認められなかった。C-SSRS による自殺傾向又は自殺念慮のエビデンスは認められなかった。被験者 1 例でアトゲパント投与期間中にトランスアミナーゼ上昇が認められた。本被験者は，Day 29（最終投与後 24 時間）にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）が 95 IU/L に上昇し，これは基準値上限（42 IU/L）の約 2.2 倍であったが，ALT は正常のままであった。被験者は Day 27 にバスケットボールをしていたことを報告した。クレアチンキナーゼは 2519 IU/L（基準値上限［215 IU/L］）に上昇しており，AST 上昇の原因が筋肉由来であることが確認された。試験終了後 14 日目の来院時には AST は基準値範囲内に回復した。

モデルに基づく ALT のベースラインからの平均変化率の比（アトゲパント / プラセボ）の点推定値は，28 日間の投与期間中のすべての時点で 1.00 未満であった（アトゲパント投与群と比べてプラセボ投与群でベースラインからの平均変化率が大きかった）。プラセボ投与群と比べてアトゲパント投与群の ALT の減少は，Day 14 から Day 28 までのすべての時点で統計学的に有意であったが，多数の時点での検定の多重性は調整されなかったこと

に留意する必要がある。アトゲパント投与群とプラセボ投与群間で，試験終了後いずれの来院時でもベースラインからの変化率に統計学的に有意な差は認められなかった。

健康成人男女被験者にアトゲパント 170 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血清アラニンアミノトランスフェラーゼの要約

Treatment	Time	Raw Value						Fold Change From Baseline †‡		Fold Treatment Difference(MK-8031 / Placebo) in Fold Change from Baseline ‡
		N ‖	Arithmetic Mean	SE	Median	Min	Max	N ‖	Mean (95% CI)	Mean (90% CI)
Placebo	Baseline	11	18.61	1.39	20.45	10.00	24.49			
	Day 1, 24 Hours	11	18.18	1.69	17.00	10.00	30.00	11	0.97 (0.82, 1.14)	
	Day 7, Predose	11	19.64	1.88	18.00	11.00	35.00	11	1.05 (0.89, 1.23)	
	Day 14, Predose	11	21.00	2.00	19.00	14.00	36.00	11	1.12 (0.95, 1.32)	
	Day 21, Predose	10	21.30	2.06	23.00	14.00	33.00	10	1.17 (0.99, 1.39)	
	Day 28, Predose	9	18.56	2.24	18.00	9.00	32.00	9	0.99 (0.84, 1.18)	
	Day 28, 24 Hours	10	18.30	2.02	17.50	9.00	30.00	10	0.99 (0.84, 1.17)	
	Poststudy	11	19.55	2.46	16.00	10.00	36.00	11	1.01 (0.85, 1.19)	
	Poststudy LFT1	11	20.27	2.28	18.00	12.00	35.00	11	1.06 (0.90, 1.25)	
	Poststudy LFT2	11	18.55	1.69	18.00	11.00	28.00	11	0.99 (0.84, 1.16)	
MK-8031 170 mg	Baseline	23	17.71	1.44	16.49	9.49	39.50			
	Day 1, 24 Hours	23	16.91	1.35	16.00	9.00	37.00	23	0.96 (0.85, 1.07)	0.99 (0.84, 1.17)
	Day 7, Predose	22	15.73	1.07	15.00	9.00	30.00	22	0.89 (0.79, 0.99)	0.85 (0.72, 1.00)
	Day 14, Predose	20	14.45	1.09	13.50	9.00	29.00	20	0.81 (0.72, 0.91)	0.73 (0.61, 0.86)
	Day 21, Predose	18	14.61	1.58	12.00	8.00	32.00	18	0.80 (0.70, 0.90)	0.68 (0.57, 0.81)
	Day 28, Predose	18	14.22	1.42	13.50	7.00	35.00	18	0.78 (0.69, 0.88)	0.79 (0.66, 0.94)
	Day 28, 24 Hours	18	14.28	1.32	13.00	7.00	31.00	18	0.79 (0.70, 0.89)	0.79 (0.67, 0.94)
	Poststudy	23	18.43	1.28	17.00	11.00	35.00	23	1.06 (0.94, 1.19)	1.05 (0.89, 1.24)
	Poststudy LFT1	23	18.78	1.72	16.00	11.00	42.00	23	1.04 (0.93, 1.17)	0.98 (0.83, 1.16)
	Poststudy LFT2	22	21.45	2.65	17.50	10.00	57.00	22	1.13 (1.01, 1.27)	1.14 (0.97, 1.35)

† Baseline is the geometric mean of the day -1 and day 1 predose values.
‡ Back transformed least squares mean and confidence interval from mixed effects model performed on natural log-transformed values.
‖ Actual sample sizes are provided.
ALT Normal Range: 1 – 45 (IU/L) for males, 1-30 (IU/L) for females.

結論：

1. アトゲパント 170 mg を 28 日間連日反復経口投与したところ，臨床症状及び臨床検査値に関する有害事象の評価から忍容性はおおむね良好であり，臨床試験の継続を可能にするのに十分である。
2. アトゲパント 170 mg を 28 日間連日反復経口投与したとき，平均 ALT はプラセボ投与群と比較して減少したことから，アトゲパントは ALT に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

M22-394［参考資料］

治験の標題： A Phase 1 Lactation Study in Healthy Adult Lactating Female Subjects One to Six Months Post-Partum to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Ubrogepant and Atogepant
施設数 / 実施国名： 3 施設 / 米国
治験責任医師： [redacted], DO
公表文献 (参考資料) ： 1 abstract Boinpally R, Smith J, Cohen E, et al. P-664: Milk and plasma pharmacokinetics of single dose ubrogepant in healthy lactating women. Headache. 2024; 64: 182-183.

治験期間：	開発のフェーズ：
最初の被験者の初回来院日：2023 年 7 月 11 日 最後の被験者の最終来院日：2024 年 2 月 22 日	I

目的： 本試験の目的は，試験登録時に産後 1–6 ヵ月の健康な授乳中の成人女性に ubrogepant 又はアトゲパントを単回経口投与したときの安全性，血漿中及び乳汁中薬物動態（以下「PK」），乳汁中排泄，並びに，乳児相対摂取量（以下「RID」）を評価することであった。
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：最大 24 例，登録：15 例，完了：15 例，安全性評価：15 例，PK 評価 15 例。 Arm 1 では，12 例が登録され，全 12 例が完了した。 Arm 2 では，Arm 1 を完了した 12 例中 9 例及び新規被験者 3 例が登録され，全 12 例が完了した。
診断と主要な組入れ基準： ● スクリーニング時に 18 歳以上 45 歳以下で，登録時に正期産で一人以上の乳児を出産し，産後 1 ヵ月以上 6 ヵ月以内に授乳が確認されている健康な授乳中の女性被験者 ● 臨床的に重要な合併症のない正常妊娠（妊娠期間 37–42 週）であった被験者 ● 低温殺菌したドナーの母乳，調製乳，又は事前に搾乳/保存したヒトの母乳を乳児が授乳することに同意した被験者 ● 治験期間中の母乳採取用に提供された搾乳器を使用することに同意した被験者
治験方法： 本試験は，授乳中の健康成人女性（Arm 1：ubrogepant；Arm 2：アトゲパント；各群 12 例）を対象とした第 I 相，多施設共同，非盲検，2 群試験であった。30 日間以上の休薬期間を設けた場合，両群に参加することが可能であった。 血漿中 ubrogepant（Arm 1）又はアトゲパント（Arm 2）濃度測定用の血液検体は，Day 1 の投与後 24 時間まで採取した。乳汁中 ubrogepant（Arm 1）又はアトゲパント（Arm 2）濃度測定用の乳汁検体は，Day 1 の投与前（0 時間），投与後 0–2，2–4，4–8，8–12，12–16 及び 16–24 時間に採取した。
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： Arm 1：Ubrogepant 100 mg，50 mg 錠，経口投与，[redacted] Arm 2：アトゲパント 60 mg，60 mg 錠，経口投与，[redacted]
治療期間：

Ubrogepant 又はアトゲパントを単回投与

評価基準：

薬物動態：

最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），見かけの終末相消失速度定数（LAMZ 又は β），終末相消失半減期（$t_{1/2}$），0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_t）及び 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{inf}）を含む ubrogepant 及びアトゲパントの血漿中 PK パラメータをノンコンパートメント法を用いて算出した。

乳汁中の ubrogepant 及びアトゲパントの PK パラメータ（C_{max}，T_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} を含む）は，各採取間隔の中間点を時間としてノンコンパートメント法により算出した。

薬物の乳汁中排泄量を評価するために，各時間間隔の乳汁採取量を記録した。血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は，血漿中濃度での AUC_{inf} に対する乳汁中濃度の AUC_{inf} の比を用いて算出した。RID は，体重で標準化した乳児の摂取量を体重で標準化した母体の投与量で除した値に 100 倍して算出した。体重で標準化した乳児摂取量は，乳汁/血漿中濃度比，AUC_{inf} から算出した母体での平均血漿中濃度（C_{avg}）及び，標準化した哺乳量（150 mL/kg/day）の積とした。体重で標準化した母体の投与量は，母体への用量（mg/日）をスクリーニング時の母体の体重（kg）で除した値とした。

安全性：

有害事象，バイタルサイン，心電図及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）を試験期間全体の安全性及び忍容性の指標とした。

統計手法：

薬物動態：

各採取時点の血漿中及び乳汁中濃度並びに各 PK パラメータについて，記述統計量を算出した。乳汁/血漿中濃度比を算出した。PK 用検体採取時間の重大な逸脱を特定し，一覧にした。線形混合効果モデルを用いて，ubrogepant 又はアトゲパントにおける乳汁中 PK パラメータと血漿中 PK パラメータを比較した。

安全性：

治験薬の投与を受けたすべての被験者を対象に安全性解析を実施した。これらの解析結果は Arm 別に示した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

Ubrogepant 及びアトゲパントの血漿中及び乳汁中 PK パラメータの平均値（標準偏差）（Arm 1 及び Arm 2）

PK Parameter (Unit)	**Arm 1: Ubrogepant 100 mg (N = 12)**	**Arm 2: Atogepant 60 mg (N = 12)**
	Plasma	
C_{max} (ng/mL)	384 (152)	779 (344)
T_{max}[a] (h)	1.0 (1.0 – 2.0)	2.0 (1.0 – 3.0)
$t_{1/2}$[b] (h)	3.77 (0.571)	4.69 (0.959)
AUC_t (ng•h/mL)	1390 (423)	3200 (1060)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1400 (423)	3270 (1080)
	Breast Milk	
C_{max} (ng/mL)	92.8 (30.7)	57.0 (23.3)
T_{max}[a] (h)	1.0 (1.0 – 1.0)	1.0 (1.0 – 3.1)
AUC_t (ng•h/mL)	299 (78.7)	230 (90.4)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	306 (80.2)	238 (91.8)

Percent of Drug Recovered in Breast Milk (%)	0.0143 (0.00509)	0.0151 (0.00559)
Milk:Plasma Ratio[c]	0.225 (0.0415)	0.0755 (0.0217)
Relative Infant Dose[d] (%)	0.151 (0.0557)	0.188 (0.0746)

a. Median (minimum – maximum).

b. Harmonic mean (pseudo-standard deviation).

c. Milk: plasma ratio calculated as the ratio of the AUC_{inf} of human breast milk to the AUC_{inf} of human plasma.

d. RID calculated as (weight-normalized infant dose)/(weight-normalized maternal dose) × 100.

Ubrogepant 及びアトゲパントの乳汁/血漿中濃度比の平均値はそれぞれ，0.225 及び 0.0755 であった。Ubrogepant 及びアトゲパントの乳汁中への累積移行量及び算出された RID は低かった。Ubrogepant 及びアトゲパントの乳汁中濃度は投与後 16–24 時間ではほとんど検出されず，投与後 24 時間までの乳汁中排泄量は非常に少なかったことから，ubrogepant 又はアトゲパントを投与後の授乳婦から授乳した乳児が，乳汁を介して薬理学的活性を示す量の ubrogepant 又はアトゲパントを摂取する可能性は低い。

乳汁中の ubrogepant の C_{max} 及び AUC は血漿中と比べ顕著に低く，それぞれ約 75%及び 78%低かった。乳汁中のアトゲパントの C_{max} 及び AUC は血漿中と比べ顕著に低く，約 93%低かった。

安全性の結果：

各 Arm で ubrogepant 又はアトゲパントを投与したとき，忍容性は概して良好であった。試験期間中，死亡，重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象（以下「AESI」）及び中止に至った有害事象は認められなかった。Arm 1 では，悪心（1 例，治験薬と関連あり）及び耳感染（1 例，治験薬と関連なし）が認められた。Arm 2 では，上腹部痛及び消化不良が各 1 例に認められ，いずれも治験薬と関連ありと判断された。

有害事象は全て軽度であった。試験期間中，バイタルサイン，心電図及び臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。本試験で ubrogepant 又はアトゲパントの新たな安全性の懸念は特定されなかった。

結論：

乳汁中の ubrogepant の C_{max} 及び AUC は血漿中と比べ顕著に低く，それぞれ約 75%及び 78%低かった。乳汁中のアトゲパントの C_{max} 及び AUC は血漿中と比べ顕著に低く，約 93%低かった。Ubrogepant 及びアトゲパントの乳汁/血漿中濃度比の平均値はそれぞれ，0.225 及び 0.0755 であった。Ubrogepant 及びアトゲパントの乳汁中への累積移行量は 0.02%未満であり，算出された RID はいずれも 0.2%未満であった。

各 Arm で ubrogepant 又はアトゲパントを投与したときの忍容性は，概して良好であった。有害事象は全て軽度であった。試験期間中，死亡，重篤な有害事象，AESI 及び中止に至った有害事象は認められなかった。試験期間中，バイタルサイン，心電図及び臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。本試験で ubrogepant 又はアトゲパントの新たな安全性の懸念は特定されなかった。

MK-8031 P003 試験［参考資料］

治験の標題： A Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-8031 in Elderly Subjects	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted], MD	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I

目的：

主要目的：

健康高齢男女被験者に MK-8031（以下「アトゲパント」）を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

1）健康高齢男女被験者にアトゲパントを空腹時投与したときの予備的な血漿中薬物動態（以下「PK」）データ（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}inf}$］，最高血漿中濃度［C_{max}］，投与後 2 時間の血漿中薬物濃度［C_{2hr}］，C_{max} 到達時間［T_{max}］，見かけの終末相消失半減期［$t_{1/2}$］等）を取得する。

2）健康高齢男女被験者にアトゲパントを単回経口投与したときの予備的な血漿中 PK（$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，C_{2hr}，T_{max}，見かけの終末相 $t_{1/2}$ 等）を健康若年男性被験者（ヒストリカルコントロール）と比較する。

仮説：

主要仮説：

健康高齢男女被験者において，臨床症状，臨床検査値及び有害事象の評価からアトゲパントの単回経口投与は十分に安全で忍容性が良好であり，臨床試験を継続することが可能である。

副次仮説：

1）健康高齢被験者に単回投与したときの血漿中アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ は男女で同程度であり，アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ の真の幾何平均比（以下「GMR」）（高齢女性 / 高齢男性）が（0.50，2.00）の範囲に含まれる。

2）高齢被験者に単回投与したときの血漿中アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ は若年男性と同程度であり，アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ の真の GMR（高齢者/ 若年男性）は（0.50，2.00）の範囲に含まれる。

被験者数：
登録：16 例，完了：16 例

診断と主要な組入れ基準：
65 歳から 80 歳までで体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下の非喫煙の健康高齢男女被験者。女性は妊娠の可能性がないこと。

治験方法：
本試験は，健康高齢男女被験者を対象にアトゲパントの安全性，忍容性及び PK を評価することを目的とした二重盲検，無作為化，プラセボ対照，並行群間，単回投与試験であった。被験者計 16 例を性別ごとに 8 例ずつ 2 つのパネル（パネル A 及びパネル B）に分け，アトゲパント 40 mg（10 mg 錠を 4 錠）又はプラセボを無作為に割り付け単回経口投与した。パネル A には健康高齢女性被験者 8 例（実薬 6 例，プラセボ 2 例）を，パネル B には健康高齢男性被験者 8 例（実薬 6 例，プラセボ 2 例）を組み入れた。8 時間の絶食後に治験薬を 240 mL の水と

ともに投与し，治験薬投与前後 1 時間は水及びその他の水分の摂取を制限した。食事は投与後 4 時間まで制限した。有害事象，臨床評価及び臨床検査に関する安全性を試験期間を通じて繰り返しモニタリングした。血漿中アトゲパントの PK プロファイルを検討するため，投与後 72 時間にわたって血液検体を採取した。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

Drug	Potency	Formulation No.	Dosage Form	Control No.
MK-8031 (atogepant)	10 mg	[redacted]	Tablet	[redacted]
MK-8031 Placebo	N/A	[redacted]	Tablet	[redacted]

治療期間：

約 12 週間

評価基準：

薬物動態：

アトゲパント濃度測定用の血液検体は，アトゲパント 40 mg の単回経口投与前及び投与後 72 時間にわたり規定の時点で採取した。アトゲパントを 40 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中アトゲパントの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，T_{max}，C_{2hr}及び見かけの終末相 $t_{1/2}$）を算出した。

安全性：

試験期間中，事前に規定した時点で身体検査，バイタルサイン，安全性臨床検査，12 誘導心電図及びコロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）について評価した。肝機能検査（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］，アルカリホスファターゼ［ALP］及び総ビリルビン）に特に注意を払い，これらの濃度を綿密にモニタリングした。試験期間を通じて被験者の有害事象について注意深くモニタリングした。

統計手法：

薬物動態：

本試験で得られた高齢の男女被験者及び以前の試験（MK-8031 P002 試験，用量 40 mg）で得られた若年男性被験者の血漿中アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ を用いて，PK パラメータに及ぼす性別及び年齢の影響を評価した。$AUC_{0\text{-}inf}$ を自然対数変換し，被験者集団（高齢男性，高齢女性及び若年男性）を固定効果とした分散分析（以下「ANOVA」）モデルで解析した。ANOVA モデルを用いて各群の最小二乗平均，95%信頼区間（以下「CI」），及び比較対象ごとに最小二乗平均の差及び 90% CI を算出し，逆変換した結果（幾何平均値（以下「GM」），GMR 及びそれらの CI 等）を示した。

1 つ目の副次仮説では，$AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR（高齢女性 / 高齢男性）の 90% CI を事前に規定した範囲である（0.50，2.00）と比較した。対応する CI がこの範囲に含まれた場合，アトゲパントの性別群（高齢女性及び高齢男性）間の類似性に関する仮説が支持されることとした。

2 つ目の副次仮説は，高齢男性群及び高齢女性群の PK データが 1）モデルから得られた 2 群間の $AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR の 90% CI が事前に規定した（0.50，2.00）の範囲内であり，2）2 群間を比較した p 値が 0.05 を超えた場合に，2 群の PK データを併合し，若年男性群（MK-8031 P002 試験，用量 40 mg）と比較することとした。$AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR（高齢者 / 若年男性）の 90% CI が事前に規定した（0.50，2.00）の範囲内であった場合，アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ の年齢群（高齢者及び若年男性）間の類似性に関する 2 つ目の副次仮説が支持されることとした。

いずれの併合基準も満たさなかった（すなわち，1 つだけを満たしているか，どちらも満たしていない）場合，高齢男性群及び高齢女性群のデータは併合しないで，高齢男性群の PK データのみを若年男性群と比較した。2 つの男性群間の GMR の 90% CI が事前に規定した（0.50，2.00）の範囲内であった場合，高齢男性にアトゲパント 40 mg を単回経口投与したときの血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ が若年男性と同程度であるという仮説は支持されることとした。C_{max} 及び C_{2hr} も同様に解析した。その他の PK パラメータ（T_{max} 及び見かけの終末相 $t_{1/2}$）は記述統計量を用いて要約した。

安全性：

有害事象の発現頻度を記述的に要約した。C-SSRS に対する回答を集計した。

要約 / 結論

本試験では，以下に示すように 16 例の健康高齢男女被験者が登録され，全 16 例が試験を完了した。

SUBJECT DISPOSITION:	
ENTERED: Total	16
Male (age range)	8 (65 to 78 yrs)
Female (age range)	8 (65 to 78 yrs)
COMPLETED:	16
DISCONTINUED: Total	0
Clinical adverse experience	0
Laboratory adverse experience	0
Other	0

薬物動態の結果：

健康高齢男女被験者にアトゲパントを 40 mg 空腹時単回経口投与したときの血漿中アトゲパントの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，C_{2hr}，T_{max} 及び見かけの終末相 $t_{1/2}$）を下表に示す。$AUC_{0\text{-}inf}$ は高齢男性よりも高齢女性で 10%高く，GMR（90% CI）は 1.10（0.59，2.05）であった。C_{max} は高齢男性よりも高齢女性で 38%高く，GMR（90% CI）は 1.38（0.73，2.60）であった。T_{max} 中央値は高齢男性（2.00 時間）よりも高齢女性（1.26 時間）の方が早かった。アトゲパントの見かけの終末相 $t_{1/2}$（GM で評価）は，高齢健康女性で 8.82 時間，高齢健康男性で 7.68 時間であった。アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR（高齢女性 / 高齢男性）の 90% CI は，事前に規定した（0.50，2.00）の範囲に含まれなかったため，健康高齢男性と健康高齢女性の間で血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ に差はないという 1 つ目の副次仮説は支持されなかった。

健康高齢女性及び健康高齢男性にアトゲパント 40 mg を単回経口投与したときの血漿中アトゲパントの PK の統計学的比較

Pharmacokinetic Parameter	Elderly Females			Elderly Males			(Elderly Females / Elderly Males)			
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	rMSE†	Pvalue¶
AUC0-∞‡ (μM•hr)	6	4.33	(2.52, 7.45)	6	3.95	(2.30, 6.80)	1.10	(0.59, 2.05)	0.597	0.7960
Cmax‡ (nM)	6	1006.44	(581.05, 1743.27)	6	728.22	(420.42, 1261.36)	1.38	(0.73, 2.60)	0.604	0.3753
C2hr‡ (nM)	6	747.11	(395.48, 1411.37)	6	576.43	(305.13, 1088.95)	1.30	(0.62, 2.69)	0.699	0.5351
Tmax‖ (hr)	6	1.26	(0.67, 2.00)	6	2.00	(1.00, 4.00)				
Apparent terminal t½§ (hr)	6	8.82	62.6	6	7.68	45.6				

†rMSE: Square root of the residual variance component from the ANOVA model. rMSE*100% approximates the between-subject %CV on the raw scale.
‡Back-transformed least-squares mean and confidence interval from ANOVA model performed on natural log-transformed values.
‖ Median (min, max) reported for T_{max}.
§Geometric mean and percent of geometric coefficient of variation for apparent terminal t½.
¶pvalue: pvalue from the estimate statement for the comparison Elderly Females vs. Elderly Males.
GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval.

2 群間の $AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR（高齢女性群 / 高齢男性群）の 90% CI が事前に規定した（0.50，2.00）の範囲に含まれなかったため，これら 2 群のデータを併合することはできなかった。そのため，高齢男性の PK データのみを若年男性のデータ（MK-8031 P002 試験，用量 40 mg）と比較した。高齢男性及び若年男性にアトゲパント 40 mg を投与したときの血漿中アトゲパントの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，C_{2hr}，T_{max} 及び見かけの終末相 $t_{1/2}$）を下表に要約する。$AUC_{0\text{-}inf}$ は若年男性よりも高齢男性で 39%高く，GMR（90% CI）は 1.39（1.08，1.78）であった。C_{max} は若年男性よりも高齢男性で 9%低く，GMR（90% CI）は 0.91（0.67，1.25）であった。高齢男性及び若年男性の T_{max} 中央値は，それぞれ 2.00 時間及び 1.00 時間であった。アトゲパントの見かけの終末相 $t_{1/2}$（GM で評価）は，健康高齢男性で 7.68 時間，健康若年男性で 10.9 時間であった。血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ の GMR（高齢男性 / 若年男性）の 90% CI が事前に規定した（0.50，2.00）の範囲内であったことから，アトゲパント 40 mg を高齢男性に単回経口投与したときの血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ が若年男性と同程度であるという 2 つ目の副次仮説が支持

された。

アトゲパント 40 mg を健康高齢男性及び健康若年男性に単回経口投与したときの血漿中アトゲパントの PK の統計学的比較（MK-8031 P002 試験のデータ，用量 40 mg）

Pharmacokinetic Parameter	Elderly Males			Young Males			Elderly Males/ Young Males		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	rMSE[†]
AUC0-∞[‡] (μM•hr)	6	3.95	(3.19, 4.90)	6	2.85	(2.30, 3.53)	1.39	(1.08, 1.78)	0.236
Cmax[‡] (nM)	6	728.22	(555.65, 954.38)	6	797.53	(608.53, 1045.22)	0.91	(0.67, 1.25)	0.297
C2hr[‡] (nM)	6	576.43	(378.71, 877.39)	6	497.81	(327.06, 757.72)	1.16	(0.71, 1.88)	0.462
Tmax[‖] (hr)	6	2.00	(1.00, 4.00)	6	1.00	(0.70, 1.50)			
Apparent terminal t½ [§] (hr)	6	7.68	45.6	6	10.9	29.3			

[†]rMSE: Square root of the residual variance component from the ANOVA model. rMSE*100% approximates the between-subject %CV on the raw scale.
[‡]Back-transformed least-squares mean and confidence interval from ANOVA model performed on natural log-transformed values.
[‖]Median (min, max) reported for Tmax.
[§]Geometric mean and percent of geometric coefficient of variation for apparent terminal t½.
GM = Geometric least-square mean; GMR = Geometric least-square mean ratio; CI = Confidence interval

安全性の結果：

健康高齢男女被験者にアトゲパントを単回経口投与したところ，臨床症状，臨床検査値及び有害事象の評価より，臨床試験を継続するのに十分な安全性及び良好な忍容性が示された。重篤な有害事象，臨床的に注目すべき事象，妊娠又は治験薬に関連した有害事象は報告されず，有害事象のために中止した被験者はいなかった。7[redacted] 歳男性に，臨床検査値の有害事象として血小板数減少がアトゲパント投与後に発現した。治験責任医師はこれを治験薬と関連なしと判断した。高度の有害事象である交通事故を除き，本試験で認められた有害事象はいずれも軽度と判断された。基準値上限の 2 倍を超える血清トランスアミナーゼ上昇又は基準値上限の 2 倍を超えるビリルビン上昇が認められた被験者はいなかった。臨床検査，バイタルサイン，起立時バイタルサイン及び心電図等の安全性パラメータには，治験薬投与に関連する一貫性のある変化は認められなかった。C-SSRS を用いた評価では，いずれの被験者にも自殺念慮及び自殺行動の徴候は認められなかった。

結論：

1. 健康高齢男女被験者にアトゲパントを単回経口投与したところ，臨床症状及び臨床検査値並びに有害事象の評価より，臨床試験を継続するのに十分な安全性及び良好な忍容性が示された。
2. アトゲパント 40 mg を単回経口投与したときの高齢女性 / 高齢男性の $AUC_{0\text{-inf}}$ の GMR（90% CI）は 1.10（0.59，2.05）であった。$AUC_{0\text{-inf}}$ の GMR（高齢女性 / 高齢男性）の 90% CI が（0.5，2.00）の範囲に含まれなかったため，健康高齢男性被験者と健康高齢女性被験者の血漿中 $AUC_{0\text{-inf}}$ が同程度であるという副次仮説は支持されなかった。アトゲパントの片頭痛予防での有効性を決定する PK パラメータは十分に解明されていないが，女性被験者と男性被験者間でのアトゲパントの PK プロファイルの差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。
3. アトゲパント 40 mg を単回経口投与したときの高齢男性 / 若年男性の $AUC_{0\text{-inf}}$ の GMR（90% CI）は 1.39（1.08，1.78）であり，若年男性に比べて高齢男性で曝露量がわずかに高くなることが示唆されたが，臨床的に意味はないと考えられる。$AUC_{0\text{-inf}}$ の GMR（高齢男性 / 若年男性）の 90% CI が（0.50，2.00）の範囲に含まれていることから，高齢男性に単回投与したときの血漿中アトゲパントの $AUC_{0\text{-inf}}$ が若年男性と同程度であるという 2 つめの副次仮説が支持された。

CGP-PK-01 試験［参考資料］

治験の標題： An Open-Label, Single Dose, Pharmacokinetic Study of Atogepant in Patients with Impaired Hepatic Function and Subjects with Normal Hepatic Function	
施設数 / 実施国名： 2 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted], MD ([redacted]) [redacted], MD ([redacted])	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 最初の被験者の登録日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者にアトゲパントを単回投与したときの PK，安全性及び忍容性プロファイルを評価した。 血漿中濃度から得られたアトゲパントの薬物動態（以下「PK」）パラメータを主要評価項目とした。有害事象，臨床検査値，バイタルサインパラメータ，心電図（以下「ECG」）所見及び身体所見を安全性評価項目とした。副次評価項目は設定しなかった。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：32 例，解析時：32 例	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳から 80 歳，Body Mass Index（以下「BMI」）は 18 kg/m^2 以上 42 kg/m^2 以下，座位脈拍数は 50 bpm 以上 100 bpm 以下，及び，QTcF は 470 msec 未満の被験者を組み入れた。肝機能障害を有する被験者は，Child-Pugh スコアが 12 以下とし，スクリーニング時の座位収縮期血圧が 165 mmHg 以上若しくは 95 mmHg 以下，又は座位拡張期血圧が 100 mmHg 以上若しくは 50 mmHg 以下の場合は組み入れなかった。肝機能が正常な被験者は，スクリーニング時の座位収縮期血圧が 140 mmHg 以上若しくは 90 mmHg 以下，又は座位拡張期血圧が 90 mmHg 以上若しくは 50 mmHg 以下であった場合は組み入れなかった。	
治験方法： 本治験は，多施設共同，非無作為化，非盲検，並行群間，単回投与試験であった。肝機能が正常な被験者及び肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類で軽度，中等度又は重度）に，Day 1 でアトゲパント 60 mg 錠を単回経口投与し，投与後 72 時間まで PK 解析用血液検体を採取した。被験者は治験実施医療機関に Day -1 から Day 4 まで入院した。Day 4 の最終 PK 検体採取日又はその 7 日以内に end of study（以下「EOS」）来院を実施した。また，安全性評価のため，Day 30 に安全性追跡調査来院を実施した。 血漿中アトゲパント濃度測定用の検体は，Day 1 の 0 時間（投与前）並びに投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36，48 及び 72 時間に採取した。血漿タンパク結合率測定用の検体は，Day 1 の 0 時間（投与前）及び投与後 2 時間に採取した。 安全性評価のため，有害事象，身体検査，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温，身長及び体重）及び ECG を測定した。	
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： アトゲパント，60 mg 単回経口投与，60 mg 錠，ロット番号 [redacted]	

治療期間：
単回投与

評価基準：
血漿試料中の薬物濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（以下「LC-MS/MS」）法を用いて分析した。血漿中の定量下限は 1 ng/mL であった。0 時間から濃度測定可能最終時点まで及び 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（それぞれ $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$），$AUC_{0\text{-}t}$ から $AUC_{0\text{-}inf}$ に外挿された割合（AUC%），最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），終末相消失速度定数（λ_z），終末相消失半減期（$T_{1/2}$），血管外投与後の血漿中アトゲパントの見かけの全身クリアランス（CL/F），並びに血管外投与後の終末相における見かけの分布容積（V_z/F）の PK パラメータを Phoenix WinNonlin を用いて算出した。
安全性評価項目は有害事象，身体検査，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温，身長及び体重）及び ECG であった。

統計手法：
解析対象集団：
安全性解析対象集団は治験薬の投与を受けたすべての被験者とした。PK 解析対象集団は評価可能な PK パラメータが得られたすべての被験者とした。
薬物動態：
PK 解析対象集団の被験者についてアトゲパントのすべての PK パラメータの記述統計量を肝機能群別（正常肝機能，軽度肝機能障害，中等度肝機能障害及び重度肝機能障害）に示した。さらに，C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値を算出した。$AUC_{0\text{-}t}$ と $AUC_{0\text{-}inf}$ の差（外挿割合）が 20%を超えた場合，その $AUC_{0\text{-}inf}$ 値は被験者別の一覧表には記載したが，記述統計量からは除外した。
パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は，肝機能群を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて比較した。各肝機能障害群と正常肝機能群との AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間を算出した。各肝機能障害群と正常肝機能群との T_{max} の中央値の差を算出した。
安全性：
各肝機能群での治験薬投与後に発現した有害事象を報告した被験者の数及び割合を，器官別大分類及び基本語別に，また，重症度及びアトゲパントとの因果関係別に表にまとめた。
臨床検査値，バイタルサイン測定値及び ECG パラメータについて，ベースライン（スクリーニング）時及びベースラインから EOS 来院時までの変化量の記述統計量を肝機能群別に示した。また，血液生化学検査パラメータについて，ベースライン（スクリーニング）から安全性追跡調査来院（Day 30）までの変化量の記述統計量を示した。
PK プロファイリング期間中に評価したバイタルサイン及び ECG パラメータについては，0 時間（投与前）値をベースラインとして PK プロファイリング期間中の投与後時点と比較した。
臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値，バイタルサイン測定値及び ECG 結果の基準は，statistical analysis plan（以下「SAP」）に事前に規定した。ベースライン後に臨床的に意義がある可能性のある値が認められた被験者の数及び割合を肝機能群別に表にまとめた。割合は，ベースライン値が臨床的に意義がある可能性のある基準に該当せず，かつ，ベースライン後の評価を 1 回以上受けた被験者数を分母として算出した。

要約 / 結論
被験者の内訳及び背景：
本試験では，計 32 例が登録された（肝機能が正常な被験者 8 例，軽度の肝機能障害を有する被験者 8 例，中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例，重度の肝機能障害を有する被験者 8 例）。32 例全例が安全性追跡調査期間を完了した。安全性解析対象集団の平均年齢は 58.8 歳（45–72 歳）であり，被験者の 3 分の 2 が男性であり，大多数が白人（87.5%）で，平均 BMI は 30.72 kg/m^2 であった。4 つの肝機能群での人口統計学的特性は民族性を除いて類似していた。中等度肝機能障害群では被験者の 4 分の 3 が非ヒスパニック/非ラテン系であったのに対し，他の肝機能群での非ヒスパニック/非ラテン系はそれぞれ被験者の 4 分の 1 から半数であった。被験者の民族性の分布の差は試験結果に影響を及ぼした可能性は低い。

薬物動態の結果：

軽度，中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との T_{max} の中央値の差は，それぞれ 0，-0.25 及び-0.75 時間であった。アトゲパントの終末相消失半減期の平均値は，肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者で概ね同程度であった。アトゲパント 60 mg を単回経口投与したとき，肝機能が正常な被験者と比べ，軽度の肝機能障害を有する被験者では，C_{max} は 9%，AUC は 24%高かった。中等度の肝機能障害を有する被験者では，C_{max} は 12%低かったが，AUC は 14–15%高かった。重度の肝機能障害を有する被験者では，C_{max} は 4%低く，AUC は 38%高かった。

軽度，中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したときの血漿タンパク結合率はそれぞれ 97.4，97.1 及び 95.3%であり，肝機能が正常な被験者では 98.2%であった。

安全性の結果：

すべての肝機能群の被験者でアトゲパントの忍容性は良好であった。本試験中に 1 件の有害事象が報告された；中等度の肝機能障害を有する被験者 1 例に軽度の鼻漏が投与後に発現し，治験責任医師によりアトゲパントと関連ありと判断された。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は報告されず，死亡例もなかった。いずれの肝機能群でも，臨床検査値，バイタルサイン又は ECG 結果に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

潜在的な Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった（24 時間以内の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，かつ，アルカリホスファターゼが ULN の 2 倍未満）。EOS 来院時に重度の肝機能障害を有する被験者 1 例で ULN の 3 倍以上の AST 値（123 IU/L）かつ ULN の 2 倍以上の総ビリルビン値（54.73 µmol/L）が認められたが，これらのパラメータはスクリーニング時に既に上昇していた（AST は 106 IU/L 及び総ビリルビンは 49.60 µmol/L）。安全性の追跡調査来院時，総ビリルビンは高値のままであったが（58.15 µmol/L），AST は基準範囲内（40 IU/L）まで低下した。

結論：

全体として，軽度，中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者でアトゲパントの PK に臨床的に意義のある変化は認められなかった。肝機能障害を有する被験者にアトゲパント 60 mg を単回投与したときの安全性上の懸念は認められなかった。

3101-101-002 試験［評価資料］

治験の標題： A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Atogepant in Healthy Japanese and Caucasian Participants	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted], MD, FACP, FACG, CPI	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 最初の被験者の登録日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 主要目的：日本人健康被験者でのアトゲパントの薬物動態（以下「PK」）及び用量比例性の評価 副次目的：日本人健康被験者でのアトゲパントの安全性及び忍容性の評価 探索目的：日本人健康被験者と白人健康被験者でのアトゲパントの PK 及び安全性の差の探索	
被験者数： 計画時：50 例，登録：50 例，完了：48 例	
診断と主要な組入れ基準： 日本人被験者は，日本で生まれ，両親及び祖父母が日本人であり，スクリーニングの時点で 10 年を超えて日本以外で生活していない 20 歳以上 50 歳以下の健康な男女。白人被験者は，ヨーロッパ系又は白人ラテンアメリカ系である 20 歳以上 50 歳以下の健康な男女。	
治験方法： 本試験は，単一施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であり，4 つの日本人コホート（1 日 1 回 10 mg［コホート 1］，30 mg［コホート 2］若しくは 60 mg［コホート 3］，又は，1 日 2 回 60 mg［計 120 mg］［コホート 4］）及び 1 つの白人コホート（1 日 2 回 60 mg［計 120 mg］）（コホート 5）の 5 つのコホートで構成された。各コホートで被験者 8 例に実薬，2 例にプラセボを，Day 1，Day 3–7 及び Day 8 に投与した（Day 1 及び Day 8 では一晩絶食下で投与した）。 PK 評価用血液検体を以下の時点で採取した。 ● Day 1 及び Day 8：0 時間（投与前），並びに投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36 及び 48 時間 ● Day 6 及び Day 7：0 時間（朝の投与前） PK 評価用尿検体を以下の時点で採取した。 ● Day 1 及び Day 8：-2–0（投与前），並びに投与後 0–4，4–8，8–12，12–24 及び 24–48 時間 安全性評価として，有害事象，臨床検査値，バイタルサインパラメータ，心電図（以下「ECG」），身体所見及びコロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）を記録又は測定した。	
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： アトゲパント 10 mg：アトゲパント 10 mg 錠，1 日 1 回経口投与，Lot [redacted]，Expiration [redacted] 20[redacted] アトゲパント 30 mg：アトゲパント 30 mg 錠，1 日 1 回経口投与，Lot [redacted]，Expiration [redacted] 20[redacted] アトゲパント 60 mg：アトゲパント 60 mg 錠，1 日 1 回経口投与，Lot [redacted]，Expiration [redacted] 20[redacted]	

アトゲパント 120 mg：アトゲパント 60 mg 錠，1 日 2 回経口投与，Lot [redacted]，Expiration [redacted] 20[redacted]
プラセボ 10 mg：プラセボ 10 mg 錠（アトゲパント 10 mg 錠剤対応），1 日 1 回経口投与，Lot [redacted]，Expiration [redacted] 20[redacted]
プラセボ 30 mg：プラセボ 30 mg 錠（アトゲパント 30 mg 錠剤対応），1 日 1 回経口投与，Lot [redacted]，Expiration [redacted] 20[redacted]
プラセボ 60 mg：プラセボ 60 mg 錠（アトゲパント 60 mg 錠剤対応），1 日 1 回経口投与，Lot [redacted]，Expiration [redacted] 20[redacted]
プラセボ 120 mg：プラセボ 60 mg 錠（アトゲパント 60 mg 錠剤対応），1 日 2 回経口投与，Lot [redacted]，Expiration [redacted] 20[redacted]

治療期間：

試験期間：スクリーニング期間を除き 11 日間（Day -1 から Day 10 の最終 PK 検体採取まで），10 泊，Day 10 又は早期中止時，あるいは，その 7 日以内の治験終了時来院，治験薬の最終投与から約 30 日後に 1 回の追跡調査来院を含む。

投与期間：Day 1 の単回投与及び Day 3–8 の反復投与（1 日 1 回又は 1 日 2 回）からなる計 7 日間（Day 8 の朝の投与は 1 日 2 回投与の場合のみ）

評価基準：

主要評価項目：

- Day 1 血漿中アトゲパントの PK：0 時間から濃度測定可能最終時点まで，0 時間から 12 時間まで，0 時間から 24 時間まで，及び，0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（それぞれ $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}12h}$［1 日 2 回投与レジメン］，$AUC_{0\text{-}24h}$［1 日 1 回投与レジメン］，及び，$AUC_{0\text{-}inf}$），最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），終末相消失速度定数（λ_z），終末相消失半減期（$T_{1/2}$），血管外投与後の血漿中アトゲパントの見かけの全身クリアランス（CL/F），並びに血管外投与後の終末相における見かけの分布容積（V_z/F）
- Day 8 血漿中アトゲパントの PK：$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}12h}$（1 日 2 回投与レジメン），$AUC_{0\text{-}24h}$（1 日 1 回投与レジメン），C_{max}，T_{max}，λ_z，$T_{1/2}$，定常状態での血管外投与後の血漿中薬物の見かけの全身クリアランス（CL_{ss}/F）及び Vz/F
- Day 1 尿中アトゲパントの PK：0 時間から t 時間までの未変化体の累積尿中排泄量（Ae）（$Ae_{0\text{-}t}$），血漿からの腎クリアランス（CL_R）及び未変化体として尿中に排泄された投与量の割合（% Dose）
- Day 8 尿中アトゲパントの PK：$Ae_{0\text{-}t}$，0 時間から 12 時間までの未変化体の Ae（$Ae_{0\text{-}12h}$）（1 日 2 回投与レジメン），0 時間から 24 時間までの未変化体の Ae（$Ae_{0\text{-}24h}$）（1 日 1 回投与レジメン），定常状態での CL_R（CL_{Rss}）及び定常状態での投与間隔における未変化体として尿中に排泄された投与量の割合（% Dose）

副次評価項目：

- 有害事象，臨床検査パラメータ，バイタルサイン，ECG パラメータ，身体所見及び C-SSRS の結果

探索的評価項目：

- 1 日 2 回 60 mg 投与コホートでの Day 8 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$

統計手法：

解析対象集団：

PK 解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受け，評価可能なアトゲパントの PK パラメータが得られたすべての被験者から構成された。安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者から構成された。

薬物動態：

血漿中/尿中濃度－時間データの個別値及び算術平均値をコホート別に一覧にし，グラフで示した。定量限界未満（BLQ）の濃度はすべてゼロに置き換えた。各コホートのすべての血漿中アトゲパント濃度について，時点別に記述統計量を示した。また，各コホートにおけるアトゲパントの初回及び最終投与後の事前に規定した期間中

の尿中アトゲパント排泄量の記述統計量を示した。

PK 解析対象集団の被験者のすべての PK パラメータについて，コホート別に記述統計量を示した。

Day 1 の投与後の AUC の外挿部分が 20%を超えた場合，$AUC_{0\text{-}inf}$，CL/F 及び Vz/F は被験者別の一覧には含めたが，記述統計量からは除外した。

コホート 1，2 及び 3 の Day 1 投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$，並びに，Day 8 投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$（1 日 1 回投与レジメン）を用いて，日本人被験者におけるアトゲパントの用量比例性を評価した。コホートを固定効果とした固定効果モデルを用いて，用量で標準化した PK パラメータ（C_{max}/用量及び AUC/用量）の対数変換値を比較した。コホート 2 vs コホート 1 及びコホート 2 vs コホート 3 での C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出した。Day 1 と Day 8 の PK パラメータは別々に解析した。

コホートを固定効果とした固定効果モデルを用いて，コホート 4 及び 5 の Day 8 投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ を比較して，人種の影響を評価した。コホート 4 vs コホート 5 の C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出した。

安全性：

すべての安全性パラメータを記述的に解析し，安全性解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。安全性解析は，コホート 1–5 の各アトゲパントコホート及びプラセボ全体（コホート 1–4）について要約した。治験薬投与後に発現した有害事象を報告した被験者の数及び割合を表にまとめた。

臨床検査の各パラメータについては，ベースライン時の臨床検査値及びベースライン時から試験終了及び追跡調査来院時（生化学検査のみ）までの変化量の記述統計量を示した。バイタルサイン及び ECG パラメータについては，ベースライン時及びベースラインから試験終了時までの変化量，並びに，PK プロファイリング期間中の中間評価時の記述統計量を示した。臨床検査，バイタルサイン及び ECG について，臨床的に意義がある可能性のある値が認められた被験者の数及び割合を投与群別及び民族群別に表にまとめた。C-SSRS については，自殺念慮又は自殺行為が認められた被験者の数及び割合を示した。

要約 / 結論

被験者の内訳及び背景：

本試験では計 50 例の被験者を無作為に登録した。大部分の被験者が投与期間を完了した。コホート 2（1 日 1 回 30 mg，日本人）及びコホート 3（1 日 1 回 60 mg，日本人）で，各コホート 1 例の被験者は，Day 5 の投与後に同意を撤回した（1 例は軽度の便秘のため，もう 1 例では有害事象は報告されなかった）。また，コホート 5（1 日 2 回 60 mg，白人）の 1 例は，すべての治験薬投与後に同意を撤回した。

コホート間の背景はおおむね類似していた。コホート 5（1 日 2 回 60 mg，白人）での年齢の中央値は，他のコホートより 7.5–14 歳高かった。コホート 3（1 日 1 回 60 mg，日本人）及びコホート 4（1 日 2 回 60 mg，日本人）での体重の中央値は，他の日本人コホートより約 2–4 kg 高かったが，体格指数（以下「BMI」）の中央値は日本人コホート間で同程度であった。

薬物動態の結果：

- 日本人健康被験者でのアトゲパントの曝露量は用量に伴って増加した。
- 日本人健康被験者にアトゲパントを 1 日 1 回投与したとき，アトゲパントの蓄積は認められなかった。
- 日本人健康被験者にアトゲパントを 1 日 2 回投与したときのアトゲパントの蓄積はわずかであった（約 20%）。
- 日本人健康被験者での定常状態におけるアトゲパントの曝露量は，白人被験者と比べわずかに低かった。

安全性の結果：

- 最も高頻度で認められた有害事象は便秘であり，これはコホート間で同程度であり，1 日 1 回 60 mg 群の日本人被験者（3 例［37.5%］）で最も発現割合が高かった。その他の有害事象はすべて 1 例のみに認められた。
- 治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。
- 重篤な有害事象はなく，すべての有害事象の程度は軽度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。
- 本治験中に死亡は認められなかった。

- 全体として，臨床的に重要と考えられる臨床検査パラメータの傾向及びベースラインからの変化は認められなかった。
- バイタルサイン及び ECG パラメータに臨床的に意義がある可能性のあるベースライン後（試験終了時）の変化が認められた被験者はいなかった。
- C-SSRS の質問のいずれかに肯定的な回答をした被験者はいなかった。

結論：

- 日本人健康被験者でのアトゲパントの曝露量は用量に伴って増加した。
- 日本人健康被験者にアトゲパントを 1 日 1 回投与したときアトゲパントの蓄積は認められず，1 日 2 回投与したときの蓄積はわずかであった（約 20%）。
- 日本人健康被験者での定常状態におけるアトゲパントの曝露量は，白人健康被験者と比べわずかに低かった。
- 検討した用量範囲（1 日 1 回 10–60 mg 及び 1 日 2 回 60 mg）で，アトゲパントの忍容性は良好であった。本試験において，治験薬と因果関係が否定できない有害事象，死亡，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。
- 試験期間中，バイタルサイン，血液生化学的検査，ECG パラメータ及び C-SSRS に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

3101-104-002 試験［参考資料］

治験の標題： A Single-center, Open-label, Pharmacokinetic Study of Atogepant in Adult Healthy Chinese Participants	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 中国	
治験責任医師： [redacted], Prof.	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 主要目的：中国人健康成人被験者での単回投与後及び定常状態でのアトゲパントの薬物動態（以下「PK」）の評価 副次目的：中国人健康成人被験者でのアトゲパントの安全性及び忍容性プロファイルの評価 探索目的：中国人健康成人被験者での単回投与後のアトゲパントの PK における用量比例性の評価	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：12 例，登録：12 例，完了：12 例	
診断と主要な組入れ基準： ● 18 歳以上 45 歳以下の健康な中国人男女 ● BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以内 ● 心拍数が 50 bpm 以上 100 bpm 以内	
治験方法： 本試験は，中国人健康成人被験者を対象としたアトゲパントの単施設，非盲検 PK 試験であった。 計 12 例が以下に示すようにアトゲパントの投与を受けた。 ● Intervention 1：Day 1 にアトゲパント 10 mg を単回投与 ● Intervention 2：Day 8 にアトゲパント 30 mg を単回投与 ● Intervention 3：Day 15 にアトゲパント 60 mg を単回投与 ● Intervention 4：Day 18–24 にアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回投与 本試験は，21 日間のスクリーニング及びベースライン期間，非盲検での 26 日間 intervention 期間（アトゲパントの投与及び PK 検体採取），並びに，28 日間の安全性追跡調査期間から構成された。 試験参加基準を満たし，同意説明文書に署名した中国人健康成人被験者に，Day 1（Intervention 1），Day 8（Intervention 2）及び Day 15（Intervention 3）の朝の空腹時にアトゲパントを単回投与した。これらの単回投与の間には 7 日間の休薬期間が設けられた。Intervention 4 では，被験者に，Day 18–23 の朝食開始前 30 分以内にアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回投与し，その後，Day 24 に 60 mg を空腹時に投与した。Day 1，8，15 及び 24 では投与後 4 時間は絶食を継続した。 PK 解析用の検体採取は，Day 1，8，15 及び 24 の 0 時間（投与前），投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36 及び 48 時間，並びに Day 18–23 の投与前に実施した。 安全性統計解析計画（以下「SAP」）及び PK データ解析計画（以下「DAP」）に，試験データの統計解析，解析に含める被験者集団及び欠損データの取り扱いを記載し，データベースロック前に最終化した。	

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：アトゲパント 10 mg：アトゲパント 10 mg 錠，経口投与，Lot [redacted]，expiration date [redacted] 20[redacted]
アトゲパント 30 mg：アトゲパント 30 mg 錠，経口投与，Lot [redacted]，expiration date [redacted] 20[redacted]
アトゲパント 60 mg：アトゲパント 60 mg 錠，経口投与，Lot [redacted]，expiration date [redacted] 20[redacted]

治療期間：

Intervention 1，2 及び 3 では，アトゲパント 10，30 又は 60 mg をそれぞれ Day 1，Day 8 及び Day 15 に単回投与した。Intervention 4 では，Day 18–24 にアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回計 7 回投与した。

評価基準：

主要評価項目：

- 単回投与後のアトゲパントの PK：0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}t}$），0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}inf}$），最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），終末相の消失速度定数（λ_z），終末相の消失半減期（$t_{1/2}$），血管外投与後の見かけの全身血漿クリアランス（CL/F）及び血管外投与後の終末相での見かけの分布容積（V_z/F）
- 定常状態でのアトゲパントの PK：定常状態での 0 時間から投与間隔（tau［τ］）終了時までの AUC（$AUC_{0\text{-}\tau,ss}$），定常状態での投与間隔内の平均血漿中濃度（C_{avg}），定常状態での C_{max}（$C_{max,ss}$），定常状態での投与間隔内の最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$），定常状態での投与間隔終了時の血漿中濃度（C_{trough}），C_{max} 到達時間（$T_{max,ss}$），定常状態での $t_{1/2}$（$t_{1/2,ss}$），定常状態での CL/F（CL_{ss}/F）及び蓄積比

副次評価項目：

- バイタルサイン，臨床検査値，身体所見及び心電図（以下「ECG」）のベースラインからの変化
- 有害事象の発現割合（有害事象の重症度及び因果関係，並びに，治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）

探索的評価項目：

- 用量で標準化した単回投与後の PK パラメータの対数変換値の最小二乗幾何平均値の比：30 mg 投与時と 10 mg 投与時及び 60 mg 投与時と 30 mg 投与時の C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$

統計手法：

解析対象集団：

安全性解析対象集団は，1 回以上 intervention の投与を受けたすべての被験者で構成された。PK 解析対象集団は，intervention の投与を受け，評価可能なアトゲパントの PK パラメータが得られたすべての被験者から構成された。

主要評価項目：

- すべての時点の血漿中アトゲパント濃度データの記述統計量（算術平均値，標準偏差，相対標準偏差，最大値，中央値及び最小値）を intervention 別に集計した。
- PK 解析対象集団におけるアトゲパントのすべての PK パラメータの記述統計量（算術平均値，標準偏差，相対標準偏差，最大値，中央値，最小値及び幾何平均値）を intervention 別に算出した。AUC の外挿部分が 20%を超えた場合，$AUC_{0\text{-}inf}$ 値を被験者別に一覧にしたが，記述統計量からは除外した。

副次評価項目：

- カテゴリー記述：各カテゴリーの被験者の数及び割合
- 連続量記述：N1，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値
- ベースラインからの変化量：ベースライン値，ベースライン後の値及びベースラインからの変化量の連続量記述
- PCS の記述情報：臨床的に意義がある可能性のある（以下「PCS」）基準を満たした被験者の数及び割合

探索的評価項目：

- 用量（intervention）を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて，用量で標準化した単回投与後（intervention 1，2 及び 3）の PK パラメータ（C_{max}/用量，$AUC_{0\text{-}t}$/用量及び $AUC_{0\text{-}inf}$/用量）の対数変換値を比較し，中国人被験者におけるアトゲパントの用量比例性を検討した。30 mg 投与時と 10 mg 投与

時，及び，60 mg 投与時と 30 mg 投与時において，用量で標準化した C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値の比，並びに，対応する 90%信頼区間を算出した。

- Day 18–24 のアトゲパントの投与前血漿中濃度をプロットし，中国人被験者に 1 日 1 回投与したときの定常状態の到達を探索的に評価した。

要約 / 結論

人口統計学的及び他のベースラインの特性：

被験者全 12 例は全て中国人で，平均年齢（標準偏差）は 30.8（4.71）歳で，被験者の 66.7%は男性であり，平均体重（標準偏差）は 62.93（8.628）kg，平均 BMI（標準偏差）は 22.38（2.011）kg/m^2 であった。

薬物動態：

- 中国人健康男女被験者にアトゲパント 10，30 及び 60 mg 錠を単回投与したとき，並びにアトゲパント 60 mg 錠を 1 日 1 回 7 日間投与したとき（定常状態時），アトゲパントは速やかに吸収され，最高血漿中アトゲパント濃度は投与後 1.00–1.75 時間に認められた。
- 10–60 mg の用量範囲でアトゲパントを単回投与したとき，アトゲパントの PK はほぼ用量比例性を示した。
- 60 mg アトゲパント錠を 1 日 1 回投与したとき，約 3 回目の投与後に定常状態に達し，蓄積比の平均値は 1.18 であった。

安全性：

- 本試験では有害事象の報告はなかった。死亡，重篤な有害事象，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。
- 投与終了時，追跡調査時及び中間時点に，PCS の基準を満たした及びその他の臨床的に意味のあるベースラインからの変化と判断された臨床検査値は認められなかった。
- 潜在的な薬物性肝障害の Hy's law 基準に該当した被験者及びアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸トランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍以上となった被験者はいなかった。
- 投与終了時，追跡調査時及び中間時点に，PCS の基準を満たした及びその他の臨床的に意味のあるベースラインからの変化と判断されたバイタルサイン及び ECG はなかった。

結論：

単回投与後のアトゲパントの薬物動態は，10–60 mg の用量範囲でほぼ用量比例性を示した。

中国人被験者に 60 mg までのアトゲパントを投与したとき，安全性上の懸念は認められなかった。

MK-8031 P005 試験［参考資料］

治験の標題： An Open-Label, Two-Period, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MK-8031 on the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive in Healthy Adult Female Subjects	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted], MD	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I

目的：

主要目的：

健康成人女性被験者に Nordette®-28 を単回投与し，MK-8031（以下「アトゲパント」）の反復投与がこの経口避妊薬（以下「OC」）の成分であるエチニルエストラジオール（以下「EE」）及びレボノルゲストレル（以下「LNG」）の単回投与時薬物動態プロファイルに及ぼす影響を評価する。

副次目的：

健康成人女性被験者にアトゲパント及び OC を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

仮説：

主要仮説：

Nordette®-28 の単回投与とアトゲパントの反復投与を併用したときの血漿中 EE 及び LNG の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は，Nordette®-28 を単独で単回投与したときと比べて実質的に変化しない。すなわち，EE 及び LNG の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均比（以下「GMR」）の 90%信頼区間（以下「CI」）が（Nordette®-28 とアトゲパント併用 / Nordette®-28 単独）は［0.80，1.25］の範囲に含まれる。

被験者数：

登録：26 例，完了：23 例

診断と主要な組入れ基準：

18 歳から 65 歳までの体重 45 kg 以上の閉経後又は卵巣摘出後の健康な非喫煙成人女性被験者を組み入れることとした。被験者は，スクリーニング時の卵胞刺激ホルモンの血清中濃度が閉経後の範囲であり，エストラジオール濃度が 35 pg/mL 未満であることとした。

治験方法：

本試験は，健康成人女性被験者を対象として Nordette®-28 単回投与後の OC 成分 EE 及び LNG の薬物動態プロファイルに及ぼすアトゲパント反復投与の影響を評価する非盲検，2 期，固定シークエンス試験であった。22 例以上を完了するために，閉経後又は卵巣摘出した健康成人女性被験者 24 例を登録することとした。しかし，臨床試験実施中に中止した 2 例を補充するため，26 例の被験者に投与した。第 1 期の Day 1（投与 A）に OC である Nordette®-28 を単回投与した。第 2 期では，アトゲパントを 1 日 1 回 17 日間連日反復投与し，Day 14（投与 B）に Nordette®-28 を単回投与した。第 1 期の Nordette®-28 投与と第 2 期のアトゲパント初回投与との間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

投与 A では，第 1 期の Day 1 に EE 0.03 mg / LNG 0.15 mg（Nordette®-28 1 錠）を単回経口投与した。投与 B では，アトゲパント 60 mg（10 mg 錠 6 錠）を第 2 期の Day 1 から 1 日 1 回 17 日間連日反復経口投与し，第 2 期の Day 14 に EE 0.03 mg / LNG 0.15 mg（Nordette®-28 1 錠）を単回経口投与した。

Drug	Potency	Formulation No.	Dosage Form	Control No.
MK-8031	10 mg	[redacted]	Tablet	[redacted]
Nordette®-28 (levonogestrel/ethinyl estradiol)†	0.15 mg/0.03 mg	NA	Tablet	NA

†Nordette®-28 (a product manufactured by Teva Women's Health, Inc., subsidiary of Teva Pharmaceuticals USA, Inc.) was purchased by the Investigator. The lot number was 33803617A; expiration date Jan-2014.

治療期間：

約 15.5 週間

評価基準：

薬物動態：

第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 14 の投与前及び投与後 96 時間までの規定された時点で，血漿中 EE 及び LNG 濃度測定用の血液検体を採取した。アトゲパント濃度測定用の血液検体及び乾燥血液スポット（以下「DBS」）検体（指先静脈採血）は，第 2 期の Day 10 の投与前及び投与後 24 時間までの規定された時点で採取した。第 1 期に Nordette®-28 を単独で単回投与したとき（Day 1）並びに第 2 期に Nordette®-28 の単回投与とアトゲパント 60 mg の 1 日 1 回 17 日間反復投与を併用したとき（Day 14）の EE 及び LNG の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，T_{max} 及び見かけの終末相 $t_{1/2}$）を算出した。第 2 期にアトゲパント 60 mg を単独で 1 日 1 回 10 日間反復投与したとき，Day 10 の血漿中アトゲパントの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$，C_{max} 及び T_{max}）を算出した。第 2 期にアトゲパント 60 mg を単独で 1 日 1 回 10 日間反復投与したとき，Day 10 のアトゲパントの血漿中濃度に換算した薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$，C_{max} 及び T_{max}［必要に応じて］）を DBS 指先静脈採血による血液中濃度に基づいて算出した。更に，すべての被験者から血液検体を採取し（第 1 期の投与前），将来の生物医学研究のために保管した。

安全性：

身体検査，バイタルサイン，心電図，有害事象，臨床検査及びコロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）質問票を通じて安全性をモニタリングした。

統計手法：

<u>薬物動態：</u>

EE 及び LNG について個々の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の値を解析前に自然対数変換し，投与を固定効果の項とした線形混合効果モデルを用いて個別に評価した。無構造の共分散行列を用いて投与間の不均一な分散を考慮し，SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントによって各被験者内の 2 つの投与の測定値間の相関をモデル化した。Kenward-Roger 法（DDFM=KR）を用いて固定効果の分母の自由度を算出した。Nordette®-28 とアトゲパントを併用投与時の EE 及び LNG の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} を Nordette®-28 単独投与時と比較することにより，仮説を検討した。

対数尺度上の各パラメータの平均値の差（Nordette®-28 とアトゲパント併用投与 - Nordette®-28 単独投与）の両側 90% CI をモデルから算出した。次に 90% CI を逆変換して，各パラメータの GMR（Nordette®-28 とアトゲパント併用投与 / Nordette®-28 単独投与）の 90% CI を求めた。4 つの GMR の 90% CI がいずれも［0.80，1.25］の範囲内であった場合，Nordette®-28 単回投与とアトゲパントの反復投与併用後の血漿中 EE 及び LNG の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は Nordette®-28 単独単回投与後と比べて実質的に変化しないという主要仮説が支持されることとした。

その他の薬物動態パラメータ（T_{max} 及び見かけの終末相 $t_{1/2}$）は記述統計量を用いて要約した。

<u>安全性：</u>

身体検査，バイタルサイン，心電図，有害事象，臨床検査及びC-SSRS質問票により安全性をモニタリングした。臨床検査，心電図及びバイタルサインの個々の値に意味のある変化は認められなかったため，要約統計量は算出しなかった。C-SSRS質問票に対する回答を集計した。

要約 / 結論

本試験では，以下に示すように26例の健康女性被験者が登録され，23例が試験を完了した。

ENTERED: Total	26
Female (N, age range)	26 (45 to 64 yrs)
COMPLETED:	23
DISCONTINUED: Total	3
Clinical adverse experience	1
Laboratory adverse experience	0
Other	2†

†One (1) subject withdrew from the study on Day -1 of Period 2 due to personal reason and 1 subject withdrew from the study on Day 8 of Period 2 due to a family emergency.

薬物動態の結果：

アトゲパント反復投与の併用下及び非併用下でNordette®-28を単回投与したときの血漿中EE及びLNGの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，T_{max}及び見かけの終末相$t_{1/2}$）を以下の表に要約する。Nordette®-28単独投与時に対するアトゲパント併用Nordette®-28投与時のGMR［90% CI］は，EEの$AUC_{0\text{-}inf}$で1.00［0.96，1.05］，C_{max}で0.90［0.84，0.96］，LNGのC_{max}で1.09［1.03，1.17］であり，いずれも90% CIが［0.80，1.25］に含まれたが，LNGの$AUC_{0\text{-}inf}$では1.19［1.13，1.26］であり，90% CIが［0.80，1.25］に含まれなかった。したがって，Nordette®-28の単回投与とアトゲパントの反復投与を併用したときの血漿中EE及びLNGの$AUC_{0\text{-}inf}$及びC_{max}は，Nordette®-28を単独で単回投与したときと比べて実質的に変化しないという主要仮説は，EEについては支持されたが，LNGについては支持されなかった。

健康成人女性被験者にアトゲパント反復投与併用下及び非併用下で Nordette®-28 を単回投与したときの血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態の統計学的比較

Nordette®-28 Component	Pharmacokinetic Parameter	Nordette®-28 Alone (Reference) N	GM	95% CI	Nordette®-28 With MK-8031 (Test) N¶	GM	95% CI	(Nordette®-28 With MK-8031/ Nordette®-28 Alone) GMR	90% CI	Pseudo Within Subject %CV‖
Ethinyl Estradiol	AUC0-∞† (pg•hr/mL)	26	846.45	(766.21, 935.09)	22	848.36	(765.08, 940.69)	1.00	(0.96, 1.05)	8.349
	Cmax† (pg/mL)	26	75.92	(69.47, 82.96)	23	68.34	(61.56, 75.86)	0.90	(0.84, 0.96)	12.509
	Tmax‡ (hr)	26	1.01	(0.56, 2.00)	23	1.51	(1.00, 2.01)			
	Apparent terminal t½§ (hr)	26	19.06	20.17	22	21.49	23.31			
Levonorgestrel	AUC0-∞† (ng•hr/mL)	26	40.09	(35.02, 45.90)	22	47.89	(41.77, 54.91)	1.19	(1.13, 1.26)	10.322
	Cmax† (ng/mL)	26	2.95	(2.58, 3.37)	23	3.22	(2.82, 3.68)	1.09	(1.03, 1.17)	12.726
	Tmax‡ (hr)	26	1.04	(1.00, 3.00)	23	1.50	(0.50, 4.00)			
	Apparent terminal t½§ (hr)	26	39.47	30.62	22	38.28	29.78			

Nordette®-28 Alone: Single oral dose of 0.03 mg EE/0.15 mg LNG (1 Nordette®-28 tablet) on Day 1 of Period 1 (Reference).
Nordette®-28 With MK-8031: Multiple oral doses of 60 mg of MK-8031 (6 x 10 mg tablets) qd for 17 consecutive days, starting on Day 1 of Period 2 and a single oral dose of 0.03 mg EE/0.15 mg LNG (1 Nordette®-28 tablet) on Day 14 (Test).
†Back-transformed least-squares mean and confidence interval from mixed-effects model were performed on natural log-transformed values.
‖Pseudo Within-Subject %CV = 100*Sqrt[(σ_A^2 + σ_B^2 - 2*σ_{AB})/2],where σ_A^2 and σ_B^2 are the estimated variances on the log scale for the 2 treatment groups, and σ_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.
‡Median (min, max) reported for Tmax.
§Geometric mean, percent CV reported for apparent terminal t½.
GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval
¶Subjects AN 0005, 0014, and 0024 had missing values due to early discontinuation from study.
¶Due to several missed pharmacokinetic blood draws (8-, 12-, 24-, 48-, and 72-hours postdose Day 14 in Period 2), AUC0-∞ and apparent terminal t½ were set to missing for Subject AN 0013.

安全性の結果：

本試験で健康成人女性にアトゲパントの反復経口投与及び Nordette®-28 の単回経口投与を併用した場合，おおむね良好な忍容性が示された。試験期間中，死亡，重篤な有害事象，臨床検査に関連する有害事象又は妊娠は報告されなかった。治験責任医師は，中等度の有害事象である肺炎及び靭帯捻挫のため第 2 期の Day 9 に被験者 AN 0024 を中止したが，これらの有害事象は治験薬と関連なしと判断された。被験者 18 例に 60 件（投与前 3 件を含む）の有害事象が認められた。そのうち 18 件は治験薬と関連ありと判断された（14 件はアトゲパントと関連あり，4 件は Nordette®-28 と関連あり）。すべての有害事象は軽度から中等度であり，試験終了時までに回復した。本試験で認められた発現割合が高かった治験薬に関連する有害事象は，頭痛，傾眠，下痢及び便秘であった。臨床検査，バイタルサイン又は心電図の安全性パラメータに治験薬投与と関連ある一貫した変化は認められず，自殺念慮又は自殺行動を報告した被験者はいなかった。

結論：

1. アトゲパント反復投与により，Nordette®-28 単回併用投与時の血漿中 EE の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は実質的に変化しなかった。
2. アトゲパントの反復投与により，Nordette®-28 の単回併用投与後の血漿中 LNG の $AUC_{0\text{-}inf}$ は，Nordette®-28 単独単回投与後と比較して約 19%増加したが，C_{max} は実質的に変化しなかった。
3. 健康成人女性被験者にアトゲパントの反復経口投与と Nordette®-28 の単回経口投与を併用したところ，おおむね良好な忍容性が示された。

CGP-PK-02 試験［参考資料］

治験の標題： A Single-center, Non-randomized, Open-label, Single-sequence, Drug-drug Interaction Study Between AGN-241689 and Itraconazole in Healthy Subjects	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted], MD	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験完了日（最後の被検者の最終来院日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 主要目的 AGN-241689（以下「アトゲパント」）単回投与時の薬物動態（以下「PK」）に及ぼすイトラコナゾール反復投与の影響の評価 副次目的： ● アトゲパントとイトラコナゾールを単独投与又は併用投与したときの安全性及び忍容性の評価 ● 乾燥血液検体（以下「DBS」，指穿刺）中と血漿中のアトゲパント濃度の相関の確立	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：40 例 登録：40 例 安全性及び PK 評価：全被験者	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 45 歳以下の健康な男女	
治験方法： 本試験は，健康な男女被験者を対象とした単一施設，単一シークエンス，非盲検，2 期 PK 相互作用試験であった。被験者を単一の固定投与シークエンスに割り付け，投与 A の後に投与 B を実施し，投与 A と投与 B の間に 7 日間の休薬期間を設けた。 ● 投与 A：Day 1 にアトゲパント 60 mg を空腹時単回経口投与 ● 投与 B: - Day 8–14：イトラコナゾール 200 mg を食後に 1 日 1 回投与 - Day 15：イトラコナゾール 200 mg をアトゲパント 60 mg と空腹時に併用投与 - Day 16–17：イトラコナゾール 200 mg を食後に 1 日 1 回投与 アトゲパントの PK 用静脈血検体を，Day 1 及び Day 15 の 0 時間（投与前），並びに投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36，48 及び 72 時間に採取した。イトラコナゾールの PK 用静脈血検体を Day 8，13，14 及び 15 の投与前に採取した。 アトゲパントの PK 用 DBS は，静脈血 PK 検体と並行して Day 1 の投与後 2，4，8，12 及び 24 時間に指穿刺により採取した。 有害事象，臨床検査パラメータ，バイタルサイン，心電図（以下「ECG」）及び身体検査を計画どおりに評価し	

た。
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： アトゲパント 60 mg 錠剤，経口投与，ロット番号 [redacted] イトラコナゾール 200 mg 錠剤，経口投与，ロット番号 160262A
治療期間： スクリーニング期間を除く計 48 日間（Day -1 から Day 47），8 泊滞在，投与期間：11 日間
評価基準： 主要評価項目 血漿中アトゲパント濃度から得られた PK パラメータ 副次評価項目 ● 有害事象，臨床検査パラメータ，バイタルサイン，ECG 及び身体検査 ● 指穿刺により採取した DBS 中と血漿中のアトゲパント濃度の相関
統計手法： 解析集団： 治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。投与 A 及び B の後に評価可能なアトゲパント PK パラメータが得られたすべての被験者を PK 解析対象集団に含めた。 薬物動態： PK 解析対象集団の被験者の血漿中アトゲパント濃度を投与群（投与 A 及び B）別に要約した。投与 A について，PK 解析対象集団の被験者の DBS 中アトゲパント濃度を要約した。投与 B について，イトラコナゾールの血漿中トラフ濃度を投与日別に要約した。アトゲパントの PK パラメータは，PK 解析対象集団について記述統計量を用いて投与群（投与 A 及び B）別に要約した。アトゲパントの最高血漿中薬物濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の対数変換値を Phoenix WinNonlin（6.2 版）ソフトウェアを用いて，投与を固定効果，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルにより解析した。投与間（投与 B［試験群］対投与 A［対照群］）のアトゲパントの C_{max} 及び AUC の幾何平均比の両側 90%信頼区間（以下「CI」）を算出した。C_{max}，0 時間から t 時間までの AUC（AUC_{0-t}）及び 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{0-inf}）に対する 90% CI が 80%–125%の範囲内であった場合，アトゲパント単回投与の PK に及ぼすイトラコナゾールの影響はないと結論付けることとした。 安全性： 有害事象が報告された被験者数及び割合を投与ごと（投与 A［アトゲパント単独］，投与 B1［イトラコナゾール単独］及び投与 B2［イトラコナゾールとアトゲパント併用］）に表にまとめた。各臨床検査パラメータについて，ベースライン時並びに Day 14 及び治験終了（以下「EOS」）時のベースラインからの変化量の記述統計量を示した。バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，脈拍数，体重，呼吸数，体温）及び ECG パラメータ（心拍数，PR 間隔，QRS 時間，QT 間隔，QTc 間隔）について，ベースライン時，EOS 時，及びベースラインから EOS 時までの変化量の記述統計量を全体として示した。バイタルサイン及び ECG パラメータについて，ベースライン時及びベースラインから PK プロファイリング期間中の各中間評価時までの変化量の記述統計量を投与群（投与 A 及び B）別に示した。
要約 / 結論 被験者の内訳及び人口統計学的特性： 本試験には被験者計 40 例が登録され，全例が試験を完了し，早期中止例はなかった。平均年齢は 34.8 歳であり，19 歳から 45 歳の範囲であった。18 例（45%）が男性，22 例（55%）が女性であった。33 例（82.5%）が白人，7 例（17.5%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。37 例（92.5%）がヒスパニック系又はラテン系であり，3 例（7.5%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。体格指数の平均値（標準偏差）は 27.41（2.47） kg/m^2 であった。 薬物動態の結果： 40 例の被験者が予定されたすべての投与を完了し，PK 解析対象集団に含まれた。単独投与又はイトラコナゾー

ルと併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータを以下に要約する。アトゲパントの C_{max} 及び AUC の幾何平均比の 90% CI より，2 つの投与法は生物学的に同等ではなく，臨床的に意義のある薬物相互作用が示された。アトゲパントの C_{max} 及び AUC は，イトラコナゾール存在下でそれぞれ 2.15 倍及び 5.5 倍となった。したがって，イトラコナゾール又は他の強力なチトクロム P450（以下「CYP」）3A4 阻害剤による CYP3A4 阻害は，臨床的に意義のあるアトゲパントの曝露量増加をもたらすと考えられる。

健康被験者に投与 A（アトゲパント 60 mg 単回投与）及び投与 B（アトゲパント 60 mg 単回投与 + イトラコナゾール）を行った後のアトゲパントの PK パラメータ

PK Parameter	Atogepant Alone (Treatment A; N = 40)	Atogepant + Itraconazole (Treatment B; N = 40)	GM Ratio (%) Treatment B/ Treatment A	90% CI
C_{max} (ng/mL)	740 (231)	1580 (469)	215.11	195.25, 236.99
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	3440 (1030)	18500 (4860)	543.26	501.54, 588.45
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	3470 (1040)	18900 (4990)	550.78	508.64, 596.42
T_{max} (h)	2.0 (1.0 – 3.0)*	3.0 (1.5 – 4.0)*	1.0**	

Treatment A: single dose 60 mg atogepant alone under fasted conditions on Day 1; Treatment B: 200 mg itraconazole once daily under fed conditions on Days 8 to 14, single dose 60 mg atogepant with 200 mg itraconazole under fasted conditions on Day 15, 200 mg itraconazole once daily under fed conditions on Days 16 to 17.
AUC_{0-t} = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to time t; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma drug concentration; GM = geometric mean; T_{max} = time to reach maximum plasma drug concentration
* Median (Min - Max)
** Difference of medians

アトゲパントの血漿中濃度と DBS 中濃度との間には非常に高い相関関係が認められた（$R^2 = 0.9701$）。

安全性の結果：
健康被験者にアトゲパント 60 mg を単回で又はイトラコナゾール 200 mg / 日を単独投与又は併用投与したときの忍容性は良好であった。試験中，死亡例はなく，重篤な有害事象は認められず，有害事象による中止例は認められなかった。アトゲパント単独投与後に軽度の浮動性めまいが 2 例に発現した。イトラコナゾールを単独投与後に，軽度の頭痛が 2 例，軽度の便秘が 1 例に認められた。有害事象はすべて治験薬と関連ありと判定され，1 日以内に回復した。臨床検査パラメータ，バイタルサイン及び ECG の記述統計量からは，臨床的に懸念される所見は認められなかった。試験中，ベースライン後の臨床検査，バイタルサイン及び ECG に臨床的に有意義となり得る所見は認められなかった。

結論：
定常状態のイトラコナゾールはアトゲパントの PK に臨床的に意義のある影響を及ぼした。これらの結果から，イトラコナゾール又は他の強力な CYP3A4 阻害剤による CYP3A4 阻害は，臨床的に意義のあるアトゲパントの曝露量の増加をもたらすことが示唆される。強力な CYP3A4 阻害薬と併用投与する場合は，アトゲパントの減量が必要となることがある。健康被験者における各投与レジメンの忍容性は良好であった。

CGP-PK-06 試験［参考資料］

治験の標題： A Single-Center, Open-Label, Randomized, 5-Way Crossover, Pharmacokinetic Interaction Study of Atogepant with Acetaminophen or Naproxen in Healthy Participants	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted], DO	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 治験開始日（最初の被検者の投与日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験完了日（最後の被検者の最終来院日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 主要目的 健康成人被験者を対象とした（1）アトゲパントとアセトアミノフェン及び（2）アトゲパントとナプロキセンの薬物動態学（以下「PK」）的相互作用の評価 副次目的 ● アトゲパントをアセトアミノフェン又はナプロキセンと併用投与並びに各薬剤を単独投与したときのアトゲパント，アセトアミノフェン及びナプロキセンの副次的 PK パラメータの評価 ● 健康成人被験者にアトゲパント，アセトアミノフェン及びナプロキセンをそれぞれ単独投与又はアトゲパントをアセトアミノフェン若しくはナプロキセンと併用投与したときの安全性及び忍容性プロファイルの評価	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：40 例 登録：40 例（4 例 / intervention シークエンス） 完了：35 例 安全性評価：40 例 PK 評価：各 PK 解析対象集団：36–38 例	
診断と主要な組入れ基準： スクリーニング時に体格指数が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下，座位脈拍数が 45 bpm 以上 100 bpm 以下の 18 歳以上 45 歳以下の健康な非喫煙男女を組入可とした。スクリーニング時に座位収縮期血圧が 140 mmHg 以上若しくは 90 mmHg 以下，座位拡張期血圧が 90 mmHg 以上若しくは 50 mmHg 以下であった者，治験責任医師又は指名者により臨床的に意義がある可能性のある心電図（以下「ECG」）異常と判定された者，又は QT 延長（Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔［QTcF］が男性患者では 450 msec 以上，女性患者では 470 msec 以上）が認められた者は除外することとした。	
治験方法： 本試験は，健康成人男女被験者を対象とした単一施設，非盲検，無作為化，5 期クロスオーバー相互作用試験であった。5 種類の intervention は以下のとおりであった。 • Intervention A：アトゲパント 60 mg 単回投与 • Intervention B：アセトアミノフェン 1000 mg 単回投与 • Intervention C：アトゲパント 60 mg とアセトアミノフェン 1000 mg の併用投与 • Intervention D：ナプロキセン 500 mg 単回投与	

- Intervention E：アトゲパント 60 mg とナプロキセン 500 mg の併用投与

被験者を 5 × 5 Williams 方格デザインに従って 10 の intervention シークエンスのいずれか 1 つに無作為に割り付け，絶食下で Intervention A，B，C，D 及び E を受けた。intervention の間には 7 日間の休薬期間を設けた。

被験者は各 intervention 期間の開始時に入院し，非喫煙環境に置かれた。被験者は治験薬投与後 48 時間まで実施医療機関に入院し，一人あたり計 14 泊（アセトアミノフェンを単独投与した期間は 2 泊，その他の期間は 3 泊）であった。被験者は，アセトアミノフェンを単独投与時のみ 24 時間の PK 評価用採血後に退院し，その他の投与では投与後 48 時間の PK 評価用採血後に退院した。

試験参加期間は，スクリーニング期間の 21 日間を除く最長 60 日間（Day –1 から Day 59 の追跡調査来院まで）とした。追跡調査期間は Day 29 の治験薬最終投与後 30 日間とした。

薬物濃度：アトゲパント，アセトアミノフェン及びナプロキセンの血漿中濃度を測定するため，Day 1，8，15，22 及び 29 に以下のとおり血液検体を採取した。

- アトゲパント単独，アトゲパントとアセトアミノフェン併用及びアトゲパントとナプロキセン併用の投与日の 0 時間（投与前）並びに投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36，48 及び 72 時間に血漿中アトゲパント濃度の PK 評価用血液検体を採取した。
- アセトアミノフェン単独及びアセトアミノフェンとアトゲパント併用の投与日の 0 時間（投与前）並びに投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16 及び 24 時間に血漿中アセトアミノフェン濃度の PK 評価用血液検体を採取した。
- ナプロキセン単独及びナプロキセンとアトゲパント併用の投与日の 0 時間（投与前）並びに投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36，48 及び 72 時間に血漿中ナプロキセン濃度の PK 評価用血液検体を採取した。

血漿検体中の薬物濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィー / タンデム質量分析法を用いて分析した。血漿中アトゲパント濃度の定量下限（以下「LOQ」）は 1.0 ng/mL であった。血漿中アセトアミノフェン濃度の LOQ は 0.1 µg/mL であった。血漿中ナプロキセン濃度の LOQ は 0.5 µg/mL であった。

被験者は各来院時に医師又は適切な訓練を受けた医療従事者の診察を受け，評価が記録された。安全性の評価項目は，有害事象，身体検査，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温，身長，体重）及び ECG とした。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

アトゲパント 60 mg 錠剤，60 mg 経口投与，Lot # [redacted]

アセトアミノフェン 2 × 500 mg caplet（市販品），1000 mg 経口投与，Lot # MLA075

ナプロキセンナトリウム錠剤 550 mg（ナプロキセン 500 mg 等量，市販品），500 mg 経口投与，Lot # E1268E2

治療期間：

5 種類の intervention（Intervention A，B，C，D 及び E）それぞれで 7 日間の間隔をあけて単回投与。intervention 期間は，最長 32 日間（Day 1 から Day 32［Day 32 は投与終了時来院］）とした。

評価基準：

主要評価項目：

（1）アトゲパントとアセトアミノフェン併用投与時（試験群）対各薬剤単独投与時（対照群）のアトゲパント及びアセトアミノフェン並びに（2）アトゲパントとナプロキセン併用投与時（試験群）対各薬剤単独投与時（対照群）のアトゲパント及びナプロキセンの 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}），0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{0-inf}）及び最高血漿中薬物濃度（C_{max}）

副次評価項目：

- アトゲパントをアセトアミノフェン又はナプロキセンと併用投与したとき並びに各薬剤を単独投与したときのアトゲパント，アセトアミノフェン及びナプロキセンの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），終末相消失半減期（$t_{1/2}$），見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの終末相分布容積（V_z/F）
- アトゲパントとアセトアミノフェン / ナプロキセン併用投与時を各薬剤単独投与時と比較したときのバイタルサイン，臨床検査値及び ECG

- それぞれの組合せの両薬剤を併用又は単独投与したときの有害事象（重症度及び因果関係を含む）及び中止に至った有害事象

統計手法：

解析集団：

- 安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。実際に受けた intervention に基づいて被験者のデータを要約した。
- アトゲパントの PK に及ぼすアセトアミノフェンの影響を評価するためのアトゲパントの PK 解析対象集団には，Intervention A 及び Intervention C 後のアトゲパントの PK パラメータが評価可能であったすべての被験者を含めた。アトゲパントの PK に及ぼすナプロキセンの影響を評価するためのアトゲパントの PK 解析対象集団には，Intervention A 及び Intervention E 後のアトゲパントの PK パラメータが評価可能であったすべての被験者を含めた。
- アセトアミノフェン PK 解析対象集団には，Intervention B 及び Intervention C 後のアセトアミノフェンの PK パラメータが評価可能であったすべての被験者を含めた。
- ナプロキセンの PK 解析対象集団には，Intervention D 及び Intervention E 後のナプロキセンの PK パラメータが評価可能であったすべての被験者を含めた。

薬物動態：

intervention，投与期及びシークエンスを固定効果，シークエンス内の被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて，2 剤併用（アトゲパントとアセトアミノフェン併用又はアトゲパントとナプロキセン併用）投与時対単独投与時のアトゲパント，アセトアミノフェン及びナプロキセンの対数変換した PK パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）を比較した。

アトゲパントとアセトアミノフェンの相互作用を評価するため，試験群（Intervention C：アトゲパントとアセトアミノフェンの併用投与）と対照群（Intervention A［アトゲパントの単独投与］又は Intervention B［アセトアミノフェンの単独投与］）の間の C_{max} 及び AUC の幾何平均比の両側 90%信頼区間（以下「CI」）を算出した。試験群と対照群の T_{max} の中央値の差も算出した。単独投与時（対照群）に対する併用投与時（試験群）の PK パラメータの比の 90%信頼区間が 80%–125%の範囲内であった場合，アセトアミノフェンはアトゲパントの又はアトゲパントはアセトアミノフェンの全身曝露量に有意な影響を及ぼさないと結論付けることとした。アトゲパントとナプロキセンの相互作用を評価するための解析も同様に実施した。

安全性：

安全性の評価項目は，有害事象，身体検査，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温，身長，体重）及び ECG とした。

要約 / 結論

被験者の内訳及び人口統計学的特性

40 例の被験者が intervention のシークエンスに無作為に割り付けられ，35 例が試験を完了した。試験を早期中止した 5 例のうち，3 例は同意を撤回し，2 例は追跡不能であった。安全性解析対象集団の被験者の平均年齢は 30.0 歳であり，年齢の範囲は 18 歳から 45 歳であった。女性被験者の割合は男性被験者の割合と同程度であった（それぞれ 47.5%及び 52.5%）。

薬物動態の結果：

アトゲパントの血漿中薬物動態

アトゲパントをアセトアミノフェンと併用投与したときのアトゲパントの T_{max} の中央値及び見かけの $t_{1/2}$ の平均値は，単独投与時とおおむね同程度であった。更に，アセトアミノフェンと併用投与してもアトゲパントの C_{max} 及び全身曝露量（AUC）は変化しなかった。

健康成人被験者（N=37）にアトゲパント 60 mg を単独（Intervention A）又はアセトアミノフェン 1000 mg と併用（Intervention C）で単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Atogepant Administered Alone	Atogepant in Combination with Acetaminophen
C_{max} (ng/mL)	788.10 ± 327.82	761.56 ± 339.08
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	3628.02 ± 1201.26	4125.64 ± 1428.11
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	3673.44 ± 1208.61	4161.84 ± 1434.23
T_{max} (h)[a]	1.50 (1.00 - 4.00)	2.00 (1.00 – 4.00)
$T_{1/2}$ (h)	14.44 ± 7.91	13.13 ± 7.10
λ_z (1/h)	0.063 ± 0.036	0.070 ± 0.039
V_z/F (L)	369.45 ± 255.68	297.56 ± 196.01
CL/F (L/h)	18.88 ± 9.28	16.33 ± 6.11

Data shown are mean (± standard deviation) unless otherwise specified.

[a] Median (Range)

アトゲパント 60 mg とアセトアミノフェン 1000 mg の併用単回投与（試験群）をアトゲパント 60 mg 単独単回投与（対照群）と比較したところ，アトゲパント単独投与と比べてアセトアミノフェン併用投与によりアトゲパントの C_{max} は変化しなかった。アセトアミノフェンと併用投与したところ，アトゲパントの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} はいずれも 13%増加した。全体として，アセトアミノフェンと併用投与しても，アトゲパントの PK に臨床的に重要な変化は認められなかった。

健康成人被験者（N=37）にアトゲパント 60 mg をアセトアミノフェン 1000 mg と併用単回経口投与（Intervention C，試験群）後の血漿中アトゲパント PK パラメータをアトゲパント 60 mg 単独単回経口投与（Intervention A，対照群）後と比較したときの幾何平均比及び 90% CI（PK 解析対象集団）

	Geometric LSM		Ratio of Geometric Means, % (Lower 90% CI - Upper 90% CI)
PK Parameter	**Test**	**Reference**	**Test/Reference**
C_{max} (ng/mL)	717.173	717.19	100.00 (90.37 - 110.66)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	3794.44	3349.76	113.27 (104.85 - 122.38)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	3828.79	3395.58	112.76 (104.49 - 121.68)

アトゲパントをナプロキセンと併用投与したときのアトゲパントの T_{max} の中央値及び見かけの $t_{1/2}$ の平均値は単独投与時とおおむね同程度であった。更に，ナプロキセンと併用投与しても，アトゲパントの C_{max} 及び全身曝露量（AUC）は変化しなかった。

健康成人被験者（N=38）にアトゲパント 60 mg を単独（Intervention A）又はナプロキセン 500 mg と併用（Intervention E）で単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	**Atogepant Administered Alone**	**Atogepant in Combination with Naproxen**
C_{max} (ng/mL)	788.10 ± 327.82	765.26 ± 257.10
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	3628.02 ± 1201.26	3537.08 ± 1081.78
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	3673.44 ± 1208.61	3577.09 ± 1088.98
T_{max} (h)[a]	1.50 (1.00 - 4.00)	2.00 (1.00 – 3.00)
$T_{1/2}$ (h)	14.44 ± 7.91	13.47 ± 7.69
λ_z (1/h)	0.063 ± 0.036	0.067 ± 0.032
V_z/F (L)	369.45 ± 255.68	359.61 ± 247.99
CL/F (L/h)	18.88 ± 9.28	18.80 ± 7.78

Data shown are mean (± standard deviation) unless otherwise specified.
[a] Median (Range)

アトゲパント 60 mg とナプロキセン 500 mg の併用単回投与（試験群）をアトゲパント 60 mg の単独単回投与（対照群）と比較したところ，アトゲパント単独投与に比べてナプロキセン併用投与によりアトゲパントの C_{max} は変化しなかった。ナプロキセンと併用投与したところ，アトゲパントの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} はいずれも 1%減少した。全体として，ナプロキセンと併用投与しても，アトゲパントの PK に臨床的に重要な変化は認められなかった。

健康成人被験者（N=38）にアトゲパント 60 mg とナプロキセン 500 mg の併用単回経口投与（Intervention E，試験群）後の血漿中アトゲパント PK パラメータをアトゲパント 60 mg 単独単回経口投与（Intervention A，対照群）後と比較したときの幾何平均比及び 90% CI（PK 解析対象集団）

	Geometric LSM		Ratio of Geometric Means, % (Lower 90% CI - Upper 90% CI)
PK Parameter	**Test**	**Reference**	**Test/Reference**
C_{max} (ng/mL)	718.003	717.19	100.11 (90.70 - 110.50)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	3312.38	3349.76	98.88 (91.72 - 106.61)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	3351.17	3395.58	98.69 (91.65 - 106.28)

アセトアミノフェンの血漿中薬物動態

アセトアミノフェンをアトゲパントと併用投与したところ，アセトアミノフェンの T_{max} の中央値及び見かけの $t_{1/2}$ の平均値は変化しなかった。アトゲパントと併用投与したときのアセトアミノフェンの C_{max} 及び全身曝露量（AUC）に臨床的に重要な変化は認められなかった。

健康成人被験者にアセトアミノフェン 1000 mg を単独（Intervention B，N=39）又はアトゲパント 60 mg と併用（Intervention C，N=38）で単回経口投与したときのアセトアミノフェンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	**Acetaminophen Administered Alone**	**Acetaminophen in Combination with Atogepant**
C_{max} (µg/mL)	15.824 ± 5.247	15.044 ± 6.540
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	60.796 ± 18.614	59.315 ± 18.420
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	62.301 ± 19.012	60.967 ± 18.862
T_{max} (h)[a]	1.00 (0.50 - 2.00)	1.00 (0.50 – 4.00)
$T_{1/2}$ (h)	4.67 ± 1.48	5.16 ± 1.68
λ_z (1/h)	0.164 ± 0.050	0.148 ± 0.047
V_z/F (L)	117.16 ± 46.91	132.39 ± 53.52
CL/F (L/h)	17.80 ± 6.29	18.54 ± 8.26

Data shown are mean (± standard deviation) unless otherwise specified.
[a] Median (Range)

アセトアミノフェン 1000 mg をアトゲパント 60 mg と併用投与したところ，アセトアミノフェン 1000 mg を単独投与したときと比べてアセトアミノフェンの C_{max}（11%減少），AUC_{0-t}（6%減少），AUC_{0-inf}（6%減少）に変化はみられなかった。全体として，アトゲパントと併用投与したアセトアミノフェンの PK に臨床的に重要な変化は認められなかった。

健康成人被験者（N=38）にアセトアミノフェン 1000 mg とアトゲパント 60 mg の併用単回経口投与（Intervention C，試験群）後の血漿中アセトアミノフェン PK パラメータをアセトアミノフェン 1000 mg 単独単回経口投与（Intervention B，対照群）後と比較したときの幾何平均比及び 90% CI（PK 解析対象集団）

	Geometric LSM		Ratio of Geometric Means, % (Lower 90% CI - Upper 90% CI)
PK Parameter	**Test**	**Reference**	**Test/Reference**
C_{max} (µg/mL)	13.274	14.963	88.71 (81.03 - 97.12)
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	54.128	57.881	93.52 (88.58 - 98.73)
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	55.6134	59.291	93.80 (88.9 - 98.96)

ナプロキセンの血漿中薬物動態

ナプロキセンをアトゲパントと併用投与したところ，ナプロキセンの T_{max} の中央値及び見かけの $t_{1/2}$ の平均値は変化しなかった。アトゲパントと併用投与したときのナプロキセンの C_{max} 及び全身曝露量（AUC）に臨床的に重要な変化は認められなかった。

健康成人被験者にナプロキセン 500 mg を単独（Intervention D，N=36）又はアトゲパント 60 mg と併用（Intervention E，N=38）で単回経口投与したときのナプロキセンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	**Naproxen Administered Alone**	**Naproxen in Combination with Atogepant**
C_{max} (µg/mL)	79.858 ± 12.274	74.518 ± 14.711
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	1209.985 ± 170.554	1183.008 ± 186.879
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	1292.469 ± 201.563	1268.048 ± 218.166
T_{max} (h)[a]	1.00 (0.50 - 4.00)	1.50 (0.50 – 6.00)
$T_{1/2}$ (h)	18.66 ± 2.99	19.14 ± 2.67
λ_z (1/h)	0.038 ± 0.008	0.037 ± 0.005
V_z/F (L)	10.55 ± 1.77	11.05 ± 1.55
CL/F (L/h)	0.40 ± 0.06	0.41 ± 0.07

Data shown are mean (± standard deviation) unless otherwise specified.
[a] Median (Range)

ナプロキセン 500 mg をアトゲパント 60 mg と併用投与したところ，ナプロキセン 500 mg を単独投与したときと比べて，ナプロキセンの C_{max} は 6%減少し，AUC_{0-t} は 2%減少し，AUC_{0-inf} は 2%減少したが，臨床的に重要な変化は認められなかった。全体として，ナプロキセンをアトゲパントと併用投与しても，ナプロキセンの PK に臨床的に重要な変化は生じなかった。

健康成人被験者（N = 36）にナプロキセン 500 mg とアトゲパント 60 mg の併用単回経口投与（Intervention E，試験群）後の血漿中ナプロキセンの PK パラメータをナプロキセン 500 mg の単独単回経口投与（Intervention D，対照群）後と比較したときの幾何平均比及び 90% CI（PK 解析対象集団）

	Geometric LSM		Ratio of Geometric Means, % (Lower 90% CI - Upper 90% CI)
PK Parameter	**Test**	**Reference**	**Test/Reference**
C_{max} (µg/mL)	73.757	78.668	93.76 (90.19 - 97.46)
AUC_{0-t} (µg•h/mL)	1172.173	1197.125	97.92 (96.01 - 99.86)
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	1253.815	1275.897	98.27 (96.2 - 100.38)

安全性の結果：

有害事象が認められた被験者の割合は，アセトアミノフェン 1000 mg 投与（Intervention B，10.3%），ナプロキセン 500 mg 投与（Intervention D，5.6%）又はアトゲパント 60 mg とナプロキセン 500 mg を併用投与（Intervention E，7.9%）した場合よりも，アトゲパント 60 mg 投与（Intervention A，18.4%）及びアトゲパント 60 mg とアセトアミノフェン 1000 mg を併用投与（Intervention C，21.1%）した場合の方が高かった。Intervention A 及び C での有害事象の高い発現割合は，特定の有害事象の種類やパターンによるものではなく，全体として有害事象の発現割合はおおむね低かった。

各 intervention で 2 例以上に報告された有害事象は，アトゲパント 60 mg 投与（Intervention A）の口腔咽頭痛（2 例）及びアトゲパント 60 mg とアセトアミノフェン 1000 mg の併用投与（Intervention C）の悪心（2 例）であった。

2 例以上に報告された intervention と関連ありの有害事象は，アトゲパント 60 mg とアセトアミノフェン 1000 mg の併用投与（Intervention C）の悪心（2 例）のみであった。

重篤な有害事象，死亡に至った事象及び早期中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査パラメータ，バイタルサイン及び ECG の安全性パラメータに臨床的重要となる変化は認められなかった。潜在的 Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

結論：

- アトゲパントとアセトアミノフェン又はアトゲパントとナプロキセンとの間に PK 的相互作用は認められなかった。
- アトゲパントとアセトアミノフェン及びアトゲパントとナプロキセンの併用投与は安全かつ忍容性が良好であり，各薬剤の単独投与と比較して安全性プロファイルに重要な変化は認められなかった。アトゲパントはアセトアミノフェン又はナプロキセンと安全に併用投与できる。

CGP-PK-12 試験［参考資料］

治験の標題： A Study to Evaluate the Effects of Single and Multiple Dose Rifampin on Single Dose Pharmacokinetics of Atogepant in Healthy Adult Participants	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted], MD	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 治験開始日（最初の被検者のスクリーニング/同意取得日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験完了日（最後の被検者の最終来院日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 主要目的 ● リファンピシンによるチトクロム P450（以下「CYP」）3A4 及び P 糖タンパク（以下「P-gp」）の誘導並びに有機アニオン輸送ポリペプチド（以下「OATP」）の阻害がアトゲパント単回投与時の薬物動態（以下「PK」）に及ぼす影響の評価 副次目的 ● アトゲパントを単独投与及びリファンピシンと併用投与したときの安全性及び忍容性	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：32 例 登録：32 例	
診断と主要な組入れ基準： 主な選択基準 同意説明文書への署名時，年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康な男女 主な除外基準 被験者を重大なリスクにさらす，治験結果に交絡する，又は治験参加に重大な支障を来す可能性がある状態又は状況にあると治験責任医師が判定した被験者	
治験方法： 本試験は，18 歳以上 45 歳以下の健康成人男女被験者 32 例を対象としたアトゲパントとリファンピシンの相互作用を検討する単一施設，第 I 相，非盲検，2 投与法，2 期，単一シークエンス，非無作為化クロスオーバー試験であった。本試験は，スクリーニング時来院，2 つの試験期間，投与終了時来院及び追跡調査時来院で構成された。以下に示すように投与期 1 及び 2 に休薬期間を 2 つ設けて，被験者に計 3 回のアトゲパントを投与した。 スクリーニング（Day -14 から Day -1）：Day 1 前 14 日以内に実施した。 第 1 期（Day -1 から Day 5）：被験者は Day -1，Day 1 及び Day 2 に治験実施医療機関に入院し，Day 3 に退院した。この期間中，被験者は以下の投与を受けた。 投与 A：Day 1 にアトゲパント 60 mg を単回投与。 Day 4 及び Day 5 には処置を実施せず，被験者は来院する必要はなかった。 Day 4 及び Day 5 は，Day 1 の初回単回投与後の最初の 6 日間のアトゲパント休薬期間に含まれた。 第 2 期（Day 6 から Day 14）：被験者は Day 6 及び Day 7 に入院し，Day 8 に退院した。Day 9 及び Day 10 に外	

	来受診した。Day 11 に再来院し，Day 11，Day 12 及び Day 13 に入院し，Day 14 に退院した。この期間中，被験者は以下の投与を受けた。 投与 B1：Day 7 にアトゲパント 60 mg とリファンピシン 600 mg を併用投与した後，Day 8，9，10 及び 11 にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回単独投与した。被験者は Day 9 及び Day 10 に外来でリファンピシンを投与された。 投与 B2：Day 12 にアトゲパント 60 mg とリファンピシン 600 mg を併用投与し，その後 Day 13 にリファンピシン 600 mg を単独投与した。 2 回目のアトゲパント休薬期間は投与 B1 と投与 B2 の間の 5 日間（Day 7 から Day 12）とした。
投与終了時来院：	Day 14，Day 14 以降 7 日以内の外来来院時又は早期中止時に実施した。
追跡調査時来院：	Day 43（± 2 日）又は早期に投与を中止した場合治験薬の最終投与後 30 日（± 2 日）に，外来で実施した。

アトゲパントの投与時刻に対して，以下の時点でアトゲパントの血漿 PK 用血液検体を採取した。

- Day 1 及び Day 12：0 時間（投与前），投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36 及び 48 時間
- Day 7：0 時間（投与前），投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16 及び 24 時間

以下の時点でリファンピシンの血漿中トラフ濃度測定用の血液検体を採取した。

- Day 11 及び Day 12：リファンピシン投与の 0 時間前（投与前）

アトゲパントを単独投与及びリファンピシンと併用投与したときの安全性及び忍容性を有害事象の臨床評価，バイタルサイン，身体検査，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）により試験期間の測定を通してモニタリングした。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

アトゲパント 60 mg 錠剤，60 mg 単回経口投与，Lot [redacted]

Rifadin（リファンピシン）300 mg カプセル，600 mg 1 日 1 回経口投与，Lot 222549P1

治療期間：

最長 46 日間（Day -1 から Day 43［±2 日］の追跡調査時来院まで）（スクリーニングを含めず）

評価基準：

主要評価項目：

アトゲパントの全身曝露量

AUC（血漿中濃度－時間曲線下面積），$AUC_{0\text{-}24}$（0 時間から 24 時間までの AUC），$AUC_{0\text{-}t}$（0 時間から t 時間までの AUC），$AUC_{0\text{-}inf}$（0 時間から無限大時間までの AUC），C_{max}（最高血漿中濃度）

副次的なアトゲパントの PK パラメータ

T_{max}（最高血漿中濃度到達時間），$T_{1/2}$（終末相消失半減期），CL/F（見かけの全身クリアランス），V_z/F（見かけの終末相分布容積）

副次評価項目：

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体検査及び ECG

統計手法：

すべてのデータを一覧にし，必要に応じて記述統計量を用いて表形式で要約した。PK データは適宜図示した。

解析集団：

解析対象集団は以下の 3 つの集団で構成された。

- アトゲパント PK 解析対象集団：投与 A，投与 B1 及び投与 B2 後にアトゲパントの評価可能な PK パラメータが得られたすべての被験者
- リファンピシン PK 解析対象集団：血漿中リファンピシン濃度が測定可能であったすべての被験者
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

被験者数の算出：

アトゲパントの C_{max} 及び AUC の被験者内変動係数を 25%とし，対照群に対する試験群の幾何平均比を約 1 と仮定すると，28 例の被験者数であれば，リファンピシン併用時と非併用時のアトゲパントの PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）の幾何平均比の点推定値の 90%信頼区間（以下「CI」）が 80%–125%の範囲内であることを示す 90%の検出力が得られた。脱落の可能性を考慮して，計 32 例の被験者を登録した。

薬物動態：

定量下限未満の血漿中濃度は，すべての PK 解析で 0 として取り扱った。PK パラメータの算出には実際の採血時間を用いた。PK 解析対象集団の被験者を対象として，各名目時点のアトゲパント及びリファンピシンの血漿中濃度について，記述統計量を投与別に示した。AUC の外挿部分が 20%を超えた場合，$AUC_{0\text{-}inf}$ を被験者別一覧に示したが，記述統計量からは除外した。

投与 A と投与 B1 との間のアトゲパントの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ 並びに投与 A と投与 B2 との間のアトゲパントの C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を含む PK パラメータについて，投与を固定効果，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて比較した。統計解析は C_{max} 及び AUC の対数変換値に基づいて行った。アトゲパント単独投与（対照群，投与 A）時に対するアトゲパントとリファンピシン単回投与の併用投与（試験群，投与 B1）時のアトゲパントの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均比の両側 90% CI を算出した。アトゲパント単独投与（対照群，投与 A）時に対するアトゲパントとリファンピシン反復投与の併用投与（試験群，投与 B2）時のアトゲパントの C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の両側 90% CI を算出した。それぞれの対照群に対する各試験群のアトゲパント PK パラメータの比の 90% CI が 80%–125%の範囲内であった場合，アトゲパントの PK に及ぼすリファンピシンの影響はないと結論付けることとした。

安全性：

安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。正式な統計解析は計画せず，すべての安全性データを一覧にするか，必要に応じて記述統計量を用いて表形式で要約した。

要約 / 結論

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

本試験には計 32 例の被験者を登録し，2 つの投与期間にアトゲパント及びリファンピシンを 3 つの方法で投与した。計 31 例（96.9%）が投与期間を完了した。被験者 1 例にアトゲパント単独投与後（投与 A）に治験実施計画書からの逸脱が認められ，その投与期間及び追跡調査期間を完了しなかった。別の被験者 1 例は投与期間を完了したが，追跡不能のため追跡調査期間を完了しなかった。安全性解析対象集団の被験者の平均年齢は 31.3 歳であった。女性被験者の割合は男性被験者よりも高かった（59.4%対 40.6%）。安全性解析対象集団のうち，白人は 50.0%，黒人又はアフリカ系アメリカ人は 46.9%であり，アジア人は 1 例（3.1%）であった。非ヒスパニック系は 19 例（59.4%），ヒスパニック系は 13 例（40.6%）であった。安全性解析対象集団の体格指数の平均値は 25.67 kg/m^2 であった。

薬物動態の結果：

アトゲパント 60 mg 単回投与とリファンピシン 600 mg 単回投与を併用したところ，アトゲパント 60 mg 単独単回投与と比較して，アトゲパントの全身曝露量に統計学的に有意な増加（$AUC_{0\text{-}24}$ 2.85 倍，C_{max} 2.23 倍）が認められた。リファンピシンは OATP1B1 阻害剤であり，アトゲパントの代謝は OATP1B1 トランスポーターを介したアトゲパントの肝細胞への流入に依存する。OATP1B1 阻害剤と併用投与したときのアトゲパントの C_{max} 及び AUC の増加は臨床的に意味のある可能性がある。

アトゲパント 60 mg 単回投与とリファンピシン 600 mg 反復投与を併用したとき，アトゲパント 60 mg 単独単回投与と比較して，アトゲパントの全身曝露量に統計学的に有意な減少（$AUC_{0\text{-}inf}$ 61%，$AUC_{0\text{-}t}$ 60%，C_{max} 30%）が認められた。リファンピシンは強力な CYP3A4 誘導剤及び P-gp 誘導剤であり，アトゲパントは CYP3A4 によって広範に代謝され，P-gp の基質でもある。CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導剤と併用投与したときのアトゲパントの C_{max} 及び AUC の減少は，臨床的に意味のある可能性がある。

安全性の結果：

- 試験中，アトゲパント単独投与（投与 A），Day 7 のアトゲパントとリファンピシンの併用投与及び Day 8–11 のリファンピシン単独投与（投与 B1），並びに Day 12 のアトゲパントとリファンピシンの併用投与及び Day 13 のリファンピシン単独投与（投与 B2）はおおむね安全であり，忍容性は良好であった。死亡及び他の重篤な有害事象は認められず，投与中止に至った有害事象が認められた被験者はいなかった。
- 試験中に被験者の約 1/3 に有害事象が発現し，最もよくみられた有害事象は悪心及び頭痛（各 2 例［6.3%］）であった。投与 A の後に有害事象が報告された被験者はいなかった。投与 B1 の後に最もよくみられた有害事象は頭痛（2 例［6.5%］）であった。投与 B2 の後に発現した有害事象は，悪心，腹痛，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，関節硬直及び鎮静（各 1 例［3.2%］）であった。
- 試験中，治験薬と関連ありの有害事象は 5/32 例（15.6%）に認められ，その内訳は投与 B1 の後に 4 例（12.9%），投与 B2 の後に 2 例（6.5%）であり，投与 A の後では認められなかった。
- 有害事象はいずれも軽度又は中等度であり，重度の有害事象は認められなかった。
- 臨床検査値，バイタルサイン及び心電図に，ベースラインからの顕著な変化は認められなかった。
- 臨床検査値が Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。クレアチンキナーゼ増加と同時に基準値上限の 3 倍を超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例に認められ，注目すべき有害事象として報告され，治験責任医師は労作に起因すると判定した。

結論：

- アトゲパント 60 mg 単回投与とリファンピシン 600 mg 単回投与を併用したところ，アトゲパント 60 mg 単独単回投与と比較して，アトゲパントの全身曝露量に統計学的に有意な増加（$AUC_{0\text{-}24}$ 2.85 倍，C_{max} 2.23 倍）が認められた。OATP1B1 阻害剤と併用投与したときのアトゲパントの C_{max} 及び AUC の増加は臨床的に意味のある可能性があり，アトゲパントの用量調節が必要となる可能性がある。
- アトゲパント 60 mg 単回投与とリファンピシン 600 mg 反復投与を併用したところ，アトゲパント 60 mg 単独単回投与と比較して，アトゲパントの全身曝露量に統計学的に有意な減少（$AUC_{0\text{-}inf}$ 61%，$AUC_{0\text{-}t}$ 60%，C_{max} 30%）が認められた。CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導剤と併用投与したときのアトゲパントの C_{max} 及び AUC の減少は，臨床的に意味のある可能性があり，アトゲパントの用量調節が必要となる可能性がある。
- アトゲパントの単独単回投与又はアトゲパント単回投与とリファンピシン単回若しくは反復投与との併用はおおむね安全であり，忍容性は良好であった。安全性の懸念は認められなかった。

CGP-PK-13 試験［参考資料］

治験の標題： A Single-Center, Open-Label, Randomized, 3-Way Crossover, Pharmacokinetic Interaction Study Between Atogepant and Sumatriptan in Healthy Participants	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted], MD	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 治験開始日（最初の被検者の投与実施日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験完了日（最後の被検者が完了した日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 主要目的： 健康成人被験者を対象としたアトゲパントとスマトリプタンの薬物動態学的（以下「PK」）相互作用の可能性の評価 副次目的： ● アトゲパントとスマトリプタンの併用投与時及び単独投与時の PK パラメータの評価 ● 健康成人被験者にアトゲパントとスマトリプタンを併用投与又は単独投与したときの安全性及び忍容性プロファイルの評価 探索目的： ● アトゲパントとスマトリプタンを併用投与及び単独投与したときの血漿中カルシトニン遺伝子関連ペプチド（以下「CGRP」）濃度の評価	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：30 例 登録：30 例（5 例 / 投与シークエンス）	
診断と主要な組入れ基準： 主な選択基準 被験者の選択基準は，同意説明文書への署名時，年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康かつ非喫煙の男女で，スクリーニング時の体格指数が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下，座位脈拍数が 45 bpm 以上 100 bpm 以下であることとした。 主な除外基準 スクリーニング時の座位収縮期血圧が 140 mmHg 以上若しくは 90 mmHg 以下又は座位拡張期血圧が 90 mmHg 以上若しくは 50 mmHg 以下の被験者は除外することとした。また，スクリーニング時に治験責任医師又は指名された者が臨床的に意義がある可能性のあると判定した心電図異常又は QT 延長（QTcF が男性被験者では 450 msec 以上，女性被験者では 470 msec 以上）が認められた被験者も除外することとした。更に，被験者を重大なリスクにさらす，治験結果に交絡する，又は治験参加に重大な支障を来す可能性がある状態又は状況にあると治験責任医師が判断した被験者は除外することとした。	
治験方法： 本試験は，18 歳以上 45 歳以下の健康成人男女被験者 30 例を対象として，アトゲパントとスマトリプタンとの薬物相互作用を検討する，単一施設，第 I 相，非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー試験であった。治験依頼	

者の裁量で被験者を補充できることとした。本治験はスクリーニング時来院（Day –21 から Day –1），3 試験期間（Day –1 から Day 17），投与終了時来院（Day 17 又はその 7 日以内）及び追跡調査来院（Day 45 ± 2 日）で構成された。3 つの試験期間のそれぞれで，被験者は 3 日連続で入院し，治験薬を投与し PK / バイオマーカー評価用検体を採取した。

試験中，以下の治験薬を投与した。

- Intervention A：アトゲパント 60 mg 単独単回投与
- Intervention B：スマトリプタン 100 mg 単独単回投与
- Intervention C：アトゲパント 60 mg 単回投与とスマトリプタン 100 mg 単回投与の併用

被験者を 6 つの投与シークエンスのいずれか 1 つに無作為に割り付け，以下に示すように空腹時に治験薬を投与した。

Dosing Sequence	Study Interventions A, B, and C by Study Period[a]		
	Period 1	Period 2	Period 3
I	A	B	C
II	A	C	B
III	B	A	C
IV	B	C	A
V	C	A	B
VI	C	B	A

[a] Study interventions (all interventions administered under fasting conditions):
A = A single dose of 60 mg atogepant administered alone
B = A single dose of 100 mg sumatriptan administered alone
C = Co-administration of a single dose of 60 mg atogepant with a single dose of 100 mg sumatriptan

第 1 期，第 2 期及び第 3 期の Day 1，Day 8 及び Day 15 の 0 時間（投与前），並びに投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36 及び 48 時間に，アトゲパント及び / 又はスマトリプタンの血漿中濃度測定用の血液検体を採取した。

各血漿試料を 3 分割した（アトゲパント分析用の PK 検体約 0.8 mL，スマトリプタン分析用の PK 検体 0.8 mL 及び CGRP 分析用の残りの血漿検体）。

血漿中 CGRP 濃度は，第 1 期，第 2 期及び第 3 期の Day 1，Day 8 及び Day 15 の 0 時間（投与前），並びに投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36 及び 48 時間に評価した。上述したように，PK 用検体の残余検体を本評価に使用した。適格な酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて血漿中 CGRP 濃度を測定した。

試験を通して，有害事象の臨床的評価，並びにバイタルサイン，身体検査，12 誘導心電図及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）の測定により，アトゲパントの単独投与時及びスマトリプタンとの併用投与時の安全性及び忍容性をモニタリングした。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

アトゲパント 60 mg 錠剤，60 mg 単回経口投与，Lot [redacted]

スマトリプタン 100 mg 錠剤，100 mg 単回経口投与，Lot 482150

治療期間：

最長 46 日間（±2 日間）（スクリーニング来院を含めず）

評価基準：

主要評価項目：

単独投与時（対照群）に対するアトゲパントとスマトリプタン併用投与時（試験群）のアトゲパント及びスマトリプタンの 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}），0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{0-inf}）及び最高血漿中薬物濃度（C_{max}）の幾何平均比及びその 90%信頼区間（以下「CI」）

副次評価項目：

- 単独投与時に対する併用投与時のアトゲパント及びスマトリプタンの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），終末相消失半減期（$t_{1/2}$），見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの終末相分布容積（V_z/F）
- アトゲパントとスマトリプタンを併用投与又は各薬剤を単独投与したときの有害事象の発現率並びにバイタルサイン，臨床検査値及び心電図のベースラインからの変化量

探索評価項目：

- アトゲパント単独投与後，スマトリプタン単独投与後及びアトゲパントとスマトリプタンの併用投与後の血漿中 CGRP 濃度のベースラインからの変化量

統計手法：

すべてのデータを一覧にし，必要に応じて記述統計量を用いて表形式で要約した。PK データは適宜図示した。

解析集団：

解析集団は，以下に定義する 4 つの被験者集団で構成された。

- 安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む。実際に受けた intervention に基づいて被験者のデータを要約した。
- アトゲパント PK 解析対象集団には，Intervention A 及び C のいずれかの後に，アトゲパントの PK パラメータが評価可能であったすべての被験者が含まれる。
- スマトリプタン PK 解析対象集団には，Intervention B 及び C のいずれかの後にスマトリプタンの PK パラメータが評価可能であったすべての被験者が含まれる。
- バイオマーカー解析対象集団には，安全性解析対象集団のうち，投与前及び 1 回以上の投与後の評価を受けたすべての被験者が含まれる。

被験者数の算出：

アトゲパントの C_{max} 及び AUC の被験者内変動係数を 25%とし，対照群に対する試験群の幾何平均比を約 1 と仮定すると，本治験を完了する被験者が 28 例であれば，スマトリプタン非併用時に対する併用時のアトゲパントの PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）の幾何平均比の 90% CI が 80%–125%の範囲内であることを 90%以上の検出力で示すことができる。経口投与後のスマトリプタンの C_{max} 及び AUC の被験者内変動係数は，それぞれ 19%–23%及び 10%–17%とアトゲパントよりも低かった（Cosson 及び Fuseau 1999）。したがって，28 例の被験者数は，スマトリプタンの PK パラメータの比較で 90%以上の検出力を確保するのに十分であると考えられた。したがって，intervention のシークエンス間のバランスを確保するために 30 例を登録した。

薬物動態：

アトゲパント及びスマトリプタンの PK パラメータ並びに血漿中濃度データは，記述統計量（算術平均値，標準偏差，相対標準偏差，最大値，中央値，最小値）を用いて示した。アトゲパント及びスマトリプタンの PK パラメータ（AUC_{0-t}，AUC_{0-inf}，C_{max}，T_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F）をモデルに依存しない方法で算出した。PK パラメータは有効数字 3 桁以上とした。

アトゲパント及びスマトリプタンの PK パラメータ（C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は，intervention，投与期及びシークエンスを固定効果，シークエンス内の被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて比較した。統計解析は C_{max} 及び AUC の対数変換値に基づいて行った。アトゲパント単独投与後（対照群）に対するスマトリプタンとアトゲパント併用投与後（試験群）のアトゲパントの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均比の両側 90% CI を算出した。同様に，スマトリプタン単独投与後（対照群）に対するアトゲパントとスマトリプタン併用投与後（試験群）のスマトリプタンの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均比の両側 90% CI を算出した。

単独投与時（対照群）に対する併用投与時（試験群）の PK パラメータの幾何平均比の 90% CI が 80%–125%の範囲内にあれば，スマトリプタンはアトゲパントの PK に影響しないか又はアトゲパントはスマトリプタンの

PK に影響しないと結論付けることとした。更に，試験群と対照群の T_{max} の中央値の差を示した。

血漿中 CGRP 濃度：

血漿中 CGRP 濃度のベースラインからの変化率を Excel 2016 を用いて算出し，intervention 及び名目時点別に示した。バイオマーカー・データの正式な統計解析は実施しなかった。バイオマーカー解析対象集団の被験者に関して intervention 別に，各名目時点の血漿中 CGRP 濃度及び投与後のベースラインからの変化量について被験者別に示すとともに及び記述統計量を示した。

安全性：

安全性解析対象集団には，intervention を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。正式な統計解析は計画せず，すべての安全性データを一覧にするか，必要に応じて記述統計量を用いて表形式で要約した。

要約 / 結論

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

計 30 例の被験者が本試験に登録され，無作為化された。27 例が 3 つの intervention 時期にアトゲパント及び / 又はスマトリプタンの単回投与を 3 回受け，治験を完了した。中止例は 3 例であり，いずれも第 1 期の後に薬物スクリーニング陽性のため治験責任医師の判断により治験を中止した（アトゲパント単回投与［Intervention A］が 1 例，スマトリプタン単回投与［Intervention B］が 2 例）。30 例全例を安全性解析対象集団に含めた。計 27 例がアトゲパントの PK 解析対象集団に含まれ，27 例がスマトリプタンの PK 解析対象集団に含まれた。バイオマーカー解析対象集団の内訳は，アトゲパント 60 mg 単独投与群が 28 例，スマトリプタン 100 mg 単独投与群が 29 例，スマトリプタン 100 mg とアトゲパント 60 mg 併用投与群が 27 例であった。

安全性解析対象集団の被験者の平均年齢は 32.9 歳（範囲 19–44 歳）であった。男性の割合は女性よりも高かった（それぞれ 56.7%対 43.3%）。安全性解析対象集団のうち，白人は 70.0%，黒人又はアフリカ系アメリカ人は 30.0%であった。ヒスパニック系は 25 例（83.3%），非ヒスパニック系は 5 例（16.7%）であった。安全性解析対象集団の体格指数の平均値は 24.7 kg/m^2 であった。

薬物動態及びバイオマーカーの結果：

アトゲパントの血漿中薬物動態

血漿中アトゲパントの PK データから，アトゲパントをスマトリプタンと併用投与したとき，アトゲパントの T_{max} の中央値は単独投与時に比べて 1.5 時間遅延したが，アトゲパントの見かけの終末相 $t_{1/2}$ の平均値はおおむね同程度であることが示された。アトゲパント 60 mg 単回投与とスマトリプタン 100 mg 単回投与の併用（試験群）とアトゲパント 60 mg 単回投与（対照群）を比較したとき，アトゲパントの C_{max} はアトゲパント単独投与時に比べてスマトリプタン併用時に 22%低下した。スマトリプタンとの併用によりアトゲパントの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はいずれも 5%低下した。

スマトリプタンの血漿中薬物動態

血漿中スマトリプタンの薬物動態データから，アトゲパントと併用投与したときのスマトリプタンの T_{max} の中央値及び見かけの終末相 $t_{1/2}$ の平均値は単独投与時と同程度であることが示された。更に，アトゲパント併用時のスマトリプタンの C_{max} 及び AUC は単独投与時と類似していた。スマトリプタン 100 mg とアトゲパント 60 mg を併用投与したときのスマトリプタンの C_{max} は，100 mg を単独投与時と比べて 5%低下したが，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 2%増加した。全体として，アトゲパントと併用投与してもスマトリプタンの PK は変化しなかった。

血漿中 CGRP 濃度の探索的解析

平均値に基づくと，併用投与時の CGRP 濃度は，各被験薬の単独投与時と比較して，特に投与後 8 時間以内でわずかに高くなる傾向が認められた。本試験では CGRP 濃度は大きなばらつきがあり，症例数が少なかったため，血漿中 CGRP 濃度に対する併用投与の相加又は相乗作用の可能性は明らかにできなかった。

安全性の結果：

- 試験中のアトゲパント及びスマトリプタンの忍容性は，単独投与及び併用投与のいずれにおいても全体的に良好であった。

- 死亡，重篤な有害事象及び有害事象による中止は認められなかった。
- 有害事象の発現率は低かった（13.3%［4 / 30 例］）。Intervention C（アトゲパントとスマトリプタンの併用）の投与後，悪心及び頭痛が各 2 例に発現し，Intervention B（スマトリプタン単独）の投与後，傾眠が他の各 2 例に発現した。Intervention A（アトゲパント単独）の投与後に有害事象を発現した被験者はいなかった。
- 臨床検査パラメータ，バイタルサイン又は心電図に問題となる変化は認められなかった。潜在的 Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

結論：

- スマトリプタンとアトゲパントを併用投与したとき，アトゲパント又はスマトリプタンの薬物動態に臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 平均値に基づくと，併用投与時の CGRP 濃度は，各単独投与時と比較して特に投与後 8 時間以内にわずかに高くなる傾向が認められた。CGRP 濃度は大きなばらつきがあり，血漿中 CGRP 濃度に対する併用投与の相加又は相乗作用の可能性は明らかにできなかった。
- アトゲパントをスマトリプタンと併用投与したときの忍容性は良好で，安全性の懸念は認められなかった。

3101-102-002［参考資料］

治験の標題： A Study to Evaluate the Effect of Multiple Dose Esomeprazole Magnesium (Nexium 24HR Capsules) on Single Dose Pharmacokinetics of Atogepant in Healthy Adult Participants	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted]，MD	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 最初の被験者の登録日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ： I

目的：

主要目的：

健康成人被験者を対象に，アトゲパントを単独単回投与したとき及びエソメプラゾールと併用投与したときのアトゲパントの全身曝露量を比較する。

副次目的：

- 健康成人被験者を対象に，アトゲパントを単独単回投与したとき及びエソメプラゾールと併用投与したときのアトゲパントの副次的薬物動態（以下「PK」）パラメータを評価する。
- 健康被験者を対象に，アトゲパントを単独投与及びエソメプラゾールと併用投与したときの安全性を評価する。

被験者数（計画時と解析時）：

計画時：32 例，登録：32 例，完了：29 例，PK 評価：29 例，安全性評価：32 例

診断と主要な組入れ基準：

18 歳以上 45 歳以下の健康成人男女被験者

治験方法：

本試験は，単一施設，非盲検，2-intervention，2 期，単一シークエンス，非ランダム化，クロスオーバー相互作用試験であった。

Intervention:

- Intervention A：Day 1 にアトゲパント 60 mg を単独単回投与した。
- Intervention B：Day 7–Day 11 にエソメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回反復投与し，Day 12 にアトゲパント 60 mg とエソメプラゾール 40 mg を併用投与し，Day 13 にエソメプラゾール 40 mg を単独投与した。
- アトゲパントの休薬期間は Day 1 と Day 12 の間の 11 日間であった。

薬物濃度測定：

PK 評価用検体として以下に示す時点で採血を行い，アトゲパント及びエソメプラゾールの血漿中濃度を測定した。

アトゲパント

- Day 1 及び Day 12：0 時間（投与前），投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36 及び 48 時間

エソメプラゾール

- Day 11，Day 12 及び Day 13 でのトラフ濃度：0 時間（投与前：エソメプラゾール投与前 30 分以内）

安全性評価：
有害事象の記録，臨床検査値，バイタルサインパラメータ，心電図（以下「ECG」）及び身体所見

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：
アトゲパント 60 mg 錠，60 mg（Day 1 及び Day 12 に 60 mg 錠× 1 を単回投与），経口投与，ロット [redacted]，使用期限 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
Nexium 24HR（エソメプラゾールマグネシウム）徐放性カプセル 40 mg，40 mg（Day 7–Day 13 に 40 mg カプセル× 1 を 1 日 1 回投与），経口投与，ロット KB0345，使用期限 2020 年 4 月

治療期間：
各被験者の試験参加期間は，スクリーニング，投与終了時来院及び追跡調査来院を除き，15 日間（Day -1–Day 14）であった。

評価基準：
主要評価項目：
アトゲパントの 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（$AUC_{0\text{-}t}$），0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}inf}$），最高血漿中濃度（C_{max}）
副次評価項目：
- アトゲパントの C_{max} 到達時間（T_{max}），終末相消失速度定数（λ_Z），終末相消失半減期（$T_{1/2}$），見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの終末相分布容積（Vz/F）
- 有害事象，身体所見，臨床検査値，バイタルサイン及び ECG

統計手法：
解析対象集団：
安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。アトゲパントの PK 解析対象集団は，Intervention A 及び Intervention B のいずれにおいても評価可能なアトゲパントの PK パラメータが得られたすべての被験者とした。エソメプラゾールの PK 解析対象集団は，測定可能な血漿中エソメプラゾール濃度が得られたすべての被験者とした。
薬物動態：
Phoenix WinNonlin（Version 8.0）を用いたノンコンパートメント解析により血漿中アトゲパント濃度から主要なアトゲパントの PK パラメータを算出した。定量下限未満の血漿中濃度データは 0.00 とした。PK パラメータ値の算出には実際の検体採取時間を用い，血漿中濃度の記述統計量の算出には名目採血時間を用いた。PK 解析対象集団のすべての被験者でのアトゲパント単独投与時及びエソメプラゾールと併用投与時の血漿中濃度の記述統計量は，各名目時点で Intervention 別に算出した。
安全性：
安全性解析は，安全性解析対象集団を対象に統計解析計画書に規定したとおりに実施した。安全性評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，ECG パラメータ及び身体所見であった。

要約 / 結論
被験者の内訳及び人口統計学的特性：
本試験には計 32 例が登録され，29 例が Intervention 及び追跡調査期間を完了した。
大部分の被験者は両 Intervention を完了した。Intervention A では，全 32 例が Day 1 にアトゲパントを投与されたが，1 例が同意を撤回し，その後の Intervention を受けなかった。Intervention B では，Day 11 に 2 例が中止したため（1 例が治験薬実施計画書からの逸脱［尿コチニン検査陽性］，1 例が妊娠［被験者は Day 30 に中絶を選択］のため），29 例が Day 12 で 2 回目のアトゲパントの投与受けた。
薬物動態の結果：
アトゲパントとエソメプラゾールと併用投与したとき，アトゲパント単独投与時と比べ，アトゲパントの T_{max} は遅延し，C_{max} は統計学的に有意に低下した（約 23%）。アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ に対しエソメプラゾールの併用投与による有意な影響は認められなかった。

安全性：

全体として，いずれの Intervention でも忍容性は良好であり，発現した有害事象はおおむね低頻度であった。最も高頻度で認められた有害事象は傾眠（Intervention B，9.7%［3 例］）であり，その他の有害事象はいずれも 1 例のみで認められた。重篤な有害事象は 1 件（人工妊娠中絶）認められた。Intervention B で認められた 2 件の有害事象（中等度の失神寸前の状態，高度の人工妊娠中絶）を除き，有害事象は軽度であった。治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。試験期間中に死亡は認められなかった。臨床検査値，バイタルサイン及び ECG 測定値については，臨床的に意義がある可能性のある（以下「PCS」）基準を事前に規定し，この基準に該当したパラメータは以下のとおりである：血液生化学的検査（総ビリルビン増加，1 例）；血液学的検査（好中球数減少，1 例；白血球数減少，2 例；赤血球数減少，1 例）；尿検査（蛋白尿，5 例）；バイタルサイン（体重増加，1 例；脈拍減少，1 例）。ECG については PCS 基準に該当した被験者は認められなかった。PCS 基準に該当した被験者では，再検査後に大部分の値は改善，又は，正常範囲内に回復し，これらは治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

結論：

アトゲパントとエソメプラゾールを併用投与したとき，アトゲパントの吸収速度は低下した（C_{max} が 23%低下，T_{max} が延長）が，吸収量（AUC）は低下せず，臨床的に重要な相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。アトゲパント 60 mg 単独投与又はエソメプラゾール 40 mg と併用投与したとき，安全であり，忍容性は良好であった。

3101-103-002［参考資料］

治験の標題： A Single-Center, Nonrandomized, Open-Label, Single-Sequence, Drug-Drug Interaction Study Between Atogepant and Quinidine in Healthy Participants	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted]，MD，PhD	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 最初の被験者の登録日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ： I
目的： 主要目的： 健康成人被験者を対象として，キニジンによる P-gp 阻害がアトゲパントの薬物動態（以下「PK」）に及ぼす影響を評価する。 副次目的： ● キニジンと併用投与及び単独投与したときのアトゲパントの副次的 PK パラメータを評価する。 ● 健康成人被験者を対象として，アトゲパントをキニジンと併用投与又は単独投与したときの安全性及び忍容性プロファイルを評価する。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：32 例，登録：33 例，完了：23 例，PK 評価：25 例，安全性評価 33 例	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 45 歳以下の健康成人男女被験者	
治験方法： 本治験は，健康成人被験者を対象とした単施設，単一シークエンス，非盲検，2 期の PK 薬物相互作用（以下「DDI」）試験であった。Day 1 にアトゲパント 60 mg を単独単回投与した（Intervention A）。Day 8 にグルコン酸キニジン 324 mg を 1 日 2 回投与した後，Day 9 及び Day 10 にグルコン酸キニジン 648 mg（324 mg× 2）を 1 日 2 回投与した（Intervention B1）。Day 11 の朝にアトゲパント 60 mg とグルコン酸キニジン 648 mg（324 mg× 2）を併用投与した後，Day 11 の夜にグルコン酸キニジン 648 mg（324 mg× 2）を投与し，Day 12 にグルコン酸キニジン 648 mg（324 mg 錠×2）を 1 日 2 回投与した（Intervention B2）。 血漿中アトゲパント濃度を測定するため，Day 1 及び 11 の 0 時間（投与前），投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36 及び 48 時間に PK 解析用血液検体を採取した。血漿中キニジン濃度を測定するため，Day 8–12 の 0 時間（朝の投与前），朝の投与後 4 時間に PK 用血液検体を採取した。 Altasciences（Laval，Quebec，カナダ）において，バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて血漿試料中のアトゲパント及びキニジン濃度を分析した。定量限界はアトゲパントで 1 ng/mL，キニジンで 10 ng/mL であった。 安全性として，有害事象，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び標準的な臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査及び尿検査）等を評価した。	
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： アトゲパント 60 mg（60 mg 錠× 1）を Day 1 及び Day 11 に単回経口投与（ロット番号：[redacted]）	

Day 8 にグルコン酸キニジン 324 mg（324 mg 錠× 1 錠）を 1 日 2 回経口投与した後，Day 9–12 にグルコン酸キニジン 648 mg（324 mg 錠× 2）を 1 日 2 回経口投与（ロット番号：CS16302）

治療期間：

治験参加期間は，スクリーニング期を除き 42 日（± 2 日）（Day -1 から追跡調査来院［Day 42± 2 日］）であった。

評価基準：

アトゲパントの 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-t}），0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{0-inf}），最高血漿中濃度（C_{max}）に関して，キニジンと併用投与したとき（Test）に対するアトゲパントを単独投与したとき（Reference）の幾何平均値の比と 90%信頼区間（以下「CI」）

キニジンと併用投与したときと単独投与したときのアトゲパントの C_{max} 到達時間（T_{max}），終末相消失半減期（$T_{1/2}$），見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの終末相分布容積（Vz/F）

両薬剤を併用又は単独投与したときのバイタルサイン，臨床検査値及び ECG のベースラインからの変化量

両薬剤を併用又は単独投与したときの有害事象の発現割合（有害事象の重症度及び因果関係，並びに投与中止に至った有害事象を含む）

統計手法：

解析対象集団：

- 安全性解析対象集団には，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。
- アトゲパントの PK 解析対象集団には，Intervention A 及び B2 の両方で評価可能な PK パラメータが得られたすべての被験者を含めた。
- キニジンの PK 解析対象集団には，Intervention B1 及び B2 で血漿中キニジン濃度が評価可能であったすべての被験者を含めた。

薬物動態：

すべての時点の血漿中アトゲパント及びキニジン濃度データを Intervention 別に記述統計量を示した。アトゲパントの PK 解析対象集団を用いてすべてのアトゲパントの PK パラメータの記述統計量を算出した。AUC の外挿部分が 20%を超える場合，被験者別の AUC_{0-inf} 値の一覧には含めるが，記述統計量からは除外した。キニジンの PK パラメータは算出しなかった。

Intervention を固定効果，被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて，Intervention B2（アトゲパント及びキニジンの併用投与）と Intervention A（アトゲパント単独投与）での対数変換したアトゲパントの PK パラメータを比較した。Intervention B2（Test）と Intervention A（Reference）の C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均値の比の両側 90% CI を算出した。Test 及び Reference の Intervention での T_{max} の中央値の差を求めた。

安全性：

安全性解析対象集団を対象に安全性解析を実施した。各 Intervention で有害事象の発現例数及び発現割合を，器官別大分類（以下「SOC」）及び基本語別，並びに，SOC，基本語及び重症度別に集計した。また，各 Intervention で治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び発現割合も SOC 及び基本語別に集計した。すべての被験者の各臨床検査評価について，ベースライン（スクリーニング）時，中間時点（生化学検査のみ），最終投与（以下「EOD」）時，及び追跡調査来院時（治験薬の最終投与後 30 日間，生化学検査のみ）の測定値及び各評価時のベースラインからの変化量の記述統計量を示した。投与前（Day 1 及び Day 11）及びアトゲパント投与 24 時間後（Day 2 及び Day 12）の中間臨床検査値及び投与前後の変化量の記述統計量を Intervention 別に示した。すべての被験者について，ベースライン（スクリーニング）時及び EOD 時のバイタルサイン及び ECG パラメータ，並びに，EOD 時のベースラインからの変化量の記述統計量を示した。投与前及び投与後のバイタルサイン及び ECG パラメータの中間評価，並びに，投与前後の変化量の記述統計量を Intervention 別に示した。ベースライン後に臨床的に意義がある可能性のある（PCS）臨床検査値，バイタルサイン値及び ECG パラメータが認められた被験者の数及び割合を，EOD 時及び追跡調査評価時（血液生化学検査値のみ）では全体で，中間評価では Intervention 別で表にまとめた。

要約 / 結論

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

本試験には計 33 例が登録され，23 例（69.7%）が投与期間及び追跡調査期間を完了し，10 例は有害事象により早期中止した（いずれもキニジン投与で予測される QT 延長）。被験者の大部分は男性（72.7%）であり，白人（48.5%）又は黒人/アフリカ系アメリカ人（39.4%）であった。平均年齢は 30.3 歳（19–42 歳）であった。

薬物動態の結果：

アトゲパント 60 mg を単独経口投与又はグルコン酸キニジンと併用経口投与したとき，血漿中アトゲパント濃度は投与後約 1.5 時間で最高濃度に達した。アトゲパント $T_{1/2}$ の平均値は，グルコン酸キニジンとの併用及び非併用でそれぞれ 9.11 及び 11.39 時間であった。

グルコン酸キニジンとの併用投与によりアトゲパントの C_{max} の平均値は 4.4%増加した。アトゲパントとグルコン酸キニジンの併用投与（Intervention B2）とアトゲパント単独投与（Intervention A）を比較したときの C_{max} の幾何平均比の 90% CI は 80–125%の範囲内であった。このことから，グルコン酸キニジンとの併用投与はアトゲパントの C_{max} に影響を及ぼさなかった。グルコン酸キニジンとの併用投与によりアトゲパントの AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の平均値は約 25%増加した。アトゲパントとグルコン酸キニジンの併用投与（Intervention B2）とアトゲパント単独投与（Intervention A）を比較したときの AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の幾何平均比の 90% CI は 110–143%で，80–125%の範囲外であった。このことから，グルコン酸キニジンと併用投与したときのアトゲパントの AUC は統計的に有意に増加したが，この増加の程度は臨床的に意義のあるものではないと考えられる。以上より，アトゲパントは P-gp の基質であるが，P-gp 阻害剤によりアトゲパントの PK に臨床的に重要な DDI が引き起こされることは予測されなかった。

健康被験者にアトゲパント 60 mg を単回経口投与又はグルコン酸キニジンと併用投与したときのアトゲパントの PK パラメータ（平均値±標準偏差，アトゲパントの PK 解析対象集団；24 例）

PK Parameter, Unit	Atogepant Alone	Atogepant + Quinidine Gluconate	GM Ratio (%) of Atogepant + Quinidine Gluconate/ Atogepant Alone (90% CI)
C_{max}, ng/mL	660.15 ± 310.37	644.0 ± 239.05	104.41 (89.17 - 122.25)
AUC_{0-t}, ng•h/mL	2863.82 ± 1246.92	3451.29 ± 1481.06	125.49 (110.21 - 142.88)
$AUC_{0-\infty}$, ng•h/mL	2901.90 ± 1252.42	3527.35 ± 1575.85	125.91 (110.56 - 143.4)
T_{max}, h[a]	1.50 (0.50, 4.00)	1.50 (1.00, 6.00)	
λ_z, 1/h	0.077 ± 0.043	0.085 ± 0.027	
$T_{½}$, h	11.39 ± 5.81	9.11 ± 3.22	
V_z/F, L	437.36 ± 416.46	250.97 ± 117.18	
CL/F, L/h	26.40 ± 17.29	19.37 ± 6.59	

GM = geometric mean

[a] Median (min, max)

血漿中キニジン濃度は Day 10（投与開始後 48 時間）までに定常状態に達した。

健康被験者にグルコン酸キニジンを Day 8 に 324 mg 1 日 2 回経口投与し，Day 9–Day 12 に 648 mg 1 日 2 回経口投与又はグルコン酸キニジンと併用投与したときの血漿中キニジン濃度（平均値±標準偏差，ng/mL，キニジンの PK 解析対象集団；25 例）

Intervention	Study Day	Dosing Regimen	Timepoint[a]	
			0 hour	4 hours
B1	8	324 mg BID	0 ± 0	748.84 ± 302.17
	9	648 mg BID	426.62 ± 149.59	1713.96 ± 506.15
	10	648 mg BID	979.24 ± 353.02	1954.94 ± 526.21
B2	11	648 mg BID	1029.31 ± 374.92	1807.75 ± 513.61
	12	648 mg BID	1081.74 ± 440.15	1951.48 ± 617.11

[a] Relative to quinidine gluconate morning dose

安全性：

アトゲパント 60 mg を単独単回投与又はグルコン酸キニジンとの併用投与したとき，いずれも安全であり，忍容性は良好であった。試験期間中に死亡は認められなかった。重篤な有害事象が 1 例の被験者に 2 件（膿尿及び敗血症）が発現したが，治験薬と関連なしと判断された。

33 例中 10 例（30.3%）が治験薬と関連のある軽度な有害事象（QT 延長）により早期中止した。いずれもキニジン投与開始後に発現し（Intervention B1［キニジン単独投与］で 8 件，Intervention B2［アトゲパント及びキニジンの併用投与］で 2 件），いずれも 1–2 日以内に回復した。有害事象の発現割合は，Intervention A（アトゲパント単独投与，被験者の 18.2%）又は Intervention B2（アトゲパントとキニジンの併用投与，被験者の 20.0%）と比べて Intervention B1（キニジン単独投与，被験者の 42.4%）で高く，主にキニジンの投与開始後の QTc 間隔延長の有害事象の発現によるものであった。報告されたほとんどの有害事象は軽度であった。

臨床検査パラメータ，バイタルサインパラメータ及び安全性 12 誘導 ECG パラメータのベースラインからの変化量は，Intervention B1 でのキニジン投与開始後に認められた QTc 間隔延長を除き，臨床的に意味のあるものではなかった。キニジンは標準用量で QTc 間隔を延長させることが知られている。

結論：

- グルコン酸キニジンとの併用により，アトゲパントの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 4%及び 25%増加した。これらの結果から，アトゲパントは P-gp の基質であるが，P-gp 阻害剤との間に臨床的に重要な PK の相互作用が起こる可能性は予測されなかった。
- 健康被験者にアトゲパント 60 mg を単独単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であり，P-gp 阻害薬であるキニジンと併用投与したとき，未知の安全性及び忍容性プロファイルは認められなかった。

CGP-PK-14 試験［参考資料］

治験の標題： An Open-label, Multiple-dose, 2-Cohort, Drug-drug Interaction Study Between Atogepant and Topiramate in Healthy Participants	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回投与日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験完了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I

目的：

主要目的

- 健康成人被験者を対象としたアトゲパントの薬物動態（以下「PK」）に及ぼすトピラマートの影響の評価
- 健康成人被験者を対象としたトピラマートの PK に及ぼすアトゲパントの影響の評価

副次目的

- トピラマートと併用投与したとき及び単独投与したときのアトゲパントの副次的 PK パラメータの評価
- アトゲパントと併用投与したとき及び単独投与したときのトピラマートの副次的 PK パラメータの評価
- 健康成人被験者にアトゲパントとトピラマートを併用投与及びそれぞれを単独投与したときの安全性及び忍容性プロファイルの評価

被験者数（計画時と解析時）：

計画時：コホート 1：25 例，コホート 2：25 例

登録：コホート 1：28 例，コホート 2：25 例

完了：コホート 1：21 例，コホート 2：22 例

安全性評価：コホート 1：28 例，コホート 2：25 例

PK 評価：各 PK 解析対象集団：24–25 例

診断と主要な組入れ基準：

同意取得時の年齢が 18 歳以上 45 歳以下の男女の健康被験者を本試験への組入れに適格とした。

治験方法：

本試験は，健康成人被験者を対象とした単一施設，非盲検，反復投与，2 コホート，PK 的薬物相互作用試験であった。

被験者を以下の 2 つのコホートのいずれかに組み入れた。最初にコホート 2 に，次にコホート 1 に登録した。

- コホート 1：
  - Intervention A：
    - Day 1–8：アトゲパント 60 mg を 1 日 1 回朝投与
  - Intervention B：
    - Day 8：トピラマート 25 mg を夜投与
    - Day 9：アトゲパント 60 mg をトピラマート 25 mg と朝併用投与後，トピラマート 25 mg を夜投与
    - Day 10：アトゲパント 60 mg をトピラマート 50 mg と朝併用投与後，トピラマート 50 mg を夜投与

- Day 11：アトゲパント 60 mg をトピラマート 50 mg と朝併用投与後，トピラマート 75 mg を夜投与
- Day 12：アトゲパント 60 mg をトピラマート 75 mg と朝併用投与後，トピラマート 75 mg を夜投与
- Day 13–17：アトゲパント 60 mg をトピラマート 100 mg と朝併用投与後，トピラマート 100 mg を夜投与

○ コホート 2：

● Intervention C：

- Day 1：トピラマート 25 mg を夜投与
- Day 2：トピラマート 25 mg を 1 日 2 回（以下「BID」）投与
- Day 3：トピラマート 50 mg を BID 投与
- Day 4：トピラマート 50 mg 朝投与後，75 mg を夜投与
- Day 5：トピラマート 75 mg を BID 投与
- Day 6–10：トピラマート 100 mg を BID 投与

● Intervention D：

- Day 11–16：トピラマート 100 mg をアトゲパント 60 mg と朝併用投与後，トピラマート 100 mg を夜投与
- Day 17：トピラマート 100 mg をアトゲパント 60 mg と朝併用投与

アトゲパントの投与及びトピラマートの朝投与を空腹時に行った。トピラマートの夜投与を標準的な夕食の約 2 時間後に行った。

試験期間を通して所定の時点で，有害事象，バイタルサイン，身体検査，12 誘導心電図（以下「ECG」），臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，凝固検査及び尿検査）及びコロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）により，アトゲパント，トピラマート及びそれらの併用の安全性及び忍容性をモニタリングした。

アトゲパントの血漿中濃度を測定するための PK 評価用血液検体を以下の時点で採取した。

- コホート 1，Intervention A：Day 5 及び Day 6 の 0 時間（朝投与前）並びに Day 7 の 0 時間（朝投与前），朝投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16 及び 24 時間
- コホート 1，Intervention B：Day 15 及び Day 16 の 0 時間（朝投与前）並びに Day 17 の 0 時間（朝投与前），朝投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16 及び 24 時間
- コホート 2，Intervention D：Day 15，16 及び 17 の 0 時間（朝投与前）

トピラマートの血漿中濃度を測定するための PK 評価用血液検体を以下の時点で採取した。

- コホート 1，Intervention B：Day 16 の 0 時間（朝夜投与前）並びに Day 15 及び Day 17 の 0 時間（朝投与前）
- コホート 2，Intervention C：Day 8 の 0 時間（朝投与前），Day 9 の 0 時間（朝夜投与前）並びに Day 10 の 0 時間（朝投与前），朝投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8 及び 12 時間
- コホート 2，Intervention D：Day 15 の 0 時間（朝の投与前），Day 16 の 0 時間（朝夜投与前）並びに Day 17 の 0 時間（朝投与前），朝投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8 及び 12 時間

同意が得られた被験者の一部から，コホート 1 の Day 6 の朝投与後 2 又は 6 時間に脳脊髄液（以下「CSF」）中アトゲパント濃度測定用検体を採取した。個々の被験者から CSF を 1 回採取した。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

アトゲパント 60 mg 錠剤，経口投与，bulk lot number [redacted]

トピラマート 25 mg 錠剤，経口投与，bulk lot number M918023

トピラマート 100 mg 錠剤，経口投与，bulk lot number M916511

投与方法は治験方法の項参照

治療期間：

25 ± 2 日（Day –1 から追跡調査時来院まで［早期中止しない場合，スクリーニング期間を除く］）

評価基準：

主要評価項目：

- トピラマート併用投与時及び単独投与時のアトゲパントの投与間隔の定常状態血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tau,ss}$）及び定常状態最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）
- アトゲパント併用投与時及び単独投与時のトピラマートの $AUC_{0\text{-}tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$

副次評価項目：

- トピラマート併用投与時及び単独投与時のアトゲパントの定常状態 C_{max} 到達時間（$T_{max,ss}$），定常状態平均血漿中濃度（$C_{avg,ss}$）及び定常状態最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$）
- アトゲパント併用投与時及び単独投与時のトピラマートの $T_{max,ss}$，$C_{avg,ss}$ 及び $C_{min,ss}$
- 両薬剤の併用投与時及び単独投与時のバイタルサイン，臨床検査値及び ECG
- C-SSRS に基づく自殺念慮又は自殺行動
- 両薬剤を併用及び単独投与したときの有害事象（重症度及び因果関係を含む）及び中止に至った有害事象

統計手法：

薬物動態：

アトゲパントの血漿中 PK 解析対象集団は，コホート 1 でアトゲパントの PK パラメータが評価可能であったすべての被験者から構成された。トピラマートの血漿中 PK 解析対象集団は，コホート 2 でトピラマートの PK パラメータが評価可能であったすべての被験者から構成された。アトゲパントの CSF 中 PK 解析対象集団は，コホート 1 で CSF を採取しアトゲパントの CSF 中濃度データが評価可能であったすべての被験者から構成された。

PK パラメータ（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}tau,ss}$）は，intervention を固定効果，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルにより比較した。統計解析は，コホート 1 及びコホート 2 におけるアトゲパント及びトピラマートの対数変換した $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}tau,ss}$ に基づいて行った。

コホート 1 では，アトゲパントの PK に及ぼすトピラマートの影響を評価するため，試験群（Intervention B：アトゲパントとトピラマートの併用投与）と対照群（Intervention A：アトゲパントの単独投与）の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}tau,ss}$ の幾何平均比の両側 90%信頼区間（以下「CI」）を算出した。試験群と対照群でアトゲパントの $T_{max,ss}$ の中央値の差も示した。

コホート 2 では，トピラマートの PK に及ぼすアトゲパントの影響を評価するため，試験群（Intervention D：トピラマートとアトゲパントの併用投与）と対照群（Intervention C：トピラマート単独投与）の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}tau,ss}$ の幾何平均比の両側 90% CI を算出した。試験群と対照群でトピラマートの $T_{max,ss}$ の中央値の差も示した。

コホート 1 の Intervention A の Day 5–7 並びにコホート 1 の Intervention B 及びコホート 2 の Intervention D の Day 15–17 における投与前血漿中アトゲパント濃度の図より定常状態への到達について評価した。

コホート 2 の Intervention C の Day 8–10 並びにコホート 1 の Intervention B 及びコホート 2 の Intervention D の Day 15–17 における投与前血漿中トピラマート濃度の図より定常状態への到達について評価した。

CSF 中アトゲパントのデータについては，集計以外の統計解析は実施しなかった。

安全性：

安全性解析は，intervention を 1 回以上受けたすべての被験者と定義される安全性解析対象集団に基づいて行った。すべての安全性パラメータを記述的に解析した。

ベースライン（スクリーニング）時及び投与終了（以下「EOD」）時のバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，脈拍数，体重，呼吸数，体温）並びにこれらのベースラインから EOD 時までの変化量の記述統計量をコホート別に示した。Day –1 の体温をベースラインとした。ベースライン時（Day 1 の投与前）及び投与後のバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，脈拍数）並びにこれらのベースラインから投与後までの変化量の中間解析結果について，記述統計量を intervention 別及びコホート別に示した。ベースライン後に臨床的に意義がある可能性のあるバイタルサイン値が認められた被験者の数及び割合を，EOD 時では全被験者に対して，中間評価では intervention 別に表に示した。

ベースライン（スクリーニング）時，EOD 時及び追跡調査来院時（血液生化学検査のみ）の臨床検査値（SI 単位）並びにこれらのベースラインから各評価時までの変化量の記述統計量を，全被験者に対して各コホートの各

臨床検査評価について示した。投与前及び投与後の中間臨床検査（生化学検査）値並びにこれらの投与前（Day 1 の投与前）から投与後の各中間時点までの変化量の記述統計量を intervention 別及びコホート別に示した。ベースライン後に臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値が認められた被験者の数及び割合を，EOD 時では全被験者対して，中間評価では intervention 別に表に示した。

ベースライン（スクリーニング）時及び EOD 時の ECG パラメータ（心拍数，PR 間隔，QRS 時間，QT 間隔，QTcF）並びにこれらのベースラインから EOD 時までの変化量の記述統計量をコホート別に示した。ベースライン時（Day 1 の投与前）及び投与後の ECG パラメータの中間解析結果，並びにベースラインから投与後までの変化量の記述統計量を intervention 別及びコホート別に示した。ベースライン後に臨床的に意義がある可能性のあるベースライン後の ECG 値が認められた被験者の数及び割合を，EOD 時では全被験者対して，中間評価では intervention 別に表に示した。

各来院時に自殺念慮又は自殺行動が認められた被験者の数及び割合を intervention 別及びコホート別に示した。

有害事象，重症度別の有害事象，治験薬と関連のある有害事象，投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を記述的に要約した。特に注目すべき有害事象は，intervention 別及びコホート別に集計し，一覧を作成した。特に注目すべき有害事象は，1）潜在的な Hy's law 基準に該当，又は 2）治験薬投与後に発現した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」）の臨床検査値が基準値上限（以下「ULN」）の 3 倍以上と定義した。

要約 / 結論

被験者の内訳及び人口統計学的特性

コホート 1 – 安全性解析対象集団

計 28 例の被験者のうち，28 例が Intervention A を受け，26 例が Intervention B を受けた。26 例が Intervention A を完了し，21 例が Intervention B を完了し，計 21 例が試験を完了した。

- 2 例が有害事象のため Intervention A を中止した。
  - 1 例が Intervention A に発現した ALT 及び AST の増加により Intervention A を中止した。
  - 1 例が Intervention A に発現した錯乱状態及び不眠症により Intervention A を中止した。
- 5 例が以下の理由で Intervention B を中止した：有害事象（3 例），治験薬の服薬不遵守（1 例），その他（1 例［被験者が試験フロアで不適切な行動を示した］）。
  - 1 例が Intervention A に発現した悪心及び Intervention B に発現した筋力低下のために中止となった。この被験者は Intervention A の投与を完了したが，これらの事象により Intervention B を中止した。
  - 1 例が Intervention A に発現した悪心及び処置痛（腰椎穿刺後頚部痛）のために中止となった。この被験者は Intervention A の投与を完了したが，これらの事象により Intervention B を中止した。
  - 1 例が Intervention A に発現した腰椎穿刺後症候群のために中止となった。この被験者は Intervention A の投与を完了したが，この事象により Intervention B を中止した。

コホート 1（N=28）では，年齢の平均値（標準偏差）は 33.3（6.19）歳，被験者の 71.4%が男性，53.6%が黒人又はアフリカ系アメリカ人，39.3%が白人，7.1%がハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民であった。

コホート 2 – 安全性解析対象集団

計 25 例の被験者のうち，25 例が Intervention C を受け，24 例が Intervention D を受けた。24 例が Intervention C を完了し，22 例が Intervention D を完了し，計 22 例が試験を完了した。

- 1 例が有害事象のため Intervention C を中止した。
  - 1 例が Intervention C に発現した動悸，不安，気分変動により Intervention C を中止した。
- 2 例が有害事象のため Intervention D を中止した。
  - 1 例が Intervention C に発現した幻覚のために中止となった。この被験者は Intervention C の投与を完了したが，この事象により Intervention D を中止した。
  - 1 例が Intervention D に発現した上腹部痛により Intervention D を中止した。

コホート 2（N=25）では，年齢の平均値（標準偏差）は 33.6（7.06）歳，被験者の 80.0%が男性，64.0%が黒人又はアフリカ系アメリカ人，28.0%が白人，8.0%がアジア人であった。

曝露：

コホート 1 – 安全性解析対象集団

曝露期間の平均値（標準偏差）は，Intervention A で 7.9（0.42）日，Intervention B で 8.8（2.79）日，コホート 1 全体で 15.1（3.62）日であった。

コホート 2 – 安全性解析対象集団

曝露期間の平均値（標準偏差）は，Intervention C で 10.0（0.20）日，Intervention D で 6.7（1.23）日，コホート 2 全体で 16.4（1.96）日であった。

安全性の結果：

コホート 1 及びコホート 2 の両方で，アトゲパント及びトピラマートの単独投与又は併用投与はいずれも安全であり，忍容性は良好であった。

コホート 1 － 安全性解析対象集団

- 有害事象は 24/28 例（85.7%）で報告された。内訳は，Intervention A で 20/28 例（71.4%），Intervention B で 17/26 例（65.4%）であった。
  - 治験薬と関連ありの有害事象は 17/28 例（60.7%）で報告された。内訳は，Intervention A で 11/28 例（39.3%），Intervention B で 14/26 例（53.8%）であった。
- 有害事象の大部分は軽度であった。
- 死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。
- 治験実施計画書に規定された潜在的 Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。
- ULN の 3 倍以上の ALT 及び AST 増加が 1 例に認められた。Intervention A で，1 例が Day 7 に非重篤な中等度の ALT 増加及び Day 8 に非重篤な中等度の AST 増加を有害事象として報告した（臨床検査値では，ALT 及び AST の増加はいずれも Day 7 であり，それぞれ ULN の 2.19 倍及び 1.18 倍であった）。当該被験者は無症候であった。これらの事象は治験責任医師により intervention と関連ありと判定され，intervention 及び治験が中止された。両事象とも Day 54 に回復し，外部判定委員会により intervention とおそらく関連ありと判定された。
- 被験者ごとの評価，外部判定委員会による判定，パターン及び / 又は傾向の評価に基づき，全体としてアトゲパントと関連する肝臓の安全性の問題は特定されなかった。
- intervention 中止に至った有害事象は 5/28 例（17.9%）で報告された。事象発現時に被験者が受けていた intervention に基づくと，Intervention A で 5/28 例（17.9%），Intervention B では 1/26 例（3.8%）であった。
- 臨床検査値，バイタルサイン及び ECG の平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

コホート 2 – 安全性解析対象集団

- 有害事象は 19/25 例（76.0%）で報告された。内訳は，Intervention C で 16/25 例（64.0%），Intervention D で 13/24 例（54.2%）であった。
  - 治験投与と関連ありの有害事象は 18/25 例（72.0%）で報告された。内訳は，Intervention C で 13/25 例（52.0%），Intervention D で 10/24 例（41.7%）であった。
- 有害事象の大部分は軽度であった。
- 死亡，重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象は報告されなかった。
- intervention 中止に至った有害事象は 3/25 例（12.0%）で報告された。事象発現時に被験者が受けていた intervention に基づくと，Intervention C で 2/25 例（8.0%），Intervention D では 1/24 例（4.2%）であった。
- 臨床検査値，バイタルサイン及び ECG に臨床的に意味のある平均変化は認められなかった。

薬物動態の結果：

<u>アトゲパントの薬物動態</u>

コホート 1 の健康被験者における Intervention A（アトゲパント 60 mg 1 日 1 回）及び Intervention B（アトゲパン

ト 60 mg 1 日 1 回 + 定常状態のトピラマート）後のアトゲパントの定常状態 PK パラメータの平均値（標準偏差）

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

Intervention A: Once daily 60 mg atogepant alone in the morning on Days 1-8.
Intervention B: Day 8: Topiramate 25 mg in the evening; Day 9: atogepant 60 mg with topiramate 25 mg in the morning, then topiramate 25 mg in the evening; Day 10: atogepant 60 mg with topiramate 50 mg in the morning, then topiramate 50 mg in the evening; Day 11: atogepant 60 mg with topiramate 50 mg in the morning, then topiramate 75 mg in the evening; Day 12: atogepant 60 mg with topiramate 75 mg in the morning, then topiramate 75 mg in the evening; Days 13-17: atogepant 60 mg with topiramate 100 mg in the morning, then topiramate 100 mg in the evening.
$AUC_{0-\tau,ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during dosing interval at steady-state; CI = confidence interval; $C_{max,ss}$ = maximum plasma drug concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum plasma drug concentration at steady state; $C_{avg,ss}$ = average plasma drug concentration at steady state; GM = geometric mean; PK = pharmacokinetic; $T_{max,ss}$ = time of maximum plasma drug concentration at steady state.
* Median (Minimum-Maximum)
** Difference of medians

トピラマートの薬物動態

コホート 2 の健康被験者における Intervention C（トピラマート 100 mg1 日 2 回）及び Intervention D（トピラマート 100 mg 1 日 2 回 + 定常状態のアトゲパント）後のトピラマートの定常状態 PK パラメータの平均値（標準偏差）

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

Intervention C: Day 1: Topiramate 25 mg in the evening; Day 2: Topiramate 25 mg BID; Day 3: Topiramate 50 mg BID; Day 4: Topiramate 50 mg in the morning and 75 mg in the evening; Day 5: Topiramate 75 mg BID; Days 6-10: Topiramate 100 mg BID.
Intervention D: Days 11-16: Topiramate 100 mg with atogepant 60 mg in the morning, then topiramate 100 mg in the evening; Day 17: Topiramate 100 mg with atogepant 60 mg in the morning.

$AUC_{0-\tau,ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during dosing interval at steady-state; BID = twice daily; CI = confidence interval; $C_{max,ss}$ = maximum plasma drug concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum plasma drug concentration at steady state; $C_{avg,ss}$ = average plasma drug concentration at steady state; GM = geometric mean; PK = pharmacokinetic; $T_{max,ss}$ = time of maximum plasma drug concentration at steady state.

* Median (Minimum-Maximum)
** Difference of medians

結論：

- コホート 1 及びコホート 2 の両方で，アトゲパント及びトピラマートの単独投与又は併用投与はいずれも安全であり，忍容性は良好であった。
- アトゲパントの定常状態平均 C_{max} 及び AUC_{0-tau} はそれぞれ 24%及び 25%減少した。これはトピラマートによる CYP3A4 の軽度な誘導に起因する。アトゲパントの有効用量範囲が広いことを考慮すると，これらの変化に臨床的に意味がある可能性は低い。
- アトゲパントの定常状態平均 CSF / 血漿中濃度比は，投与後 2 時間で 0.1%，6 時間で 0.7%であった。
- アトゲパントを併用投与したときのトピラマートの定常状態平均 C_{max} 及び AUC_{0-tau} はトピラマートを単独投与したときと同程度であった。
- アトゲパントとトピラマートを併用投与する際，いずれの用量調節も不要である。

3101-106-002［参考資料］

治験の標題： A Phase 1b, Open-label, Fixed-sequence, Safety, Tolerability and Drug-drug Interaction Study Between Atogepant and Ubrogepant in Participants with a History of Migraine	
施設数 / 実施国名： 3 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted]，DO	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 最初の被験者の初回来院日：2021 年 3 月 17 日 最後の被験者の最終来院日：2021 年 6 月 24 日	開発のフェーズ： Ib

目的：

主要目的：

- 片頭痛の既往歴を有する被験者を対象に，定常状態でのアトゲパントが ubrogepant の単回投与時の薬物動態（以下「PK」）に及ぼす影響を評価する。
- 片頭痛の既往歴を有する被験者を対象に，定常状態でのアトゲパントの PK に対する ubrogepant 単回投与の影響を評価する。

副次目的：

片頭痛の既往歴を有する被験者を対象に，アトゲパント及び ubrogepant を併用投与，並びに，単独投与したときの安全性及び忍容性プロファイルを評価する。

三次/探索的目的：

片頭痛の既往歴を有する被験者を対象に，カルシトニン遺伝子関連タンパク質又はその他のバイオマーカーを探索する。

被験者数（計画時と解析時）：

計画時：30 例，登録：31 例，完了：26 例，安全性評価：31 例，PK 評価：31 例

診断と主要な組入れ基準：

片頭痛と診断されてから 1 年以上経過し，スクリーニング時に 18 歳以上 65 歳以下の健康な男女被験者

治験方法：

本試験は，非盲検，固定シークエンス，安全性，忍容性，薬物相互作用（以下「DDI」）試験である。

被験者は以下の intervention を受けた。

- Study Intervention A：Day 1 に ubrogepant 100 mg を単独単回経口投与
- Study Intervention B：Day 2–6 にアトゲパント 60 mg を単独 1 日 1 回経口投与
- Study Intervention C：Day 7–28 にアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回経口投与し，Day 7，10，13，16，19，22，25 及び 28 に ubrogepant 100 mg を併用経口投与する。

血漿中 ubrogepant 濃度分析用 PK 血液検体は，Day 1 での Intervention A 投与後 0（投与前），0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，11，14 及び 24 時間，並びに，Day 7 での Intervention C 投与後 0（投与前），0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，11，14 及び 24 時間に採取した。

血漿中アトゲパント濃度分析用 PK 血液検体は，Day 6 での Intervention B 投与後 0（投与前），0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，11，14 及び 24*時間，並びに，Day 7 での Intervention C 投与後 0（投与前）*，0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，11，14 及び 24 時間に採取した（*Day 6 での投与後 24 時間と Day 7 での投与前は同一

検体とした）。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

アトゲパント：60 mg，60 mg 錠，経口投与，[redacted]

Ubrogepant：100 mg，100 mg 錠，経口投与，D24804

治療期間：

- スクリーニング：最長 21 日（Day -21–Day -1）
- 投与期：計 30 日（Day -1–Day 29）
- 追跡調査期：Day 28 での最終投与後 7（± 2）日間

評価基準：

薬物動態：

最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），終末相消失半減期（$t_{1/2}$），0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-t}），0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{0-inf}），終末相消失速度定数（λz），見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの終末相分布容積（Vz/F）等

安全性：

有害事象，バイタルサイン，身体検査，心電図，臨床検査及びコロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）

統計手法：

薬物動態：

Intervention を固定効果，被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて，Intervention C（アトゲパントと ubrogepant を併用投与）と Intervention A（ubrogepant 単独投与）での ubrogepant の PK パラメータ（C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）を比較した。また，Intervention を固定効果，被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて，Intervention C（アトゲパントと ubrogepant を併用投与）と Intervention B（アトゲパント単独投与）のアトゲパントの PK パラメータ（C_{max} 及び投与間隔中の AUC［AUC_{tau}］）を比較した。C_{max} 及び AUC パラメータの対数変換値に基づき統計学的評価を行った。

Test（Intervention C：アトゲパントと ubrogepant を併用投与）と Reference 1（Intervention A：ubrogepant 単独投与）又は Reference 2（Intervention B：アトゲパント単独投与）との間で，C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均値の比の両側 90%信頼区間（以下「CI」）を算出した。また，Test と Reference との間の T_{max} の中央値の差を算出した。Test と Reference 1 又は Reference 2 との間で PK パラメータの比の 90% CI が 80%–125%の範囲内であった場合，有意な DDI の影響はないとした。

安全性：

安全性解析は，安全性解析対象集団において安全性解析計画書（以下「SAP」）に規定した通りに実施した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

Ubrogepant の PK パラメータ

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

a. Median (Min-Max).

b. Difference of medians.

Intervention A: Single dose 100 mg ubrogepant alone on Day 1; Intervention C: Once daily 60 mg atogepant on Days 7 to 28 with 100 mg ubrogepant being coadministered orally on Days 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, and 28.

アトゲパントの PK パラメータ

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

a. Median (Min-Max).

b. Difference of medians.

Intervention B: Once daily 60 mg atogepant alone on Days 2-6; Intervention C: Once daily 60 mg atogepant on Days 7 to 28 with 100 mg ubrogepant being coadministered orally on Days 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, and 28.

安全性の結果：

有害事象は，中等度の嘔吐 1 例を除き，すべて軽度であった。試験期間中，死亡，重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。発現割合が 10%以上の有害事象は，便秘，悪心，疲労，腹痛，背部痛及び頚部痛であった。非重篤な軽度の発疹により 1 例が治験薬の投与中止に至ったが，治験薬と関連なしと判断された。非重篤な軽度の薬疹により 1 例が，治験薬の投与中止に至った。

臨床検査パラメータ，バイタルサインパラメータ及び安全性 12 誘導心電図パラメータのベースラインからの平均変化量は，臨床的に意味のあるものではなかった。試験中に C-SSRS の評価に基づく自殺行動及び自殺念慮は

認められなかった。新たな安全性シグナルは特定されなかった。

結論：

アトゲパントとの併用により，ubrogepant の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 19%及び 26%増加した。Ubrogepant 400 mg（最高治療用量の 4 倍，Thorough QT 試験）の単回投与で安全かつ忍容性が良好であったことから，この ubrogepant の曝露量の増加は臨床的に重要ではないと考えられる。Ubrogepant の単回投与は，定常状態のアトゲパントの PK に有意な影響を及ぼさなかった。

片頭痛の既往歴を有する成人被験者において，アトゲパントと ubrogepant の併用投与は安全で忍容性は良好であった。全ての有害事象は軽度であり（中等度の嘔吐 1 例を除く），発現割合が 10%以上の有害事象は，便秘，悪心，疲労，腹痛，背部痛及び頚部痛であった。死亡，重篤及び高度の有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った非重篤な軽度の有害事象が 2 例に認められ，1 例は発疹であり治験薬と関連なしと判断され，1 件は薬疹であり治験薬と関連ありと判断された。

全体として，アトゲパントと ubrogepant を併用投与したときの安全性プロファイルは，いずれかを単独投与したときの安全性プロファイルと一致していた。便秘の発現割合（52%）は，既存の臨床試験でのアトゲパント（6%）又は ubrogepant（2%未満）と比較して高かったが，これらの事象の性質，重症度及びパターンは既存の臨床試験と同様であった。便秘はいずれも軽度で，非重篤であり，治験中止には至らなかった。

さらに，本試験で便秘の発現割合が高かった一連の要因として，a）ピボタル試験と比較して症例数が少ないために頑健な推定値が得られない可能性がある，b）治験薬投与期間中の報告率を解釈するための対照群がない，c）食事及び身体活動が異なる閉鎖環境，d）毎日の有害事象の収集，e）同意説明文書の有害事象リストの最上位に「便秘」が記載されていることによる想起バイアスの可能性，などが考えられる。さらに，各 intervention の期間を考慮した場合，3 つの intervention で便秘の発現のパターンに変化は認められなかった。そのため，便秘の発現に対するアトゲパントと ubrogepant の併用投与の明確な影響を確立することはできない。

CGP-PK-04 試験［評価資料］

治験の標題： Evaluation of the Effects of a Single Supra-Therapeutic Dose of Atogepant on Cardiac Repolarization in Healthy Participants	
施設数 / 実施国名： 1 施設 / 米国	
治験責任医師： [redacted], MD, PhD	
公表文献 (参考資料) ： なし	
治験期間： 治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I

目的：

パート A

- 治療用量を上回る用量のアトゲパントを単回投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態（以下「PK」）の評価

パート B

主要目的

- 治療用量を上回る用量のアトゲパントが心再分極に及ぼす影響の評価

副次目的

- 治療用量を上回る用量のアトゲパント及びモキシフロキサシン 400 mg を単回投与したときの PK，安全性及び忍容性の評価

被験者数（計画時と解析時）：

計画時：パート A：8 例，パート B：60 例

登録：パート A：8 例，パート B：60 例

パート A の安全性評価：全被験者

パート A の PK 評価：アトゲパントを投与した 6 例

パート B の PK，薬力学及び安全性評価：全被験者

診断と主要な組入れ基準：

スクリーニング時に体格指数（以下「BMI」）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下，仰臥位脈拍数が 50 bpm 以上 100 bpm 以下である 18 歳以上 45 歳以下の健康で非喫煙者の男女。スクリーニング時に仰臥位での収縮期血圧が 140 mmHg 以上若しくは 90 mmHg 以下，又は，仰臥位での拡張期血圧が 90 mmHg 以上若しくは 50 mmHg 以下であった被験者，あるいは，治験責任医師又は指定者により臨床的に意義がある可能性のある（以下「PCS」）心電図異常と判断された，又は，QT 延長（QTcF が 450 msec 以上又は未補正の QT が 500 msec 以上）が認められた被験者は除外した。

治験方法：

本治験は，2 つのパート（パート A 及びパート B，別々の被験者群）からなる第 I 相単一施設試験であった。

パート A は，18 歳以上 45 歳以下の健康な男女被験者 8 例を対象とした，単回投与，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，並行群間サブスタディであった。各被験者を 3:1 の比でアトゲパント又はプラセボに無作為に割り付けた。

- Intervention A：アトゲパント 300 mg（5 × 60 mg 錠剤）単回経口投与

- Intervention B：プラセボ（5 ×錠剤）単回経口投与

投与日前の最長 21 日間のスクリーニング来院及び追跡調査期間（Day 30 ± 2 日間まで）を除くパート A の期間は最長 5 日間（Day -1 から Day 4 の最終 PK 検体採取まで）であった。投与終了時（以下「EOT」）の評価は Day 4 から 7 日以内又は早期中止時に実施した。パート B の開始前に，パート A で得られた安全性，忍容性及び PK データを評価した。

本試験の主要パートであるパート B は，18 歳以上 45 歳以下の健康な男女被験者 60 例を対象とした，無作為化，二重盲検（アトゲパント及びプラセボのみ），3 期，6 投与シークエンス，単回投与クロスオーバー試験であった。被験者に，アトゲパント，モキシフロキサシン及びプラセボを無作為に割り付けられた順序で空腹時にそれぞれ単回投与し，7 日間以上の投与間隔をウォッシュアウト期間として設けた。

- Intervention A：アトゲパント 300 mg（5 × 60 mg 錠剤）単回経口投与
- Intervention B：プラセボ（5 ×錠剤）単回経口投与
- Intervention C：モキシフロキサシン 400 mg（1 × 400 mg 錠剤）単回経口投与

最初の投与日前の最長 21 日間のスクリーニング来院及び追跡調査期間（Day 45 ± 2 日間まで）を除くパート B の期間は最長 17 日間（Day -1 から Day 16 の最終 PK 検体採取まで）であった。EOT の評価は Day 16 から 7 日以内又は早期中止時に実施した。3 期全てで，ホルター心電計を用いて連続心電図（以下「ECG」）を記録し，中央 ECG 検査機関により事前に規定したアルゴリズム（Day 1，Day 8 及び Day 15 の投与約 1 時間前から投与後約 25 時間まで）に従ってデータが抽出及び解析された。アトゲパントの安全性及び忍容性は試験期間を通じてモニターした。

パート A では，Day 1–4 の 0 時間（投与前），投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，36，48 及び 72 時間に PK 用血液検体を採取し，血漿中アトゲパント濃度を測定した。パート A では各被験者から PK 用血液検体として計 14 検体を採取することとした。

パート B では，Day 1–2，8–9 及び 15–16 の 0 時間（投与前），投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12 及び 24 時間に PK 用血液検体を採取し，血漿中アトゲパント又はモキシフロキサシン濃度を測定した。パート B では各被験者から PK 用血液検体として計 33 検体を採取することとした。

血漿試料中の薬物濃度はバリデートした液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析検出法を用いて分析した。血漿中アトゲパント及びモキシフロキサシン濃度の定量下限は 10 ng/mL であった。

薬力学評価として，パート B では，0 時間（投与前），投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12 及び 24 時間にホルターECG を測定し，QT 間隔を評価した。ばらつきを最小限に抑えるため，ECG は中央 ECG 検査機関にて盲検下で解析した。中央 ECG 検査機関で Day 1–2，8–9 及び 15–16 で事前に規定した ECG 名目時点付近の 5 分間で ECG を 3 回抽出し（3 回測定），名目時点での中間の ECG を収集した。

被験者は各来院時に医師又は適切な訓練を受けた医療従事者の診察を受け，評価を記録した。安全性の評価項目は，有害事象，身体検査，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温，身長及び体重）及び ECG とした。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

パート A 及びパート B：

アトゲパント 60 mg 錠剤，経口投与（空腹時），5 × 60 mg 錠剤（300 mg），lot # [redacted]

パート A 及びパート B：

プラセボ錠剤，経口投与（空腹時），5 × 錠剤，lot # [redacted]

パート B：

モキシフロキサシン錠剤 400 mg（市販品），経口投与（空腹時），1 × 400 mg 錠剤（400 mg），lot #BXHJ1S1

治療期間：

パート A：単回経口投与

パート B：単回経口投与を 3 期（7 日間以上の投与間隔）

評価基準：

パート A

安全性及び忍容性：有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図（ECG）及び身体所見

薬物動態：0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-t}）及び 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{0-inf}），最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），終末相の消失速度定数（λ_z），終末相の消失半減期（$T_{1/2}$），血管外投与後の見かけの全身血漿クリアランス（CL/F），並びに，血管外投与後の終末相の見かけの分布容積（V_z/F）

パート B

主要評価項目：

ホルター心電計を用いて繰り返しデジタル方式で記録した 12 誘導心電図から，Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）

副次評価項目：

薬物動態：モキシフロキサシン及びアトゲパントの AUC_{0-t}，C_{max} 及び T_{max}

安全性及び忍容性：有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，ECG 及び身体所見

統計手法：

解析集団：

安全性解析対象集団は 1 回以上治験薬の投与を受けた全ての被験者とした。PK 解析対象集団はアトゲパント又はモキシフロキサシンの PK パラメータが評価可能な全ての被験者とした。薬力学解析対象集団はパート B で投与を受け，薬力学パラメータが評価可能な（ベースライン時の QTcF 間隔データに欠測がなく，1 期以上で投与後の QTcF 間隔データが 1 時点以上ある）全ての被験者とした。

薬物動態（パート A 及びパート B）：

血漿中濃度データ（アトゲパントはパート A 及びパート B，モキシフロキサシンはパート B のみ）の記述統計量（例数，算術平均値，標準偏差，変動係数%，最大値，中央値及び最小値）をすべての時点で intervention 別に記載した。

アトゲパント（パート A 及びパート B）及びモキシフロキサシン（パート B のみ）の血漿中濃度データから，Phoenix WinNonlin ソフトウェアを用いて，モデルに依存しない方法で PK パラメータを算出した。

各パートの PK 解析対象集団で得られた，アトゲパント（パート A 及びパート B）及びモキシフロキサシン（パート B）のすべての PK パラメータについて，記述統計量（例数，算術平均値，標準偏差，変動係数%，最大値，中央値及び最小値）をそれぞれ算出した。また，パート A 及びパート B での AUC 及び C_{max}，並びに，パート A での CL/F，$T_{1/2}$ 及び V_z/F については，幾何平均値も算出した。

薬力学（パート B）：

反復測定モデルを用いて，治験薬投与前のベースラインからの QTcF 変化量に対するアトゲパントの投与の効果（プラセボと比較）及びモキシフロキサシンの投与の効果（プラセボと比較）を評価した。このモデルでは，当該期間での投与前のベースライン値，期間で平均した投与前ベースライン値，投与，時間及び投与と時間の交互作用を固定効果とし，被験者をランダム効果とした。無構造の共分散構造を用いて，同一期における被験者内の共分散をモデル化した。投与後各時点における投与の効果の最小二乗（以下「LS」）平均の推定値及び対応する両側 90%信頼区間（以下「CI」）を算出した。アトゲパントとプラセボを比較した両側 90% CI の最大上限値を閾値である 10 msec と比較し，QTcF に対するアトゲパントの影響を評価した。

上述した反復測定モデルを用いて，モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時における時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量の平均値の差を算出し，分析感度を評価した。2，3 及び 4 時間時点でのプラセボと比較したときのモキシフロキサシンの両側 90% CI の下限の最大値を閾値である 5 msec と比較し，QTcF に対するモキシフロキサシンの影響を評価した。モキシフロキサシンの分析感度評価において，複数時点での比較の多重性は Hochberg 法を用いて制御した。

心拍数補正における補正式の妥当性は，RR 間隔に対して Fridericia 式で補正した QT 間隔をプロットした散布図により評価した。

パート B の各投与群で QTcF 間隔の極値（QTcF 間隔が 450 msec 超，480 msec 超又は 500 msec 超，投与前のベ

ースラインからの QTcF 間隔の変化量が 30 msec 超又は 60 msec 超）が認められた被験者の例数及び割合を投与後の時点ごとに記載した。ECG の診断的異常（異常な QRS 群，ST 部分，T 波，U 波の形態など）が認められた被験者の例数及び割合を各投与群，投与後の時点ごとに記載した。

安全性：

パート A では，治験薬投与後に発現した有害事象のみを示した。パート B では，カテゴリー別（有害事象，治験薬投与後に発現した重篤な有害事象，中止に至った有害事象）での全体的な要約を示した。有害事象が報告された被験者の例数及び割合を投与群ごとに器官別大分類，基本語及び重症度別に集計し，治験薬と関連のある有害事象については器官別大分類及び基本語別に集計した。

臨床検査値，バイタルサイン測定値，並びに，ベースライン（スクリーニング）時の ECG パラメータ及びベースラインから EOT（又は早期中止）時までの変化量の記述統計量を投与シークエンス別に示した。

臨床検査値，バイタルサイン及び ECG パラメータの中間評価は，ベースラインからの変化量を投与群別に示した。

臨床検査値，バイタルサイン測定値及び ECG 結果の PCS 基準は，統計解析計画書に事前に規定した。ベースライン後に PCS 値が認められた被験者の例数及び割合を，投与群別（中間評価）及び投与シークエンス別（EOT/早期中止）に集計した。

要約 / 結論

被検者の内訳及び人口統計学的特性

パート A では計 8 例の被験者が登録され，全ての被験者（6 例にアトゲパント，2 例にプラセボを投与）が試験を完了した。パート A の被験者の平均年齢は 37.0 歳であり，30 歳から 45 歳の範囲であった。6 例が女性で 2 例が男性であった。4 例が白人，3 例が黒人/アフリカ系アメリカ人，1 例がアジア人であった。BMI の平均値は 26.04 kg/m^2 であった。

パート B では計 60 例（6 つの投与シークエンスに各 10 例）の被験者が登録された。全 60 例にアトゲパントが投与され，59 例にモキシフロキサシンが投与され，59 例にプラセボが投与された。1 例の被験者は，投与シークエンス 1 に無作為に割付けられ当該シークエンスの最初の投与（アトゲパント）後に，治験実施計画書からの逸脱（重大な逸脱とはみなされない）により中止した。パート B の被験者の平均年齢は 33.6 歳であり，18 歳から 44 歳の範囲であった。女性被験者の割合は男性被験者の割合と同程度であった（それぞれ 53.3%及び 46.7%）。被験者の大部分が白人であり（56.7%），大部分が非ヒスパニック系（63.3%）であった。安全性解析対象集団の BMI の平均値は 25.65 kg/m^2 であった。

薬物動態：

アトゲパントの PK パラメータは，パート A 及びパート B で類似していた。得られた PK パラメータは，低用量のアトゲパントが投与された過去の試験で用量比例性が認められていることから予測される値と一貫していた。

モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときのモキシフロキサシンの AUC 及び C_{max} の平均値は，過去に文献で報告されている値の範囲内であった（それぞれ 20300–44600 ng×h/mL 及び 1620–3800 ng/mL）

健康被験者（男女）にアトゲパント 300 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータ

PK Parameter	Mean (SD) Value	
	Part A (N=6)	Part B (N=60)
C_{max} (ng/mL)	2893.7 (2181.7)	3197.2 (1530.9)
T_{max} (h)*	3.50 (1.50–4.00)	2.08 (1.08–6.08)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	15,917.7 (9861.2)	16,606.9 (8242.4)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	17,076.6 (9746.8)	16,640.2 (8254.4)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	17,284.4 (9689.7)	NC
λ_z (1/h)	0.0680 (0.0377)	NC
$T_{1/2}$ (h)	13.31 (7.49)	NC
CL/F (L/h)	24.0 (11.1)	NC
V_z/F (L)	458.0 (291.7)	NC

Data were based on the PK Population
* median (range)
NC = Not calculated

健康被験者（男女）にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときのモキシフロキサシンの PK パラメータ（パート B）

PK Parameter	Mean (SD) Value (N=59)
C_{max} (ng/mL)	2301.2 (572.7)
T_{max} (h)*	2.08 (0.58–6.08)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	25,752.3 (6006.8)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	25,930.8 (6037.3)

Data were based on the PK Population
* median (range)

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

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

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

モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与後の各時点でのモキシフロキサシンとプラセボでの QTcF 間隔の時間を一致させた変化量の差の平均値（薬力学解析対象集団）

Time point	LS Mean Difference (Moxifloxacin-Placebo)	90% Confidence Intervals	
		Lower	Upper
0.5	4.8	2.8	6.8
1	9.1	7.2	11.1
1.5	8.5	6.7	10.2
2[a,b]	9.6	7.7	11.4
3[a,b]	10.3	8.2	12.3
4[a,b]	9.5	7.5	11.4
6	8.6	6.4	10.8
8	8.9	7.1	10.7
12	5.3	3.2	7.5
24	5.6	3.5	7.6

[a] p-value of ≤0.0001 at the 2-, 3-, and 4-hour time points was based on a test to show that the mean change from predose baseline in QTcF interval for moxifloxacin was greater than 5 msec than that of placebo at the time point.

[b] Adjusted p-value of ≤0.0001 was based on the Hochberg procedure for multiplicity adjustment for assessments at the 2-, 3-, and 4-hour time points.

アトゲパント 300 mg 単回経口投与後の各時点でのアトゲパントとプラセボでの QTcF 間隔の時間を一致させた変化量の差の平均値（薬力学解析対象集団）

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

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

安全性：
健康成人被験者に治療用量を上回る用量のアトゲパント 300 mg を単回投与したときの忍容性は良好であった。パート A では，有害事象の発現はまれであった。パート B でアトゲパント投与後に有害事象が発現した被験者は，プラセボ又はモキシフロキサシン投与後より少なかった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象又は死亡に至った有害事象は報告されなかった。臨床検査値，バイタルサイン又は心電図の安全性パラメータに臨床的に問題となる変化は認められなかった。潜在的 Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

結論：

- 陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を投与したとき，事前に規定した時点での QTcF 間隔に統計学的に有意な延長（ベースライン及びプラセボで補正した QTcF の両側 90% CI の下限値が閾値である 5 msec を上回る）が認められ，十分な分析感度が示された。
- 治療用量を上回る用量（300 mg）のアトゲパントを投与したとき，プラセボ補正及びベースライン補正した QTcF 間隔に意義のある変化は認められなかった（ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限は閾値である 10 msec を下回った）。健康成人被験者においてアトゲパントは心再分極に影響を及ぼさなかった。
- アトゲパントの PK パラメータは，パート A 及びパート B で類似していた。得られた PK パラメータは，低用量のアトゲパントが投与された過去の試験で用量比例性が認められていることから予測される値と一貫していた。
- 治療用量を上回る用量のアトゲパントを単回投与したとき，安全性上の懸念は認められなかった。

M22-056 試験［評価資料］

治験の標題：A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group Study with An Active Treatment Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Subjects with Episodic Migraine	
施設数 / 実施国名： 48 施設 / 日本	
医学専門家： [redacted], MD	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2023 年 7 月 12 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：継続中 （データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	開発のフェーズ： 第 II / III 相
治験の種類： 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	
目的： ● 日本人被験者を対象として，反復性片頭痛（以下「EM」）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」）10 mg 1 日 1 回（以下「QD」），30 mg QD，及び 60 mg QD の安全性，有効性及び忍容性を評価する。 ● 日本人被験者を対象として，EM 予防を目的としたアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，及び 60 mg QD のプラセボに対する優越性を前向き試験により検証する。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：約 520 例（投与群ごとに 130 例）の被験者を 4 つの投与群（アトゲパント 10 mg QD，30 mg QD 若しくは 60 mg QD，又はプラセボ）のいずれかに 1：1：1：1 の比率で無作為に割り付けることとした。 解析時：合計 524 例（プラセボ群 134 例，アトゲパント 10 mg QD 群 127 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） 設定根拠 投与群あたり 130 例の被験者数により，modified intent-to-treat（以下「mITT」）解析対象集団で，有効性の主要評価項目について 3 用量のアトゲパント（10 mg，30 mg 又は 60 mg）のそれぞれとプラセボとの間で統計的に有意な改善をそれぞれ約 88%，94%又は 99%の検出力で示すことができる。この被験者数の算出での仮定は，米国成人集団を対象とした ADVANCE 試験[1]に基づいた。 主要評価項目のアトゲパントの各用量群とプラセボ群の投与群間差の推定値及び標準偏差（以下「SD」）を以下に示す。日本人 EM 患者を対象に実施された臨床試験[2-5]での実際の中止率が 5%未満であったことから，二重盲検期間での中止率を約 5.4%と仮定した。以下に示したすべての統計的検出力は，Hochberg 法を用いて多重比較を調整して算出し，ファミリーワイズの第 I 種の過誤率を両側有意水準 0.05 で制御した。	

12 週間の投与期間での月間片頭痛日数（以下「MMD」）のベースラインからの変化量の評価項目に関する検出力及び被験者数の算出

無作為化例数 (n) / 群	有効例数 (n) / 群	投与群	プラセボ群との投与群間差	SD	各用量の検出力	確率 (少なくとも 1 群が有意)
130	123	60 mg	1.7	3	0.986	0.992
		30 mg	1.38	3	0.937	
		10 mg	1.21	3	0.877	

診断と組入れ基準：

選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を本試験に組入れ可能とした。

1. 患者又は法的権限のある代理人は，本試験のスクリーニング又は特有の手順に先立ち，独立倫理委員会（IEC）/ 治験審査委員会（IRB）が承認した同意文書に自発的に署名し，日付を記入する。
2. Visit 1 時点で 18 歳以上 80 歳以下の男性又は女性
3. Visit 1 に臨床的に重大な臨床検査値又は以下のいずれかに該当する臨床検査値が認められない。
    - 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 1 倍超
    - 総ビリルビンが ULN の 1 倍超（ジルベール症候群と診断された患者を除く）
    - 血清アルブミンが 2.8 g/dL 未満
4. 国際頭痛分類第 3 版（以下「ICHD-3」）に基づく診断と一致する 1 年以上の前兆の有無を問わない片頭痛の既往歴がある。
5. 片頭痛の発症年齢が 50 歳未満である。
6. 治験責任医師の判断により，Visit 1 前 3 ヵ月間の平均 MMD が 4–14 日である。
7. 電子日誌（以下「eDiary」）により 28 日間のベースライン期間の片頭痛日数が 4–14 日である。
8. ベースライン期間に eDiary の入力が 28 日のうち 20 日以上あり，治験質問票及び eDiary を読解し，入力することができると治験責任医師が判断した。
9. 片頭痛を緊張型頭痛又はその他の頭痛と鑑別することが困難でない。
10. ICHD-3 の定義による複視若しくは意識レベルの低下を伴う片頭痛，片麻痺性片頭痛又は網膜片頭痛の既往歴がない。
11. ICHD-3 の定義による慢性片頭痛，新規発症持続性連日性頭痛，三叉神経・自律神経性頭痛（例：群発頭痛）又は有痛性脳神経ニューロパチーと現在診断されていない。
12. 治験責任医師の判断により，Visit 1 前 3 ヵ月間の平均月間頭痛日数 15 日以上の既往歴がない。
13. eDiary により 28 日間のベースライン期間の頭痛日数 15 日以上の既往歴がない。
14. 片頭痛の予防目的で処方された 4 種類を超える薬剤（うち 2 種類は作用機序が異なる）に対して効果不十分の既往歴がない。
15. 治験責任医師の判断により，スクリーニング（Visit 1）時の心電図（以下「ECG」）に臨床的に重大な異常がない。
16. 最終的な ECG 報告書に基づき，Visit 1 時点の Fridericia 補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）が男性では 450 msec 超，女性では 470 msec 超でない。
17. 治験責任医師の判断により，臨床的に重大な心血管疾患又は脳血管疾患（以下を含むがこれらに限定されない）を有しない。
    - 臨床的に重大な虚血性心疾患（例：不安定狭心症）

- 臨床的に重大な心調律異常若しくは伝導異常（例：心房細動，第 2 度又は第 3 度心ブロック）又はトルサードドポアントの危険因子（例：心不全，低カリウム血症，徐脈）
- Visit 1 前 6 ヵ月間の心筋梗塞，一過性脳虚血発作又は脳卒中
- ニューヨーク心臓協会の心機能分類（NYHA 分類）で III 度又は IV 度と定義される心不全

18. Visit 1 又は Visit 2 の座位収縮期血圧が 160 mmHg 超又は座位拡張期血圧が 100 mmHg 超と定義される高血圧を有しない。これらの上限を超えた場合，バイタルサインを 1 回だけ再度測定することができる。
19. 臨床的に重大な血液疾患，内分泌疾患，肺疾患，腎疾患，肝疾患，消化器疾患又は神経疾患を有しない。
    - これらの疾患の既往があるものの，Visit 1 の 1 年より前から状態が安定しており，患者の本試験への参加を妨げる可能性はないと治験責任医師が判断した場合は組み入れ可能とする。
    - 腎不全のために透析を受けている患者は除外する。
20. スクリーニング（Visit 1）前 6 ヵ月以内の急性肝炎の既往歴がない，慢性肝疾患（非アルコール性脂肪性肝疾患，ウイルス性慢性肝炎，肝硬変を含む）を有しない，又は B 型肝炎表面抗原若しくは抗 C 型肝炎抗体検査の結果が陽性でない。
21. 治験責任医師の判断により，混合した精神状態，認知症，てんかん又は片頭痛以外の重大な神経障害を有しない。
22. 治験責任医師の判断により，現在の頭痛に重大な影響を及ぼす可能性のある他の疼痛疾患（線維筋痛症，顔面痛など）を併発していない。
23. 臨床面接及びコロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）の回答により自傷行為の重大なリスク又は治験責任医師の判断による他害行為の重大なリスクがない患者。過去 6 ヵ月以内に実行する意思のある自殺念慮（計画の有無は問わない）（C-SSRS でタイプ 4 又は 5）を報告した患者，又は Visit 1 若しくは Visit 2 の評価前 6 ヵ月間に自殺行動を報告した患者は除外することとした。
24. Visit 1 前 5 年間に悪性腫瘍（適切に治療された基底細胞癌，扁平上皮癌又は子宮頚部上皮内癌は除く）の既往歴がない。
25. 治験薬の吸収若しくは代謝に影響を及ぼす可能性のある消化管処置又は消化管疾患（下痢症候群，炎症性腸疾患など）の既往歴がない。肥満症に対する胃への処置（ラップバンドなど）を受けたものの，その処置を元に戻した患者は組入れ可能とした。
26. Visit 1 でレクリエーショナルドラッグ又は違法薬物を使用していない，又は過去 1 年間に薬物若しくはアルコールの乱用若しくは依存の既往歴がない。
27. Visit 1 の尿薬物スクリーニング結果が陽性でない。ただし，併用薬の使用により説明がつくものは除く（例：片頭痛に対して処方されたオピオイド鎮痛剤）。
28. 治験薬又は治験機器を用いた試験（市販の製剤又は機器を用いた試験を含む）に現在参加中，又は Visit 1 前 30 日以内に参加していない。
29. 以下の薬剤への曝露歴がない。
    - アトゲパント（AGN-241689 又は MK-8031）
    - 過去 6 ヵ月以内のカルシトニン遺伝子関連ペプチド（以下「CGRP」）経路を遮断するモノクローナル抗体注射剤（例：エレヌマブ，ガルカネズマブ，フレマネズマブ，エプチネズマブ）
    - ubrogepant（3 回超投与）
    - リメゲパント（3 回超投与）
    - zavegepant（3 回超投与）
30. CGRP 受容体拮抗薬に対する過敏症若しくは臨床的に重大な副作用の既往歴，又は治験薬（アトゲパント又はプラセボ）の成分に対する過敏症の既往歴がない。
31. 治験責任医師，治験スタッフ若しくは治験依頼者のいずれかに雇用されていない，又はその近親者（両親，配偶者，兄弟姉妹，又は子供）でない。
32. 患者を重大なリスクにさらす，試験結果を混乱させる，又は患者の本試験の参加で著しく支障をきたす可能

性があると治験責任医師が判断した状態若しくは状況にない。

33. 治験責任医師により，患者が本試験の参加に不適格と判断される医学的又はその他の理由（試験手順や来院予約を遵守しない可能性がある，本試験期間中に転居する予定があるなど）がない。
34. 妊娠可能な女性患者の場合，Visit 1 の血清妊娠検査が陰性及び治験薬の初回投与前の Visit 2（投与 1 日目）に妊娠尿検査が陰性である。
35. 女性患者の場合，治験実施計画書で規定した避妊法の少なくとも 1 つをベースラインの 30 日以上前から最終投与後少なくとも 30 日まで実施しなければならない。妊娠の可能性が無い女性患者は避妊を必要としない。
36. 女性患者の場合，妊娠中又は授乳中ではなく，試験期間中又は治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間の妊娠又は卵子提供を計画していない。
37. パートナーが妊娠可能な女性で，生殖能力のある男性患者の場合，ベースライン時から最終投与後少なくとも 30 日まで治験実施計画書で規定した避妊法を実施することに同意しなければならない。
38. 男性患者の場合，試験期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間，子をもうけること又は精子提供を計画してしない。
39. 併用禁止薬若しくは併用禁止療法の一覧（治験実施計画書で規定）に記載されており，中止できない若しくは許容される別の薬剤や療法への切り替えができない薬剤，食事（グレープフルーツジュースなど）又は頭痛に対する非薬物的介入が必要でない。これには片頭痛の予防について有効性が示されている併用薬（アミトリプチリン，トピラマート，プロプラノロールなど）が含まれる。
40. Visit 1 前 3 ヵ月間又はベースライン期間中に，オピオイド鎮痛剤若しくはバルビツール酸系薬剤を 1 ヵ月あたり 2 日超，トリプタン系薬剤，エルゴタミン製剤若しくはジタン系薬剤を 1 ヵ月あたり 10 日以上，又は単一成分の鎮痛薬（アスピリン，非ステロイド性抗炎症薬［NSAIDs］，アセトアミノフェンなど）を 1 ヵ月あたり 15 日以上使用していないと治験責任医師により判断された患者（スクリーニングの 30 日前から試験期間を通して，バルビツール酸系薬剤の使用は認められない）。
41. スクリーニング（Visit 1）前 6 ヵ月間に，頭部，顔面，又は頸部に治療又は美容目的でボツリヌス毒素の注射（Dysport®，Botox®，Xeomin®，Myobloc®，Jeuveau™など）を使用しておらず，本試験期間中に使用予定がない。

治験方法：

本試験は，日本人被験者を対象にアトゲパントの安全性，有効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り，国内 48 施設で実施した。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，12 週間の実薬継続投与期間，治験薬最終投与後 30 日間の追跡調査期間からなり，合計で約 32 週間であった。

約 520 例の被験者を 4 つの投与群（プラセボ群，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）のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。

有効性が確認されている片頭痛予防薬（治験実施計画書で規定）を 1 種類以上使用している被験者が無作為割付けされた被験者の約 70%になるように本試験への組入れを行った。無作為化は，有効性が確認されている片頭痛予防薬（治験実施計画書で規定）の使用歴（あり / なし）により層別化した。

各被験者は，4 週間のスクリーニング / ベースライン期間から開始した。4 週間のスクリーニング / ベースライン期間を完了し，すべての組入れ基準を満たした被験者は Visit 2（無作為化来院）に無作為化され，二重盲検期間に移行した。二重盲検期間は 12 週間であり，すべての完了例は 12 週間の実薬継続投与期間に移行し，更に治験薬最終投与後 30 日間の追跡調査期間があった。

二重盲検期間を完了した被験者は，引き続き実薬継続投与期間（用量は盲検化された）に移行することが可能であった。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群に割り付けられた。二重盲検期間にプラセボ群に無作為化された被験者は，実薬継続投与期間ではアトゲパント 10 mg QD 群，アトゲパント 30 mg QD 群又はアトゲパント 60 mg QD 群（用量盲検）に 1：1：1 の比で再度無作為化された。

eDiary を使用して，スクリーニング / ベースライン期間及び Visit 5 までの二重盲検期間で，毎日の頭痛の合計持続時間，頭痛の特徴，随伴症状，最も酷い疼痛の程度，急性期治療薬の使用について記録した。Visit 1 に，適格

な被験者に対して eDiary のトレーニングを行った。 治験依頼者から独立した専門知識を有する個人で構成される外部のデータ安全性モニタリング委員会（以下「DSMB」）を設置し，非盲検下での安全性データをレビューした。DSMB の判定手順を別途策定し，DSMB の役割と責任，レビュー頻度，予定されている中間解析及び評価対象の関連データ，並びに盲検下での情報伝達に関する事項を明記した。 判定手順を策定し，治験薬投与終了後の ULN の 3 倍以上の ALT 及び / 又は AST 上昇について，臨床判定委員会による盲検下での監視，モニタリング，及び判定のプロセスを規定した。本手順の目的は，ALT 及び / 又は AST 上昇とアトゲパントの因果関係を判定するためにこれらの事象と関係のあるデータを判定する場合の標準化したプロセスを提供することであった。
被験薬，用量，投与方法及びロット番号： アトゲパント 10 mg QD，錠剤，経口投与，ロット番号：[redacted] アトゲパント 30 mg QD，錠剤，経口投与，ロット番号：[redacted] アトゲパント 60 mg QD，錠剤，経口投与，ロット番号：[redacted]
対照薬，用量，投与方法及びロット番号： アトゲパント 10 mg QD に対応するプラセボ，錠剤，経口投与，ロット番号：[redacted] アトゲパント 30 mg QD に対応するプラセボ，錠剤，経口投与，ロット番号：[redacted] アトゲパント 60 mg QD に対応するプラセボ，錠剤，経口投与，ロット番号：[redacted]
治療期間：約 32 週間（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［用量は盲検］，治験薬最終投与後 30 日間の追跡調査期間）
評価基準： 有効性： 有効性の評価は，被験者が eDiary（自宅で毎日使用）に記録した情報に基づいて実施した。eDiary は，頭痛の持続時間，特徴，症状，及び急性期治療薬の使用に関するデータの収集に使用し，これらをまとめて片頭痛日数，頭痛日数，急性期治療薬の使用日数，及びトリプタン系薬剤の使用日数を定義した。片頭痛による活動障害－ダイアリー（以下「AIM-D」），Activity Level and Activity Limitation，及び European Quality of Life - 5-Dimensional - 5 Level（以下「EQ-5D-5L」）についても eDiary を介して実施した。 その他の有効性及びヘルスアウトカム測定（治験薬に対する患者の満足度［PSSM］スケール，Headache Impact Test［以下「HIT-6」］，Migraine Disability Assessment［以下「MIDAS」］，患者の全般的印象度－変化［以下「PGIC」］，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」］，患者の全般的印象度－重症度［以下「PGIS」］，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」］，患者健康質問票-9［以下「PHQ-9」］，患者報告転帰測定情報システム 痛みによる支障－簡易版 6a［以下「PROMIS-PI」］及び 12 項目アロディニア症状チェックリスト［ASC-12］）は，決められた来院時に電子タブレット（eTablet）で実施した。 主要評価項目： 有効性の主要評価項目は，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変化量であった。ベースラインは，無作為化日前 28 日間の片頭痛日数と定義した。 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%以上減少した被験者の割合 ● 12 週時の MSQ v2.1 の日常役割機能の制限（以下「RFR」）ドメイン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 ● 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 その他の有効性評価項目及びヘルスアウトカム評価項目：

- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の MMD が 25%以上，50%以上，75%以上，100%改善（減少）した被験者の割合
- 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 25%以上，75%以上，100%改善（減少）した被験者の割合
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の MMD のベースラインからの変化量
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の月間頭痛日数のベースラインからの変化量
- 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，並びに 12 週間の二重盲検期間での平均値
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週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
- 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，並びに 12 週間の二重盲検期間での平均値
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の中等度 / 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での平均値
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週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での平均値
- 1–4 週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被験者の割合
- 症状（悪心及び / 又は嘔吐，羞明，並びに音恐怖症）を伴う月間頭痛日数のベースラインからの変化量
- 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
- 4 週時，8 週時及び 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
- 12 週時に 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
- 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「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
- WPAI: MIGRAINE で評価した 4 週時，8 週時及び 12 週時の片頭痛による生産性損失のベースラインからの変化量
  - percent work time missed ドメイン
  - percent impairment while working ドメイン
  - percent overall impairment ドメイン
  - percent activity impairment ドメイン
- 12 週時の MIDAS 合計スコアのベースラインからの変化量
- 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
- 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
- 4 週時，8 週時及び 12 週時の PGIS スコアのベースラインからの変化量
- 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変化量
- 4 週時及び 8 週時の MSQ v2.1 RFR ドメインスコアのベースラインからの変化量
- 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変化量
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の 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
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の 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
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の 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での平均値
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の 1 ヵ月あたりの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での平均値
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の 1 ヵ月あたりの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での平均値
- 12 週時の PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量
- 1–2 週，並びに 4 週時，8 週時及び 12 週時前後の特定の期間の 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

- 1–2 週，並びに 4 週時，8 週時及び 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
- 4 週時，8 週時及び 12 週時の PROMIS-PI 合計スコアのベースラインからの変化量

安全性：

有害事象モニタリング，バイタルサイン測定，ECG 検査，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査）並びに C-SSRS

統計手法：

有効性：

主要解析は，すべての被験者が二重盲検期間を完了し，データベース固定が行われた後に実施した。すべての被験者が Visit 5 を完了した後，すべての被験者が治験を完了するまで，治験責任医師及び被験者に対して治験薬の割付けに関する盲検性を維持した。

無作為化に使用した層別化因子による解析では，誤った層に無作為化された被験者は，特に指示がない限り，被験者が実際に属する層に従って解析した。

本試験では有効性データの中間解析は計画されなかった。

解析対象集団

Intent-to-treat（以下「ITT」）集団は，無作為化したすべての被験者で構成した。すべての有効性解析は，mITT 集団を用いて実施した。mITT 集団は，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 eDiary データを有し，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 回以上有するすべての無作為化した被験者で構成した。有効性解析では，実際に受けた投与にかかわらず，被験者の無作為割付けに従ってデータを解析した。

主要評価項目及び主な副次評価項目に関する潜在的な中間事象の取扱い

有効性の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 mITT 集団を対象に解析し，以下の方法を用いて潜在的な中間事象に対処した。

- 許容されたレスキュー薬の使用の有無にかかわらず，データを解析に含めた。
- 二重盲検期間を中止した後のデータをランダムな欠測（以下「MAR」）と仮定した。

副次評価項目は mITT 集団を対象に解析し，以下の方法を用いて潜在的な中間事象に対処した。

- eDiary データに基づく連続変数の副次評価項目は，対応する解析対象集団での主要評価項目について上述した方法と同じ方法で扱った。
- 50%レスポンダーは，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD がベースラインから 50%以上減少した被験者と定義した。二重盲検期間中の利用可能な MMD を基に平均月間頭痛日数を被験者ごとに算出し，レスポンダーとノンレスポンダーとに二分した。

有効性評価の収集及び導出

28 日間のベースライン期間中及び二重盲検期間中，被験者は毎日，毎日の頭痛の合計持続時間，頭痛の特徴及び症状，最も酷い疼痛の程度，並びに急性期頭痛治療薬の使用に関する情報を eDiary に記録した。被験者は，報告された情報が被験者の直近の報告後の期間にある限り，頭痛なしを含む頭痛データを eDiary 報告日及び eDiary 報告日の前日に報告することができた。これは 1 日「想起不能」の許容期間と定義された。

二重盲検期間中，投与 1 日目の無作為化後，4 週間ごとに 3 回来院した。実際には，連続する 2 回の来院の間隔が正確に 4 週間の期間の場合もあれば，そうでない場合もあり，来院が eDiary に記録された各 28 日間の期間と一致しない場合もあった（すなわち，1–4 週，5–8 週，及び 9–12 週は，1–28 日目，29–56 日目，及び 57–84 日目に相当する）。したがって，データ解析のため，無作為化日前の直近 28 日間の片頭痛日数を「ベースライン」とし，治験薬の初回投与日から起算して連続 28 日間のベースラインからの変化量を算出した。

無作為化するためには，被験者は 28 日間以上のベースライン期間にあり，28 日間のベースライン期間中に 20 日間以上（想起不能を含む）の eDiary データを報告しなければならなかった。報告されたベースラインデータが 28 日未満の場合，頭痛日数など「ベースライン」のカウント変数を比例配分して，計数を 28 日相当に標準化

した。投与開始後，頭痛日数は，連続した，かつ重複しない 4 週間（28 日間）の期間でカウントした。その後の 4 週間の期間まで持続した頭痛は，各期間に発現したものとして（記録された重症度及び持続期間とともに）カウントした。

被験者のベースライン後の eDiary 期間に 14 日以上 28 日未満の報告データがある場合は，比例配分法を用いた。被験者が報告した頭痛データが 14 日間未満の場合，その 28 日間の eDiary 期間における被験者の観測数は，当該期間に対して欠測となった。これらの比例配分法は，特に明記しない限り，eDiary データのすべての有効性解析に適用した。

主要評価項目の要約及び解析

有効性の主要評価項目は，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変化量であった。主要評価項目に関してアトゲパントの各用量がプラセボよりも優れているという主要仮説を検証するため，投与群，来院（月として導出される），有効性が確認されている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とした反復測定混合効果モデル（以下「MMRM」）を用いて，各 1 ヵ月期間における MMD のベースラインからの変化量を解析した。ベースラインスコア及びベースラインと来院の交互作用も共変量として含めた。「有効性が確認されている片頭痛予防薬の使用歴（あり / なし）」層では，電子症例報告書（eCRF）で収集された過去の投薬歴から導き出された実際の層別化因子を使用した。無構造共分散行列を用いて，被験者内反復測定値の共分散をモデル化した。モデルが収束しない場合は，Toeplitz 共分散構造を使用した。Toeplitz 共分散構造のモデルが収束しない場合は，複合対称共分散構造を使用した。分母の自由度の推定には Kenward-Roger の近似を用いた。欠測値 / 観察値の補完を行わない集計のみを用いて，ベースライン後のすべての値に基づいて解析を行った。二重盲検期間中に収集したデータのみを解析に含めた。常に，無作為化で割り付けられた投与群に基づいて被験者を解析した。

12 週間の投与期間全体にわたる平均治療効果を導き出すために，対比によって各アトゲパント投与群とプラセボ群を比較した。各治療効果及び投与群の比較は，最小二乗平均及び最小二乗平均の差，並びに標準誤差，95%信頼区間，並びに投与群間の差に対応する *P* 値によって推定した。

MMRM モデルにおける対比較を用いて，各用量のアトゲパントとプラセボの対比較を行った。主要評価項目についての感度分析として copy-reference 法を実施し，MAR の仮定からの逸脱の可能性に対する MMRM 解析の頑健性を評価した。この感度分析は，データがランダムではない欠測（MNAR）である場合の一種のパターン混合モデル（PMM）であり，反復解析は参照群のデータに基づく多重補完（以下「MI」）法により併合した。アトゲパント群の中止被験者では，中止後に治療効果がないと仮定した。被験者はプラセボ群のプロファイルに倣うと仮定し，copy-reference 法を用い，MAR 下でプラセボ群から推定した分布に基づいて欠測値を補完した。有効性の主要評価項目が非正規性である場合，追加の感度分析（MI とロバスト回帰の併用）を実施した。

共分散分析（以下「ANCOVA」）モデルを用いて主要評価項目の補助解析を実施した。ANCOVA モデルの目的変数は，各被験者の 12 週間の投与期間での平均 MMD のベースラインからの変化量であった。ANCOVA モデルには，投与，有効性が確認されている片頭痛予防薬の使用歴（あり / なし），及びベースラインのスコアを含めた。アトゲパントの各用量群とプラセボ投与群の治療差を推定し，優越性検定の対応する 95%信頼区間及び名目上の *P* 値とともに報告した。

副次評価項目の要約及び解析

本試験では有効性の副次評価項目について多重性の調整は行わなかった。

副次評価項目である頭痛日数，急性期治療薬使用日数，12 週時の 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，主要評価項目の解析に使用した方法と同様に解析した。50%レスポンダーは，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD がベースラインから 50%以上減少した被験者と定義し，各被験者について評価し，ロジスティック回帰モデルにより解析した。このモデルは反応に対して二項分布を仮定し，ロジットリンク関数を使用した。解析モデルには，投与群，有効性が確認されている片頭痛予防薬の使用歴（あり / なし），及びベースライン値を含めた。

脱落又は欠測データの処理

反復測定解析は，主要評価項目又は主要副次評価項目として指定した評価項目に対して MMRM を用いて行った。二重盲検期間を中止した後のデータを MAR と仮定した。

欠測データの感度分析は，MMD の 3 ヵ月平均に基づく ANCOVA モデル，及びプラセボ群を参照群とする copy-

reference 法を使用して実施した。

安全性：

すべての安全性解析は，2 つの安全性解析対象集団を用いて実施した。

- 安全性解析対象集団 1：二重盲検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
- 安全性解析対象集団 2：実薬継続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

安全性データの解析では，実際に受けた投与群（無作為化されたものではなく）に従って被験者を解析した。

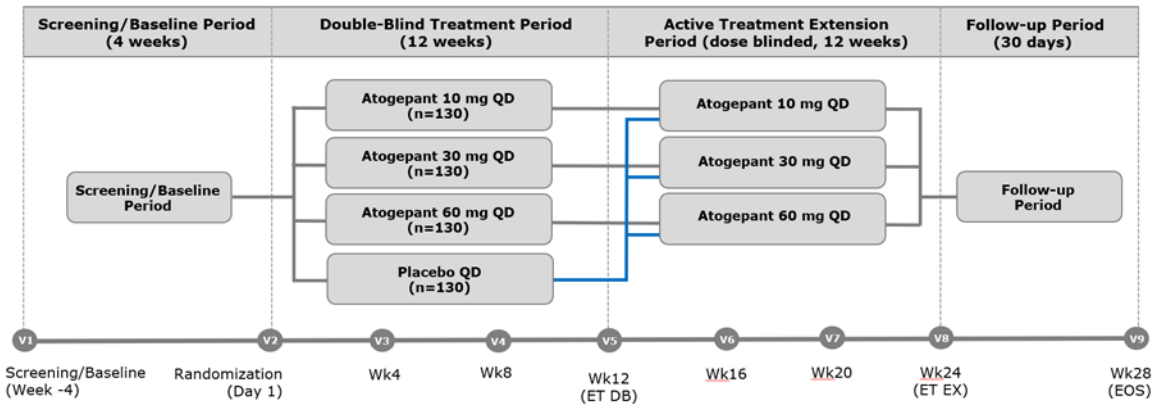
安全性パラメータには，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，ECG パラメータ及び C-SSRS が含まれた。臨床検査値，バイタルサイン及び ECG パラメータのそれぞれについて，治験薬の初回投与前の最後の欠測していない安全性評価を，当該安全性パラメータのすべての解析のベースラインとして使用した。

連続変数は，被験者数及び平均値，SD，中央値，最小値並びに最大値を用いて要約した。カテゴリー変数は，被験者数及び割合（%）を要約した。

二重盲検期間及び実薬継続投与期間について安全性評価項目の記述統計量を示した。特定の安全性評価項目については，経時的な傾向を示すために両投与期間（二重盲検期間及び実薬継続投与期間）の解析を実施した。

すべての被験者が二重盲検期間を完了し，データベースロック後に実施された二重盲検期間の主要解析の結果を要約した。データカットオフ日時点で利用可能な実薬継続投与期間の安全性の結果も含めた。

図 1. 試験デザインの概略（M22-056 試験）



DB = 二重盲検期間，EOS = 試験終了，ET = 早期中止，EX = 実薬継続投与期間，Wk = 週

Cross reference: M22-056 12w CSR Figure 1

試験結果

被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に示す。

524 例の被験者（ITT 集団）の多く（97.5%［511 / 524 例］）が二重盲検期間の 12 週時の来院を完了し，実薬継続投与期間に移行した。合計 16 例（3.1%）が 12 週時の来院を完了したが，データカットオフ時点で実薬継続投与期間中の状況は不明であった。12 例（2.3%）が二重盲検期間中に試験を中止した。5 例以上に認められた試験中止に至った主な理由は，被験者による同意撤回及びその他（死亡，追跡不能，被験者による同意撤回，治験依頼者による治験実施医療機関での試験中止，治験依頼者による試験中止，新型コロナウイルス感染症［以下

「COVID-19」］感染，COVID-19 による物流上の問題，物流上の問題［地政学的制約］以外）であった。

実薬継続投与期間に移行した被験者のうち 398 例が同期間を完了した。データカットオフ日時点で，全体で 351 例（67.0%）が試験を完了し，151 例（28.8%）が試験を継続中である。実薬継続投与期間中に 3 例以上で認められた試験を中止した主な理由は，有害事象及び被験者による同意撤回であった。

二重盲検期間にアトゲパント 10 mg QD 群に無作為化された 1 例が，実際にはアトゲパント 60 mg QD を投与された。二重盲検期間にプラセボを投与され，実薬継続投与期間にアトゲパント 60 mg QD 群に無作為化された 1 例が，実際には実薬継続投与期間にアトゲパント 30 mg QD を投与された。

人口統計学的及び他のベースラインの特性

人口統計学的特性（安全性解析対象集団 1），ベースライン特性（mITT 集団）及び原疾患のベースライン特性（安全性解析対象集団 1）をそれぞれ表 2，表 3，及び表 4 に示す。

平均年齢は 43.0 歳で，被験者の多くが女性（83.6%）であり，投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

mITT 集団の人口統計学的特性は，安全性解析対象集団の人口統計学的特性とおおむね一致していた。

安全性解析対象集団 1 で，原疾患のベースライン特性に投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。各投与群の被験者の多くは，前兆のない片頭痛と診断された。片頭痛の平均罹病期間は，全体で 21.6 年であり，投与群間で同程度であった。

全体で，被験者の 72.3%が過去に片頭痛予防薬（有効性が確認されている）の使用歴があり，投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

曝露状況

二重盲検期間の曝露状況を表 5 に示す。

二重盲検期間での各投与群の平均投与期間は，プラセボ群で 83.8 日，アトゲパント 10 mg QD 群で 83.5 日，30 mg QD 群で 82.9 日，及び 60 mg QD 群で 84.2 日であった。

有効性の結果

有効性評価項目の結果を表 6–表 12 に示す。

日本人被験者での EM 予防を目的としたアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，及び 60 mg QD は，プラセボより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は，プラセボと比較してアトゲパントの 3 つの各用量で，統計学的に有意で臨床的に意義のある差が認められた（いずれも $P < 0.0001$，多重性調整済み）。

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。

安全性の結果

日本人 EM 被験者を対象とした本試験では，12 週間の二重盲検期間及び 12 週間の実薬継続投与期間でのアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，及び 60 mg QD 経口投与の安全性及び忍容性は良好であった。

有害事象

二重盲検期間（安全性解析集団 1）での有害事象の発現状況を以下に示す。

有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 43.2%（57 / 132 例），アトゲパント 30 mg QD 群 38.9%（51 / 131 例），アトゲパント 10 mg QD 群 45.2%（57 /126 例），及びプラセボ群 46.3%（62 / 134 例）であった。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象は，便秘（アトゲパント 60 mg QD 群 9.8%［13 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 7.6%［10 例］，アトゲパント 10 mg QD 群 4.0%［5 例］，プラセボ群 4.5%［6 例］，以下同順），及び上咽頭炎（6.1%［8 例］，9.9%［13 例］，5.6%［7 例］，10.4%［14 例］）であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 15.2%（20 例），アトゲパント 30 mg QD 群 14.5%（19 例），アトゲパント 10 mg QD 群 10.3%（13 例），プラセボ群 6.7%（9 例）であった。

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連ありの有害事象は，好中球減少症（アトゲパント 60 mg QD 群 0%，アトゲパント 30 mg QD 群 0%，アトゲパント 10 mg QD 群 2.4%［3 例］，プラセボ群 0%，以下同順），便秘（9.8%［13 例］，6.9%［9 例］，3.2%［4 例］，2.2%［3 例］），悪心（3.0%［4 例］，1.5%［2 例］，0.8%［1 例］，0.7%［1 例］），及び食欲減退（1.5%［2 例］，2.3%［3 例］，0.8%［1 例］，0%）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（3 例以上）の治験薬と関連ありの器官別大分類は，血液およびリンパ系障害，胃腸障害，一般・全身障害および投与部位の状態，代謝および栄養障害，並びに神経系障害であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，高度の有害事象は認められなかった。

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 60 mg QD 群 100%（1/1 例），アトゲパント 30 mg QD 群 0%，アトゲパント 10 mg QD 群 33.3%（1/3 例），プラセボ群 0%であった。

いずれの投与群でも 2 例以上の被験者に発現した投与終了後の有害事象は認められなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 0%，アトゲパント 30 mg QD 群 0%，アトゲパント 10 mg QD 群 0.8%（1 例），プラセボ群 0%であった。

重篤な有害事象は，プリンツメタル狭心症（アトゲパント 60 mg QD 群 0%，アトゲパント 30 mg QD 群 0%，アトゲパント 10 mg QD 群 0.8%［1 例］，プラセボ群 0%）であった。

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 60 mg QD 群 0.8%（1 例），アトゲパント 30 mg QD 群 1.5%（2 例），アトゲパント 10 mg QD 群 0.8%（1 例），プラセボ群 0.7%（1 例）であり，いずれの投与群でも低かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，プリンツメタル狭心症（アトゲパント 60 mg QD 群 0%，アトゲパント 30 mg QD 群 0%，アトゲパント 10 mg QD 群 0.8%［1 例］，プラセボ群 0%，以下同順），嘔吐（0.8%［1 例］，0%，0%，0%），胃腸炎（0%，0.8%［1 例］，0%，0%），食欲減退（0.8%［1 例］，0%，0%，0%），膣出血（女性被験者のみ）（0%，0%，0%，0.9%［1 / 117 例］），及び脱毛症（0%，0.8%［1 例］，0%，0%）であった。

特に注目すべき有害事象

C-SSRS 評価では，二重盲検期間にタイプ 4 又は 5 の自殺念慮及び自殺行動は認められず，タイプ 1（死んでしまいたいという願望）の自殺念慮がアトゲパント 30 mg QD 群の 1 例（0.8%）で認められた。実薬継続投与期間では，自殺念慮及び自殺行動は報告されなかった。安全性追跡調査期間中，C-SSRS 評価による自殺念慮及び自殺行動は認められなかった。

ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 上昇が 2 例に認められ，臨床判定委員会によりアトゲパントとおそらく関連ありと判定された。被験者ごとの評価，臨床判定委員会による盲検下での判定，並びに被験者全体のパターン及び / 又は傾向の評価に基づき，アトゲパントに関連する肝臓に対する安全性の問題は確認されなかった。

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。

本試験で発現した有害事象を以下のとおり示す。

項目	全体集団
有害事象の要約	表 13（Table 14.3__1.1.1）
すべての有害事象	表 14（Table 14.3__1.2.1）
因果関係別有害事象	表 15（Table 14.3__1.6.1）
重症度別有害事象	表 16（Table 14.3__1.5.1）
重篤な有害事象	表 17（Table 14.3__2.1.1）
治験薬の投与中止に至った有害事象	表 18（Table 14.3__2.2.1）

臨床検査

臨床検査値に臨床的に意義のある変化の傾向は認められなかった。

バイタルサイン

二重盲検期間にベースラインから 7%以上の体重減少が認められた被験者の割合は，アトゲパント 60 mg QD 群で 5.3%（7/132 例），プラセボ群で 0.7%（1/134 例）であった。アトゲパント 30 mg QD 群及びアトゲパント 10 mg QD 群ではベースラインから 7%以上の体重減少は認められなかった。

その他のバイタルサインに臨床的に意義のある変化の傾向は認められなかった。

ECG

ECG の結果に意味のある変化は認められなかった。

結論

日本人の成人 EM 被験者を対象に評価した，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で，アトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，及び 60 mg QD はプラセボより優れていることが示された。

すべての副次評価項目でプラセボと比較してアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，及び 60 mg QD は，大幅なベースラインからの改善を示した（$P \leq 0.05$，名目上の P 値）。

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。

アトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，及び 60 mg QD は，日本人 EM 被験者で許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。発現割合の高かった有害事象は，アトゲパントの既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた。安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

参考文献

1. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al.; ADVANCE Study Group. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. N Engl J Med. 2021;385(8):695-706.
2. Sakai F, Ozeki A, Skljarevski V. Efficacy and safety of galcanezumab for prevention of migraine headache in Japanese patients with episodic migraine: A phase 2 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2020;3:1-10.
3. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. Headache. 2021;61(7):1102-11.

4. Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, et al. A Randomized Phase 2 Study of Erenumab for the Prevention of Episodic Migraine in Japanese Adults. Headache. 2019;59(10):1731-42.
5. Takeshima T, Sakai F, Hirata K, et al. Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache. 2021;61(6):927-35.

表1

[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 14.1__1.6.1

Subject Disposition - Double-Blind Treatment Period
(Intent-to-Treat Population)

Disposition	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=127) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)	Total (N=524) n (%)
Total Randomized	134	127	131	132	524
Never received any study treatment	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)
Received randomized study treatment	133 (99.3)	126 (99.2)	131 (100)	131 (99.2)	521 (99.4)
Received study treatment other than randomized	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	2 (0.4)
Completed Week 12 Visit (Visit 5)	131 (97.8)	124 (97.6)	126 (96.2)	130 (98.5)	511 (97.5)
Ongoing in the study with unknown extension treatment status	2 (1.5)	3 (2.4)	4 (3.1)	7 (5.3)	16 (3.1)
Treated in the active treatment extension period	129 (96.3)	121 (95.3)	122 (93.1)	123 (93.2)	495 (94.5)
Discontinued Study - Double-Blind Treatment Period	3 (2.2)	3 (2.4)	4 (3.1)	2 (1.5)	12 (2.3)
Primary Reason for Study Discontinuation					
Death	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
Withdrawal by subject	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	5 (1.0)
Site terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0
COVID-19 infection	0	0	0	0	0
COVID-19 logistical restrictions	0	0	0	0	0
Logistical problem [geo-political restrictions]	0	0	0	0	0
Other	1 (0.7)	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	6 (1.1)

The Intent-to-Treat (ITT) population includes all randomized subjects.
N = Number of randomized subjects.
n = Number of subjects in the specific category.

Program source code: [redacted]

表2

[redacted]20[redacted] 11:09 <[redacted]>
Atogepant
STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])
R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.1__3.1.1

Demographics
(Safety Population 1)

Parameter	Placebo (N=134)	Atogepant 10 mg (N=126)	Atogepant 30 mg (N=131)	Atogepant 60 mg (N=132)	Total (N=523)
Age (years)					
Mean (SD)	44.8 (10.54)	41.3 (11.71)	43.2 (11.40)	42.5 (10.25)	43.0 (11.02)
Median	45.5	43.5	45.0	43.0	44.0
Q1, Q3	37.0, 51.0	31.0, 49.0	34.0, 51.0	35.0, 50.0	35.0, 51.0
Min, Max	21, 73	19, 74	18, 69	19, 64	18, 74
n	134	126	131	132	523
Age Group, n (%)					
< 20	0	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.5)	5 (1.0)
20-29	12 (9.0)	22 (17.5)	17 (13.0)	17 (12.9)	68 (13.0)
30-39	25 (18.7)	29 (23.0)	32 (24.4)	30 (22.7)	116 (22.2)
40-49	53 (39.6)	42 (33.3)	38 (29.0)	46 (34.8)	179 (34.2)
50-59	34 (25.4)	26 (20.6)	32 (24.4)	33 (25.0)	125 (23.9)
60-69	9 (6.7)	4 (3.2)	11 (8.4)	4 (3.0)	28 (5.4)
>= 70	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	2 (0.4)
Age Group, n (%)					
< 40	37 (27.6)	53 (42.1)	50 (38.2)	49 (37.1)	189 (36.1)
>= 40 - < 65	92 (68.7)	71 (56.3)	79 (60.3)	83 (62.9)	325 (62.1)
>= 65	5 (3.7)	2 (1.6)	2 (1.5)	0	9 (1.7)
Sex, n (%)					
Male	17 (12.7)	20 (15.9)	27 (20.6)	22 (16.7)	86 (16.4)
Female	117 (87.3)	106 (84.1)	104 (79.4)	110 (83.3)	437 (83.6)

Age is relative to informed consent date.
[1] subjects who reported multiple races are only included in the Multiple category.
N = Number of subjects in the Safety Population 1.
n = Number of subjects within a specific category.
Percentages calculated on non-missing values.
Nicotine/Alcohol percentages calculated on non-unknown values, a subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco, a subject will be counted in the category closest to user.

Program source code: [redacted]

Table 14.1__3.1.1

Demographics
(Safety Population 1)

Parameter	Placebo (N=134)	Atogepant 10 mg (N=126)	Atogepant 30 mg (N=131)	Atogepant 60 mg (N=132)	Total (N=523)
Race, n (%)					
White	0	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0	0
Asian	134 (100)	126 (100)	131 (100)	132 (100)	523 (100)
Japanese	134 (100)	126 (100)	131 (100)	132 (100)	523 (100)
Chinese	0	0	0	0	0
Korean	0	0	0	0	0
Taiwanese	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
American Indian Or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Multiple [1]	0	0	0	0	0
Race Group, n (%)					
White	0	0	0	0	0
All Other Races	134 (100)	126 (100)	131 (100)	132 (100)	523 (100)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
Not Hispanic or Latino	133 (99.3)	126 (100)	131 (100)	132 (100)	522 (99.8)
Weight (kg)					
Mean (SD)	58.2 (10.50)	58.3 (11.60)	57.9 (10.83)	58.3 (11.68)	58.2 (11.12)
Median	55.8	56.3	57.2	55.4	56.2
Q1, Q3	49.9, 65.6	49.9, 64.5	50.4, 64.3	49.6, 62.5	49.9, 64.1
Min, Max	42, 95	40, 100	40, 93	41, 100	40, 100
n	134	126	131	132	523

Age is relative to informed consent date.
[1] subjects who reported multiple races are only included in the Multiple category.
N = Number of subjects in the Safety Population 1.
n = Number of subjects within a specific category.
Percentages calculated on non-missing values.
Nicotine/Alcohol percentages calculated on non-unknown values, a subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco, a subject will be counted in the category closest to user.

Program source code: [redacted]

Table 14.1__3.1.1

Demographics
(Safety Population 1)

Parameter	Placebo (N=134)	Atogepant 10 mg (N=126)	Atogepant 30 mg (N=131)	Atogepant 60 mg (N=132)	Total (N=523)
Height (cm)					
Mean (SD)	159.9 (6.79)	160.4 (7.04)	160.9 (7.53)	160.5 (7.53)	160.4 (7.22)
Median	159.0	159.0	160.0	159.0	159.0
Q1, Q3	155.0, 163.0	156.0, 163.0	155.0, 166.0	156.0, 164.0	156.0, 164.0
Min, Max	144, 179	147, 187	146, 179	146, 183	144, 187
n	134	126	131	132	523
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	22.7 (3.67)	22.6 (3.60)	22.3 (3.38)	22.6 (3.92)	22.5 (3.64)
Median	22.1	21.8	21.9	21.7	21.9
Q1, Q3	19.9, 24.5	20.1, 24.6	19.9, 24.1	19.8, 24.3	19.9, 24.4
Min, Max	17, 34	16, 38	16, 32	17, 40	16, 40
n	134	126	131	132	523
BMI classification, n (%)					
Underweight (< 18.5)	12 (9.0)	14 (11.1)	16 (12.2)	10 (7.6)	52 (9.9)
Normal (>= 18.5 - < 25)	91 (67.9)	82 (65.1)	90 (68.7)	93 (70.5)	356 (68.1)
Overweight (>= 25 - < 30)	23 (17.2)	26 (20.6)	20 (15.3)	23 (17.4)	92 (17.6)
Obese (>= 30)	8 (6.0)	4 (3.2)	5 (3.8)	6 (4.5)	23 (4.4)

Age is relative to informed consent date.
[1] subjects who reported multiple races are only included in the Multiple category.
N = Number of subjects in the Safety Population 1.
n = Number of subjects within a specific category.
Percentages calculated on non-missing values.
Nicotine/Alcohol percentages calculated on non-unknown values, a subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco, a subject will be counted in the category closest to user.

Program source code: [redacted]

Table 14.1__3.1.1

Demographics
(Safety Population 1)

Parameter	Placebo (N=134)	Atogepant 10 mg (N=126)	Atogepant 30 mg (N=131)	Atogepant 60 mg (N=132)	Total (N=523)
Nicotine, n (%)					
Current	10 (7.5)	15 (11.9)	17 (13.0)	15 (11.4)	57 (10.9)
Former	19 (14.2)	18 (14.3)	21 (16.0)	23 (17.4)	81 (15.5)
Never	105 (78.4)	93 (73.8)	93 (71.0)	94 (71.2)	385 (73.6)
Unknown	0	0	0	0	0
Alcohol, n (%)					
Current	83 (61.9)	64 (50.8)	79 (60.3)	82 (62.1)	308 (58.9)
Former	20 (14.9)	18 (14.3)	18 (13.7)	15 (11.4)	71 (13.6)
Never	31 (23.1)	44 (34.9)	34 (26.0)	35 (26.5)	144 (27.5)
Unknown	0	0	0	0	0

Age is relative to informed consent date.
[1] subjects who reported multiple races are only included in the Multiple category.
N = Number of subjects in the Safety Population 1.
n = Number of subjects within a specific category.
Percentages calculated on non-missing values.
Nicotine/Alcohol percentages calculated on non-unknown values, a subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco, a subject will be counted in the category closest to user.

Program source code: [redacted]

表3

[redacted]20[redacted] 11:10 <[redacted]>
Atogepant
STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])
R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.1__3.2

Baseline Efficacy Parameters
(Modified Intent-to-Treat Population)

Parameter	Placebo (N=133)	Atogepant 10 mg (N=127)	Atogepant 30 mg (N=130)	Atogepant 60 mg (N=131)	Total (N=521)
Number of Migraine Days					
Mean (SD)	7.20 (2.397)	7.24 (2.444)	7.34 (2.279)	7.07 (2.320)	7.21 (2.356)
Median	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
Q1, Q3	6.00, 9.00	5.00, 9.00	5.00, 9.00	5.00, 9.00	5.00, 9.00
Min, Max	4.0, 14.0	4.0, 14.0	4.0, 13.0	4.0, 13.0	4.0, 14.0
n	133	127	130	131	521
Number of Migraine Days					
< 8 Days	86 (64.7)	75 (59.1)	71 (54.6)	83 (63.4)	315 (60.5)
>= 8 Days	47 (35.3)	52 (40.9)	59 (45.4)	48 (36.6)	206 (39.5)
Number of Headache Days					
Mean (SD)	8.51 (2.409)	8.45 (2.488)	8.64 (2.465)	8.20 (2.675)	8.45 (2.509)
Median	8.00	8.00	9.00	8.00	8.00
Q1, Q3	7.00, 10.00	7.00, 10.00	7.00, 11.00	6.00, 10.00	7.00, 10.00
Min, Max	4.0, 14.0	4.0, 14.0	4.0, 14.0	4.0, 14.0	4.0, 14.0
n	133	127	130	131	521
Number of Acute Medication Use Days					
Mean (SD)	6.35 (2.600)	6.00 (2.953)	6.38 (2.759)	6.23 (2.705)	6.24 (2.751)
Median	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
Q1, Q3	5.00, 8.00	4.00, 8.00	4.00, 8.00	5.00, 8.00	4.00, 8.00
Min, Max	0.0, 13.0	0.0, 13.0	0.0, 13.0	0.0, 14.0	0.0, 14.0
n	133	127	130	131	521

AIM-D = Activity Impairment in Migraine - Diary.
MSQ v2.1 = Migraine Specific Quality of Life Questionnaire, Version 2.1.
Baseline migraine days, headache days, acute medication use days and AIM-D domain scores are based on eDiary data from the last 28 days in the screening period.

Program source code: [redacted]

Table 14.1__3.2

Baseline Efficacy Parameters
(Modified Intent-to-Treat Population)

Parameter	Placebo (N=133)	Atogepant 10 mg (N=127)	Atogepant 30 mg (N=130)	Atogepant 60 mg (N=131)	Total (N=521)
MSQ v2.1 Role Function Restrictive Domain Score					
Mean (SD)	68.27 (15.339)	65.31 (16.205)	63.91 (17.279)	65.71 (15.185)	65.82 (16.050)
Median	68.57	65.71	68.57	65.71	68.57
Q1, Q3	60.00, 77.14	60.00, 77.14	57.14, 77.14	60.00, 74.29	60.00, 77.14
Min, Max	11.4, 100.0	2.9, 97.1	5.7, 91.4	0.0, 100.0	0.0, 100.0
n	133	127	130	131	521
Performance of Daily Activities Domain Score of the AIM-D					
Mean (SD)	10.07 (5.755)	10.61 (5.803)	11.15 (6.159)	10.22 (5.030)	10.51 (5.700)
Median	9.10	9.93	10.54	10.00	9.94
Q1, Q3	5.83, 13.19	6.02, 13.80	6.57, 14.21	6.24, 13.47	6.12, 13.76
Min, Max	0.4, 29.6	1.2, 35.4	1.4, 37.3	1.4, 24.4	0.4, 37.3
n	133	126	130	130	519
Physical Impairment Domain Score of the AIM-D					
Mean (SD)	9.46 (6.192)	10.39 (6.569)	10.44 (6.116)	9.69 (5.176)	9.99 (6.030)
Median	8.70	9.62	10.00	8.84	9.44
Q1, Q3	4.46, 12.68	5.89, 12.59	6.61, 13.33	6.15, 12.14	5.71, 12.78
Min, Max	0.2, 34.4	1.6, 45.4	0.4, 39.0	0.8, 26.8	0.2, 45.4
n	133	126	130	130	519

AIM-D = Activity Impairment in Migraine - Diary.
MSQ v2.1 = Migraine Specific Quality of Life Questionnaire, Version 2.1.
Baseline migraine days, headache days, acute medication use days and AIM-D domain scores are based on eDiary data from the last 28 days in the screening period.

Program source code: [redacted]

表4

[redacted]20[redacted] 11:10 <[redacted]>
Atogepant
STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])
R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.1__4.1.1

Migraine History
(Safety Population 1)

Parameter Category Statistics	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)	Total (N=523) n (%)
Migraine Diagnosis, n1 (%)					
With Aura	13 (9.7)	19 (15.1)	30 (22.9)	24 (18.2)	86 (16.4)
Without Aura	102 (76.1)	95 (75.4)	89 (67.9)	96 (72.7)	382 (73.0)
Both	19 (14.2)	12 (9.5)	12 (9.2)	12 (9.1)	55 (10.5)
Missing	0	0	0	0	0
Migraine Disorder Duration in Years					
Mean (SD)	23.8 (12.16)	20.4 (12.02)	21.7 (11.09)	20.5 (11.37)	21.6 (11.72)
Median	23.5	18.5	20.0	18.0	20.0
Q1, Q3	14.8, 32.0	11.0, 30.0	13.0, 28.0	12.0, 29.0	12.0, 30.0
Min, Max	2, 59	2, 55	1, 55	2, 51	1, 59
n	134	126	131	132	523
Migraine Prevention Medication in the Past, n1 (%)					
Yes	95 (70.9)	92 (73.0)	94 (71.8)	97 (73.5)	378 (72.3)
No	39 (29.1)	34 (27.0)	37 (28.2)	35 (26.5)	145 (27.7)
Missing	0	0	0	0	0
Average Number of Migraine Days per Month in Last 3 Months					
Mean (SD)	7.5 (2.16)	7.2 (2.38)	7.5 (2.45)	7.9 (2.43)	7.5 (2.36)
Median	8.0	7.0	7.0	8.0	7.0
Q1, Q3	6.0, 9.0	5.0, 9.0	5.0, 10.0	6.0, 10.0	6.0, 9.0
Min, Max	4, 14	4, 14	4, 14	4, 14	4, 14
n	134	126	131	132	523

N = Number of subjects in the Safety Population 1.
n1 = Number of subjects within a specific category.
n = Number of subjects with non-missing values in the specific category.
Percentages calculated on non-missing values.
[1] Current usual treatment for acute migraine. Subjects may be counted in more than 1 acute medication treatment.

Program source code: [redacted]

Table 14.1__4.1.1

Migraine History
(Safety Population 1)

Parameter Category Statistics	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)	Total (N=523) n (%)
Average Number of Headache Days per Month in Last 3 Months					
Mean (SD)	8.1 (2.56)	7.5 (2.54)	7.6 (2.71)	8.3 (2.50)	7.9 (2.59)
Median	8.0	8.0	7.0	8.0	8.0
Q1, Q3	6.0, 10.0	5.0, 10.0	5.0, 10.0	6.0, 10.0	6.0, 10.0
Min, Max	0, 14	0, 14	0, 14	4, 14	0, 14
n	134	126	131	132	523
Acute Medication Treatment [1], n1 (%)					
Yes	132 (98.5)	125 (99.2)	131 (100.0)	129 (97.7)	517 (98.9)
Triptan	109 (82.6)	100 (80.0)	109 (83.2)	111 (86.0)	429 (83.0)
Ergot or Ergot Combinations	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
NSAID	93 (70.5)	87 (69.6)	96 (73.3)	91 (70.5)	367 (71.0)
Acetaminophen	20 (15.2)	20 (16.0)	15 (11.5)	14 (10.9)	69 (13.3)
Opiate or Opiate Combinations	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.4)
Antiemetic Agent	26 (19.7)	23 (18.4)	31 (23.7)	29 (22.5)	109 (21.1)
Ditan	10 (7.6)	7 (5.6)	7 (5.3)	12 (9.3)	36 (7.0)
No	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.3)	6 (1.1)
Advice on Lifestyle Alterations, n1 (%)					
Yes	48 (35.8)	38 (30.2)	43 (32.8)	51 (38.6)	180 (34.4)
No	86 (64.2)	88 (69.8)	88 (67.2)	81 (61.4)	343 (65.6)
Missing	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in the Safety Population 1.
n1 = Number of subjects within a specific category.
n = Number of subjects with non-missing values in the specific category.
Percentages calculated on non-missing values.
[1] Current usual treatment for acute migraine. Subjects may be counted in more than 1 acute medication treatment.

表5

[redacted]20[redacted] 11:09 <[redacted]>
Atogepant
STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])
R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.1__2.1.1

Extent of Exposure - Double Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

	Placebo (N=134)	Atogepant 10 mg (N=126)	Atogepant 30 mg (N=131)	Atogepant 60 mg (N=132)
Duration interval (day) - n1(%)				
>= 1 days	134 (100)	126 (100)	131 (100)	132 (100)
>= 7 days	134 (100)	126 (100)	130 (99.2)	132 (100)
>= 14 days	133 (99.3)	126 (100)	130 (99.2)	131 (99.2)
>= 21 days	133 (99.3)	126 (100)	129 (98.5)	131 (99.2)
>= 28 days	133 (99.3)	125 (99.2)	128 (97.7)	131 (99.2)
>= 35 days	133 (99.3)	123 (97.6)	128 (97.7)	131 (99.2)
>= 42 days	133 (99.3)	123 (97.6)	128 (97.7)	131 (99.2)
>= 49 days	133 (99.3)	123 (97.6)	128 (97.7)	131 (99.2)
>= 56 days	133 (99.3)	123 (97.6)	128 (97.7)	130 (98.5)
>= 63 days	133 (99.3)	123 (97.6)	128 (97.7)	130 (98.5)
>= 70 days	133 (99.3)	123 (97.6)	128 (97.7)	130 (98.5)
>= 77 days	133 (99.3)	123 (97.6)	125 (95.4)	130 (98.5)
>= 84 days	124 (92.5)	120 (95.2)	121 (92.4)	127 (96.2)
n	134	126	131	132
Mean (SD)	83.8 (6.83)	83.5 (9.00)	82.9 (10.67)	84.2 (6.91)
Median	84.0	84.0	84.0	84.0
Q1, Q3	84.0, 85.0	84.0, 85.0	84.0, 85.0	84.0, 85.0
Min, Max	7, 92	23, 98	1, 92	7, 92
Subject-Years	30.75	28.79	29.74	30.42

Treatment Duration = last study treatment date in the DB period - first study treatment date in the DB period + 1.
Subject-Years = (total treatment duration in days)/365.25.
N = Number of subjects in the Safety Population 1.
n1 = Number of subjects within a specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n1/N).

Program source code: [redacted]

表6

[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__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]

表8

[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__3.2

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]

表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__3.3

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]

表10

[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]

表11

[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]

表12

[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]

表13

[redacted]20[redacted] 11:16 <[redacted]>
Atogepant
STUDY M22-056 Interim analysis (Cut-off date: [redacted]20[redacted])
R&D/24/2510 - CLINICAL/STATISTICAL

Table 14.3__1.1.1

Overview of Treatment-Emergent Adverse Events and All Deaths - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (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.

Program source code: [redacted]

表14

[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__1.2.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Any Adverse Event	62 (46.3)	57 (45.2)	51 (38.9)	57 (43.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
プリンツメタル狭心症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	3 (2.3)
回転性めまい	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	3 (2.3)
眼障害	1 (0.7)	4 (3.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
アレルギー性眼瞼炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜弛緩症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドライアイ	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	19 (14.2)	14 (11.1)	23 (17.6)	25 (18.9)
便秘	6 (4.5)	5 (4.0)	10 (7.6)	13 (9.8)
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)
上腹部痛	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)

Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.
Percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of subjects of the appropriate sex.
N = number of subjects in the Safety Population 1.
n = number of subjects in the specific category.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.2.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
口角口唇炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
胃炎	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
嘔吐	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
腹部不快感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
軟便	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
血便排泄	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
口内炎	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.2)	4 (3.2)	3 (2.3)	4 (3.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.3)
無力症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
疲労	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.
Percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of subjects of the appropriate sex.
N = number of subjects in the Safety Population 1.
n = number of subjects in the specific category.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.2.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
発熱	2 (1.5)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	31 (23.1)	20 (15.9)	25 (19.1)	25 (18.9)
上咽頭炎	14 (10.4)	7 (5.6)	13 (9.9)	8 (6.1)
インフルエンザ	2 (1.5)	2 (1.6)	0 (0.0)	5 (3.8)
COVID-19	3 (2.2)	2 (1.6)	2 (1.5)	3 (2.3)
コロナウイルス感染	2 (1.5)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.5)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
咽頭炎	2 (1.5)	3 (2.4)	3 (2.3)	1 (0.8)
肺炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
上気道感染	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)
外陰部腟カンジダ症[f]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
急性副鼻腔炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	0 (0.0)
毛包炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.
Percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of subjects of the appropriate sex.
N = number of subjects in the Safety Population 1.
n = number of subjects in the specific category.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.2.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
歯冠周囲炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
足部白癬	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.5)	4 (3.2)	2 (1.5)	2 (1.5)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
外傷後頚部症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
上顎炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (0.8)
ヘリコバクター検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
心電図異常Q波	1 (0.7)	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.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.
Percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of subjects of the appropriate sex.
N = number of subjects in the Safety Population 1.
n = number of subjects in the specific category.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.2.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	3 (2.4)	4 (3.1)	3 (2.3)
食欲減退	0 (0.0)	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (1.5)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
脂質異常症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.0)
背部痛	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.3)
関節炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋骨格硬直	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱平坦化	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (0.8)	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）	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	5 (3.7)	4 (3.2)	3 (2.3)	6 (4.5)
浮動性めまい	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.5)
傾眠	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.5)
異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
後頭神経痛	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)

Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.
Percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of subjects of the appropriate sex.
N = number of subjects in the Safety Population 1.
n = number of subjects in the specific category.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.2.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
神経症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.5)
重度月経出血[f]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
外陰腟そう痒症[f]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
子宮内膜増殖症[f]	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経[f]	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ホルモン付加ＩＵＤ使用時の不正性器出血[f]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
腟出血[f]	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.7)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.5)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
咳嗽	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳喘息	1 (0.7)	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.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.
Percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of subjects of the appropriate sex.
N = number of subjects in the Safety Population 1.
n = number of subjects in the specific category.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.2.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
鼻漏	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
声帯の炎症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	5 (4.0)	7 (5.3)	2 (1.5)
発疹	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)
色素沈着障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛細血管拡張症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.
Percentages for sex-specific TEAE are relative to the number of subjects of the appropriate sex.
N = number of subjects in the Safety Population 1.
n = number of subjects in the specific category.

Program source code: [redacted]

表15

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Any adverse event	62 (46.3)	57 (45.2)	51 (38.9)	57 (43.2)
No reasonable possibility	53 (39.6)	44 (34.9)	32 (24.4)	37 (28.0)
Reasonable possibility	9 (6.7)	13 (10.3)	19 (14.5)	20 (15.2)
Unknown	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	3 (2.4)	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	3 (2.4)	0	0
Unknown	0	0	0	0
貧血	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
白血球減少症	0	2 (1.6)	0	0
No reasonable possibility	0	0	0	0
Reasonable possibility	0	2 (1.6)	0	0
Unknown	0	0	0	0
好中球減少症	0	3 (2.4)	0	0
No reasonable possibility	0	0	0	0
Reasonable possibility	0	3 (2.4)	0	0
Unknown	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
心臓障害	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
プリンツメタル狭心症	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.7)	0	2 (1.5)	3 (2.3)
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	1 (0.8)	3 (2.3)
Reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Unknown	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.7)	0	2 (1.5)	3 (2.3)
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	1 (0.8)	3 (2.3)
Reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Unknown	0	0	0	0
眼障害	1 (0.7)	4 (3.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
No reasonable possibility	1 (0.7)	4 (3.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	1 (0.8)

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
アレルギー性眼瞼炎	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
結膜弛緩症	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
ドライアイ	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
眼の異物感	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
胃腸障害	19 (14.2)	14 (11.1)	23 (17.6)	25 (18.9)
No reasonable possibility	12 (9.0)	6 (4.8)	10 (7.6)	7 (5.3)
Reasonable possibility	7 (5.2)	8 (6.3)	13 (9.9)	18 (13.6)
Unknown	0	0	0	0
便秘	6 (4.5)	5 (4.0)	10 (7.6)	13 (9.8)
No reasonable possibility	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	3 (2.2)	4 (3.2)	9 (6.9)	13 (9.8)
Unknown	0	0	0	0
悪心	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (3.1)	6 (4.5)
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)
Reasonable possibility	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.5)	4 (3.0)
Unknown	0	0	0	0
下痢	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	5 (3.8)
No reasonable possibility	1 (0.7)	1 (0.8)	0	3 (2.3)
Reasonable possibility	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)
Unknown	0	0	0	0
上腹部痛	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)
No reasonable possibility	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)
Reasonable possibility	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Unknown	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Unknown	0	0	0	0
口角口唇炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
胃炎	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
No reasonable possibility	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Unknown	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
腹部不快感	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
腹部膨満	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	0	0	0
Reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Unknown	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Unknown	0	0	0	0
齲歯	0	3 (2.4)	0	0
No reasonable possibility	0	3 (2.4)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
消化不良	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
軟便	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Unknown	0	0	0	0
痔核	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Unknown	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
口内炎	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Reasonable possibility	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
Unknown	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.2)	4 (3.2)	3 (2.3)	4 (3.0)
No reasonable possibility	3 (2.2)	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (2.3)
Unknown	0	0	0	0
倦怠感	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)
Unknown	0	0	0	0
無力症	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Unknown	0	0	0	0
疲労	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Unknown	0	0	0	0
肉芽腫	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Unknown	0	0	0	0
発熱	2 (1.5)	2 (1.6)	0	0
No reasonable possibility	2 (1.5)	2 (1.6)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	31 (23.1)	20 (15.9)	25 (19.1)	25 (18.9)
No reasonable possibility	31 (23.1)	20 (15.9)	23 (17.6)	25 (18.9)
Reasonable possibility	0	0	2 (1.5)	0
Unknown	0	0	0	0
上咽頭炎	14 (10.4)	7 (5.6)	13 (9.9)	8 (6.1)
No reasonable possibility	14 (10.4)	7 (5.6)	12 (9.2)	8 (6.1)
Reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Unknown	0	0	0	0
インフルエンザ	2 (1.5)	2 (1.6)	0	5 (3.8)
No reasonable possibility	2 (1.5)	2 (1.6)	0	5 (3.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
COVID-19	3 (2.2)	2 (1.6)	2 (1.5)	3 (2.3)
No reasonable possibility	3 (2.2)	2 (1.6)	2 (1.5)	3 (2.3)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
コロナウイルス感染	2 (1.5)	2 (1.6)	0	2 (1.5)
No reasonable possibility	2 (1.5)	2 (1.6)	0	2 (1.5)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
咽頭炎	2 (1.5)	3 (2.4)	3 (2.3)	1 (0.8)
No reasonable possibility	2 (1.5)	3 (2.4)	3 (2.3)	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
肺炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
白癬感染	0	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 [f]	0	0	0	1 (0.9)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.9)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
虫垂炎	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
膀胱炎	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	0
No reasonable possibility	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
胃腸炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Unknown	0	0	0	0
帯状疱疹	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Unknown	0	0	0	0
歯冠周囲炎	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
歯周炎	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
鼻炎	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
足部白癬	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
尿路感染	0	2 (1.6)	0	0
No reasonable possibility	0	2 (1.6)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.5)	4 (3.2)	2 (1.5)	2 (1.5)
No reasonable possibility	2 (1.5)	4 (3.2)	2 (1.5)	2 (1.5)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	1 (0.8)

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
動物咬傷	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
上顎炎	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
処置による疼痛	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
肋骨骨折	0	2 (1.6)	0	0
No reasonable possibility	0	2 (1.6)	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
創傷	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
臨床検査	1 (0.7)	0	3 (2.3)	1 (0.8)
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	2 (1.5)	0
Unknown	0	0	0	0
ヘリコバクター検査陽性	0	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
心電図異常Q波	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Unknown	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Unknown	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Unknown	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Unknown	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	3 (2.4)	4 (3.1)	3 (2.3)
No reasonable possibility	0	2 (1.6)	0	0
Reasonable possibility	0	1 (0.8)	4 (3.1)	3 (2.3)
Unknown	0	0	0	0
食欲減退	0	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (1.5)
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	1 (0.8)	3 (2.3)	2 (1.5)
Unknown	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
食欲亢進	0	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Unknown	0	0	0	0
脂質異常症	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Unknown	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.0)
No reasonable possibility	5 (3.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.0)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
背部痛	2 (1.5)	0	1 (0.8)	3 (2.3)
No reasonable possibility	2 (1.5)	0	1 (0.8)	3 (2.3)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
関節炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
脊柱平坦化	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
腱鞘炎	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	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）	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
神経系障害	5 (3.7)	4 (3.2)	3 (2.3)	6 (4.5)
No reasonable possibility	4 (3.0)	4 (3.2)	1 (0.8)	3 (2.3)
Reasonable possibility	1 (0.7)	0	2 (1.5)	3 (2.3)
Unknown	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (1.5)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
No reasonable possibility	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Unknown	0	0	0	0
傾眠	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)
No reasonable possibility	0	0	0	0
Reasonable possibility	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)
Unknown	0	0	0	0
異常感覚	0	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
後頭神経痛	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Unknown	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
味覚障害	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
緊張性頭痛	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
精神障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
不眠症	0	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
神経症	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	2 (1.6)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Unknown	0	0	0	0
蛋白尿	0	2 (1.6)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Unknown	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (2.2)	0	1 (0.8)	2 (1.5)
No reasonable possibility	2 (1.5)	0	1 (0.8)	2 (1.5)
Reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
重度月経出血 [f]	0	0	0	1 (0.9)

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.9)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
外陰膣そう痒症 [f]	0	0	0	1 (0.9)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.9)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
子宮内膜増殖症 [f]	1 (0.9)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.9)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
不規則月経 [f]	1 (0.9)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.9)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
ホルモン付加ＩＵＤ使用時の不正性器出血 [f]	0	0	1 (1.0)	0
No reasonable possibility	0	0	1 (1.0)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
膣出血 [f]	1 (0.9)	0	0	0
No reasonable possibility	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Reasonable possibility	1 (0.9)	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.7)	2 (1.6)	0	2 (1.5)
No reasonable possibility	5 (3.7)	2 (1.6)	0	2 (1.5)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
咳嗽	2 (1.5)	0	0	0
No reasonable possibility	2 (1.5)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
咳喘息	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Unknown	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
声帯の炎症	1 (0.7)	0	0	0
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	5 (4.0)	7 (5.3)	2 (1.5)
No reasonable possibility	1 (0.7)	5 (4.0)	7 (5.3)	2 (1.5)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
発疹	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.8)
No reasonable possibility	0	0	0	1 (0.8)
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
ざ瘡	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
脱毛症	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
皮膚炎	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.7)	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

Table 14.3__1.6.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Maximum Relationship to Study Treatment, System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Relationship	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
No reasonable possibility	1 (0.7)	0	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
湿疹	0	0	2 (1.5)	0
No reasonable possibility	0	0	2 (1.5)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
色素沈着障害	0	1 (0.8)	0	0
No reasonable possibility	0	1 (0.8)	0	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.8)	0
No reasonable possibility	0	0	1 (0.8)	0
Reasonable possibility	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0

Table depicts the most related adverse event for each preferred term as assessed by the investigator for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
[f] Percentages are based on the female population.
[m] Percentages are based on the male population.

Program source code: [redacted]

表16

[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__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Any adverse event	62 (46.3)	57 (45.2)	51 (38.9)	57 (43.2)
Mild	48 (35.8)	47 (37.3)	39 (29.8)	42 (31.8)
Moderate	14 (10.4)	10 (7.9)	12 (9.2)	15 (11.4)
Severe	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	3 (2.4)	0	0
Mild	0	3 (2.4)	0	0
Moderate	1 (0.7)	0	0	0
Severe	0	0	0	0
貧血	1 (0.7)	0	0	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	1 (0.7)	0	0	0
Severe	0	0	0	0
白血球減少症	0	2 (1.6)	0	0
Mild	0	2 (1.6)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
好中球減少症	0	3 (2.4)	0	0
Mild	0	3 (2.4)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
心臓障害	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	1 (0.8)	0	0
Severe	0	0	0	0
プリンツメタル狭心症	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	1 (0.8)	0	0
Severe	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.7)	0	2 (1.5)	3 (2.3)
Mild	1 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	2 (1.5)
Severe	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.7)	0	2 (1.5)	3 (2.3)
Mild	1 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	2 (1.5)
Severe	0	0	0	0
眼障害	1 (0.7)	4 (3.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
Mild	1 (0.7)	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)
Moderate	0	1 (0.8)	0	0
Severe	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	1 (0.8)

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Mild	0	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
アレルギー性眼瞼炎	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	1 (0.8)	0	0
Severe	0	0	0	0
結膜弛緩症	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
ドライアイ	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
Mild	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
眼の異物感	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
胃腸障害	19 (14.2)	14 (11.1)	23 (17.6)	25 (18.9)
Mild	16 (11.9)	10 (7.9)	18 (13.7)	19 (14.4)
Moderate	3 (2.2)	4 (3.2)	5 (3.8)	6 (4.5)
Severe	0	0	0	0
便秘	6 (4.5)	5 (4.0)	10 (7.6)	13 (9.8)
Mild	6 (4.5)	4 (3.2)	6 (4.6)	12 (9.1)
Moderate	0	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0
悪心	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (3.1)	6 (4.5)
Mild	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (3.1)	4 (3.0)
Moderate	0	0	0	2 (1.5)
Severe	0	0	0	0
下痢	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	5 (3.8)
Mild	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.3)
Moderate	0	0	0	2 (1.5)
Severe	0	0	0	0
上腹部痛	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)
Mild	2 (1.5)	0	3 (2.3)	3 (2.3)
Moderate	0	1 (0.8)	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Severe	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	1 (0.8)
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0
口角口唇炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
胃炎	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Mild	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Moderate	1 (0.7)	0	0	0
Severe	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Mild	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
腹部不快感	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	1 (0.7)	0	0	0
Severe	0	0	0	0
腹部膨満	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	0	1 (0.8)	0
Severe	0	0	0	0
齲歯	0	3 (2.4)	0	0
Mild	0	3 (2.4)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
消化不良	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
軟便	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Mild	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	1 (0.8)	0	0
Severe	0	0	0	0
痔核	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Severe	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
口内炎	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0
Mild	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Moderate	1 (0.7)	0	0	0
Severe	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.2)	4 (3.2)	3 (2.3)	4 (3.0)
Mild	3 (2.2)	3 (2.4)	3 (2.3)	4 (3.0)
Moderate	0	1 (0.8)	0	0
Severe	0	0	0	0
倦怠感	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)
Mild	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
無力症	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
疲労	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
Mild	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Moderate	0	1 (0.8)	0	0
Severe	0	0	0	0
肉芽腫	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Severe	0	0	0	0
発熱	2 (1.5)	2 (1.6)	0	0
Mild	2 (1.5)	2 (1.6)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	31 (23.1)	20 (15.9)	25 (19.1)	25 (18.9)
Mild	22 (16.4)	18 (14.3)	19 (14.5)	19 (14.4)
Moderate	9 (6.7)	2 (1.6)	6 (4.6)	6 (4.5)
Severe	0	0	0	0
上咽頭炎	14 (10.4)	7 (5.6)	13 (9.9)	8 (6.1)
Mild	11 (8.2)	7 (5.6)	10 (7.6)	6 (4.5)
Moderate	3 (2.2)	0	3 (2.3)	2 (1.5)
Severe	0	0	0	0
インフルエンザ	2 (1.5)	2 (1.6)	0	5 (3.8)
Mild	1 (0.7)	2 (1.6)	0	4 (3.0)
Moderate	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0
COVID-19	3 (2.2)	2 (1.6)	2 (1.5)	3 (2.3)
Mild	2 (1.5)	2 (1.6)	0	1 (0.8)
Moderate	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)
Severe	0	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
コロナウイルス感染	2 (1.5)	2 (1.6)	0	2 (1.5)
Mild	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Moderate	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	1 (0.8)
Mild	0	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (0.8)
Mild	0	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	1 (0.8)
Mild	0	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
咽頭炎	2 (1.5)	3 (2.4)	3 (2.3)	1 (0.8)
Mild	2 (1.5)	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.8)
Moderate	0	1 (0.8)	0	0
Severe	0	0	0	0
肺炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Mild	0	0	0	1 (0.8)
Moderate	1 (0.7)	0	0	0
Severe	0	0	0	0
白癬感染	0	0	0	1 (0.8)
Mild	0	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)
Mild	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症 [f]	0	0	0	1 (0.9)
Mild	0	0	0	1 (0.9)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
虫垂炎	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
膀胱炎	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	0
Mild	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	0
Moderate	0	0	1 (0.8)	0
Severe	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.7)	0	0	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	1 (0.7)	0	0	0
Severe	0	0	0	0
胃腸炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Mild	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
帯状疱疹	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Severe	0	0	0	0
歯冠周囲炎	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
歯周炎	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
鼻炎	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
Mild	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
足部白癬	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.7)	0	0	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	1 (0.7)	0	0	0
Severe	0	0	0	0
尿路感染	0	2 (1.6)	0	0
Mild	0	2 (1.6)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.5)	4 (3.2)	2 (1.5)	2 (1.5)
Mild	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
Moderate	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Mild	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	1 (0.8)

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	1 (0.8)
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0
動物咬傷	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	0	1 (0.8)	0
Severe	0	0	0	0
上顎炎	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
処置による疼痛	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	1 (0.8)	0	0
Severe	0	0	0	0
肋骨骨折	0	2 (1.6)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Moderate	0	1 (0.8)	0	0
Severe	0	0	0	0
創傷	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
臨床検査	1 (0.7)	0	3 (2.3)	1 (0.8)
Mild	1 (0.7)	0	3 (2.3)	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
ヘリコバクター検査陽性	0	0	0	1 (0.8)
Mild	0	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
心電図異常Q波	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Severe	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	3 (2.4)	4 (3.1)	3 (2.3)
Mild	0	3 (2.4)	3 (2.3)	2 (1.5)
Moderate	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0
食欲減退	0	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (1.5)
Mild	0	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.8)
Moderate	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
食欲亢進	0	0	0	1 (0.8)
Mild	0	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
脂質異常症	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.0)
Mild	5 (3.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.3)
Moderate	0	0	0	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0
背部痛	2 (1.5)	0	1 (0.8)	3 (2.3)
Mild	2 (1.5)	0	1 (0.8)	2 (1.5)
Moderate	0	0	0	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0
関節炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Mild	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
脊柱平坦化	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
腱鞘炎	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	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）	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
神経系障害	5 (3.7)	4 (3.2)	3 (2.3)	6 (4.5)
Mild	5 (3.7)	4 (3.2)	3 (2.3)	6 (4.5)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (1.5)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
Mild	2 (1.5)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
傾眠	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)
Mild	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
異常感覚	0	0	0	1 (0.8)
Mild	0	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
後頭神経痛	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)
Mild	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Severe	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
味覚障害	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
緊張性頭痛	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
精神障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Mild	0	0	0	0
Moderate	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
不眠症	0	0	0	1 (0.8)
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.8)
Severe	0	0	0	0
神経症	1 (0.7)	0	0	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	1 (0.7)	0	0	0
Severe	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	2 (1.6)	0	0
Mild	0	2 (1.6)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
蛋白尿	0	2 (1.6)	0	0
Mild	0	2 (1.6)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (2.2)	0	1 (0.8)	2 (1.5)
Mild	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
Moderate	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
Severe	0	0	0	0
重度月経出血 [f]	0	0	0	1 (0.9)

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.9)
Severe	0	0	0	0
外陰腟そう痒症 [f]	0	0	0	1 (0.9)
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.9)
Severe	0	0	0	0
子宮内膜増殖症 [f]	1 (0.9)	0	0	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	1 (0.9)	0	0	0
Severe	0	0	0	0
不規則月経 [f]	1 (0.9)	0	0	0
Mild	1 (0.9)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
ホルモン付加IUD使用時の不正性器出血 [f]	0	0	1 (1.0)	0
Mild	0	0	1 (1.0)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
腟出血 [f]	1 (0.9)	0	0	0
Mild	0	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Moderate	1 (0.9)	0	0	0
Severe	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.7)	2 (1.6)	0	2 (1.5)
Mild	4 (3.0)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
Moderate	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
Severe	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	1 (0.8)
Mild	0	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)
Mild	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Moderate	0	1 (0.8)	0	0
Severe	0	0	0	0
咳嗽	2 (1.5)	0	0	0
Mild	2 (1.5)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
咳喘息	1 (0.7)	0	0	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	1 (0.7)	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Severe	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
声帯の炎症	1 (0.7)	0	0	0
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	5 (4.0)	7 (5.3)	2 (1.5)
Mild	1 (0.7)	5 (4.0)	6 (4.6)	2 (1.5)
Moderate	0	0	1 (0.8)	0
Severe	0	0	0	0
発疹	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Mild	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.8)
Mild	0	0	0	1 (0.8)
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
ざ瘡	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Mild	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
脱毛症	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	0	1 (0.8)	0
Severe	0	0	0	0
皮膚炎	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.7)	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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]

Table 14.3__1.5.1

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Mild	1 (0.7)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
湿疹	0	0	2 (1.5)	0
Mild	0	0	2 (1.5)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
色素沈着障害	0	1 (0.8)	0	0
Mild	0	1 (0.8)	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.8)	0
Mild	0	0	1 (0.8)	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0

Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term for the most intense occurrence.
AE terms are coded using the dictionary: MedDRA 27.0.
[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17

[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__2.1.1

Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Subjects with at least one TESAE	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
プリンツメタル狭心症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Subjects counted only once within each preferred term.
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18

[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__2.2.1

Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term - Double-Blind Treatment Period
(Safety Population 1)

MedDRA 27.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=134) n (%)	Atogepant 10 mg (N=126) n (%)	Atogepant 30 mg (N=131) n (%)	Atogepant 60 mg (N=132) n (%)
Subjects with at least one TEAE leading to study intervention discontinuation	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
プリンツメタル狭心症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟出血[f]	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

TEAEs that start in the double-blind treatment period and led to treatment discontinuation in the double-blind treatment period are depicted in this table.
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]

3101-303-002 試験［評価資料］

治験の標題：A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine (PROGRESS)	
施設数 / 実施国名： 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，スウェーデン及び台湾	
治験調整医師： [redacted], MD	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第 III 相
治験の種類： 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 III 相試験	
目的： ● 慢性片頭痛（以下「CM」）予防に対するアトゲパント水和物（以下「アトゲパント」）30 mg 1 日 2 回（以下「BID」）及びアトゲパント 60 mg 1 日 1 回（以下「QD」）の安全性及び忍容性を評価する。 ● CM 予防に対するアトゲパント 30 mg BID 及び 60 mg QD のプラセボに対する優越性を前向き試験により検証する。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：約 750 例の被験者（投与群ごとに 250 例）を 3 つの投与群（プラセボ，アトゲパント 30 mg BID，又はアトゲパント 60 mg QD）のいずれかに 1：1：1 の比率で無作為に割り付けることとした。 解析時：intent-to-treat（以下「ITT」）集団には，プラセボ群の 259 例，アトゲパント 30 mg BID 群の 257 例，及びアトゲパント 60 mg QD 群の 262 例が含まれた。安全性解析対象集団には，プラセボ群の 255 例，アトゲパント 30 mg BID 群の 257 例，及びアトゲパント 60 mg QD 群の 261 例が含まれた。 設定根拠： 各投与群に無作為に割り付ける被験者のサンプルサイズを 250 例とすると，有効性の主要評価項目について得られる 2 つのアトゲパント用量（同等の有効性が想定される）とプラセボとの投与群間差を検出する検出力は 96%以上である。下表に示すように，最初の 3 つの副次評価項目について十分な検出力が得られるようサンプルサイズを決定した。 検出力は以下の推定に基づき算出した： 1） プラセボとの投与群間差は，A 型ボツリヌス毒素[1,2]及び TEV-48125[3,4]を対象とした CM 予防試験での平均値と同程度になる見込みである。特に，12 週間の投与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のプラセボとの投与群間差は–2 日，標準偏差（以下「SD」）は 5.5 日であると推定する。 2） 本試験の統計学的検定計画では，全体の第 I 種の過誤率を有意水準 5%で制御する。日本以外の地域で，主要評価項目及び副次評価項目について多重性を考慮し，各用量とプラセボを 0.025 の有意水準で両側検定する。各用量の主要評価項目が有意水準 0.025（両側）で有意であると判定された場合に，副次評価項目を順次検定する。日本では，主要評価項目のみ多重性を考慮する。	

仮説検定	評価項目	プラセボ群との投与群間差	SD	統計学的検出力
主要評価項目	12 週間の投与期間での平均 MMD のベースラインからの変化量	–2	5.5	96%
第 1 副次評価項目	12 週間の投与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	6.0	93%[a]
第 2 副次評価項目	12 週間の投与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	–1.8	5.5	92%[a]
第 3 副次評価項目	12 週間の投与期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合	アトゲパント群の割合：49% プラセボ群の割合：33%	–	92%[a]

a. 副次評価項目は，日本以外の地域で多重性を考慮して検定する。副次評価項目の統計学的検出力は，各用量とプラセボの比較順序で先行する評価項目は有意であるという条件下での検出力である（各評価項目は独立と仮定）。

診断と組入れ基準：

選択基準

以下の選択基準をすべて満たした患者を組入れ可能とした。

1. 本試験に関するあらゆる手順が開始される前に文書同意及び被験者のプライバシーに関する情報（Written Authorization for Use and Release of Health and Research Study Information など）を得られた患者。
2. Visit 1 に 18 歳以上 80 歳以下の男性患者又は女性患者。
3. 国際頭痛分類第 3 版（以下「ICHD-3」）に基づく診断と一致する CM を 1 年以上有する患者。
4. 片頭痛の発症年齢が 50 歳未満の患者。
5. 頭痛 / 片頭痛日の頻度について，以下のとおり確認された患者：
   a. 治験責任医師の判断による Visit 1 前の 3 ヵ月間の平均月間頭痛日数が 15 日以上
   b. 電子日誌（以下「eDiary」）による 4 週間のスクリーニング / ベースライン期間の頭痛日数が 15 日以上
   c. eDiary による 4 週間のスクリーニング / ベースライン期間の片頭痛日として認められる日数が 8 日以上
6. ベースライン期間 28 日間のうち 20 日間以上 eDiary への入力があり，治験質問票及び eDiary を読解し，入力することができると治験責任医師が判断した患者。
7. 治験実施計画書に規定された医学的に許容され，効果の高い避妊法を使用している患者。

除外基準

以下の除外基準のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

1. 片頭痛を緊張型頭痛又はその他の頭痛と区別することが困難な患者。
2. 複視若しくは意識レベルの低下を伴う片頭痛，又は ICHD-3 に定義されている網膜片頭痛の既往歴を有する患者。
3. ICHD-3 に定義されている新規発症持続性連日性頭痛，三叉神経・自律神経性頭痛（群発頭痛など），又は有痛性脳神経ニューロパチーと現在診断されている患者。
4. 片頭痛予防目的で処方された 4 種類超の薬剤（そのうち 2 種類は作用機序が異なる）に対して効果不十分で

あった患者。

5. 片頭痛予防に有効性が証明されている薬剤を 2 種類以上現在投与中である，又は片頭痛予防薬を 1 種類投与中であるが，治験責任医師が以下のように判断した患者。
   - Visit 1 前の 12 週間以上の期間，用量が安定していない，及び / 又は薬剤の忍容性が良好でない。
   - 試験期間中，被験者が安定した用量及び用法でその薬剤の投与を継続する意思がない，又は継続することができない。
   - 注意：スクリーニング前 6 ヵ月間及び本試験期間中の頭部，顔面，又は頸部への治療又は美容目的のボツリヌス毒素の注射（Dysport®，Botox®，Xeomin®，Myobloc®，Jeuveau™ など）は認められない。
6. 併用禁止薬若しくは併用禁止療法の一覧（治験実施計画書で規定）に記載されている薬剤，食事（グレープフルーツジュースなど），又は非薬物療法が必要であり，それらを中止できなかった若しくは許容される別の薬剤や治療法への切り替えができなかった患者。
7. オピオイド若しくはバルビツール酸系薬剤を 1 ヵ月あたり 4 日超，Visit 1 前の 3 ヵ月間に使用したと治験責任医師が判断した，又はベースライン期間に使用した患者（スクリーニングの 30 日前及び本試験期間中のバルビツール酸系薬剤の使用は認められない）。
8. 妊娠している，本試験期間中に妊娠を計画している，又は現在授乳中の女性患者。妊娠可能な女性患者は，Visit 1 及び Visit 2 の尿妊娠検査が陰性であること。
9. スクリーニング（Visit 1）時に心電図（以下「ECG」）に臨床的に重大な異常を有すると治験責任医師により判断された患者。
10. 中央検査機関による ECG についての最終報告で Visit 1 に Fridericia 補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔が男性は 450 msec 超，女性は 470 msec 超の患者。
11. 臨床的に重大な心血管疾患又は脳血管疾患を有すると治験責任医師が判断した患者。これには以下の疾患を含むが，これらに限定されない。
    - 臨床的に重大な虚血性心疾患（不安定狭心症など）。
    - 臨床的に重大な心調律異常若しくは心伝導異常（心房細動，第 2 度又は第 3 度心ブロックなど）又はトルサードドポアントの危険因子（心不全，低カリウム血症，徐脈など）。
    - Visit 1 前 6 ヵ月以内の心筋梗塞，一過性脳虚血発作，又は脳卒中。
    - ニューヨーク心臓協会の心機能分類（NYHA 分類）で III 度又は IV 度と定義される心不全。
12. Visit 1 又は Visit 2 に座位収縮期血圧が 160 mm Hg 超又は座位拡張期血圧が 100 mm Hg 超の高血圧の患者。これらの上限を超えた場合，バイタルサインを一回のみ再測定可能とした。
13. Visit 1 に臨床検査値の臨床的に重大な異常又は以下の臨床検査値のいずれかが認められた患者。
    - アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）値又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）値が基準値の上限（以下「ULN」）の 1 倍超。
    - 総ビリルビン値が ULN の 1 倍超（ジルベール症候群と診断された患者を除く）。
    - 血清アルブミン値が 2.8 g/dL 未満。
14. 臨床的に重大な血液疾患，内分泌疾患，心血管疾患，脳血管疾患，肺疾患，腎疾患，肝疾患，消化管疾患，又は神経疾患を有する患者。
    - これらの疾患の既往歴を有するものの，Visit 1 前 1 年超，状態が安定しており，本試験への参加に支障をきたすおそれはないと治験責任医師が判断した患者は組入れ可能とした。
    - 腎不全による透析中の患者は除外することとした。
15. スクリーニング（Visit 1）前 6 ヵ月以内の急性肝炎の既往歴若しくは慢性肝疾患（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）を有する，又は抗 A 型肝炎 IgM 抗体，B 型肝炎表面抗原，抗 C 型肝炎抗体，若しくは抗 E 型肝炎 IgM 抗体の検査で陽性であった患者。
16. 混合した精神状態，認知症，てんかん，又は片頭痛以外の重大な神経障害を有すると治験責任医師が判断した患者。
17. 現在の頭痛障害に重大な影響を及ぼす可能性がある他の疼痛疾患（線維筋痛症，顔面痛など）を併発してい

ると治験責任医師が判断した患者。

18. 臨床面接及びコロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）の回答により自傷行為の重大なリスクが認められた患者，又は他害行為の重大なリスクがあると治験責任医師が判断した患者。過去 6 ヵ月以内に実行する意思のある自殺念慮（計画の有無は問わない）（C-SSRS でタイプ 4 又は 5）を報告した患者，又は Visit 1 若しくは Visit 2 の評価前 6 ヵ月以内に何らかの自殺行動を報告した患者は除外することとした。
19. スクリーニング（Visit 1）前 5 年間に悪性腫瘍の既往歴を有する患者（適切に治療された基底細胞癌，扁平上皮癌，又は子宮頚部上皮内癌は除く）。
20. 治験薬の吸収又は代謝に影響を及ぼす可能性のある消化管処置又は消化管疾患（下痢症候群，炎症性腸疾患など）の既往歴を有する患者。肥満症に対する胃への処置（ラップバンドなど）を受けたものの，その処置を元に戻した患者は組入れ可能とした。
21. スクリーニング（Visit 1）時にレクリエーショナルドラッグ又は違法薬物の使用者であった患者，又は過去 1 年以内に薬物若しくはアルコールの乱用若しくは依存の既往歴を有する患者。
22. スクリーニング（Visit 1）時の尿中薬物検査が陽性であった患者（片頭痛のために処方されたオピオイド薬などの併用薬物で説明がつく場合は除く）。
23. 治験薬又は治験機器を用いた試験（市販の製剤又は機器を用いた試験も含む）に現在参加中，又は Visit 1 前 30 日以内に参加したことがある患者。
24. 以下の薬剤への曝露歴がある患者。
    - アトゲパント（AGN-241689 又は MK8031）
    - 過去 6 ヵ月以内にカルシトニン遺伝子関連ペプチド（以下「CGRP」）経路を遮断する注射用モノクローナル抗体
    - ubrogepant（3 回超投与）
    - リメゲパント（3 回超投与）
25. CGRP 受容体拮抗薬に対する過敏症若しくは臨床的に重大な副作用の既往歴，又は治験薬（アトゲパント又はプラセボ）の成分に対する過敏症の既往歴を有する患者。
26. 治験責任医師，治験スタッフ，治験依頼者のいずれかに雇用されている，又はその近親者（両親，配偶者，兄弟姉妹，又は子供）。
27. 患者を重大なリスクにさらす，試験結果を混乱させる，又は患者の本試験の参加で著しく支障をきたす可能性があると治験責任医師が判断した状態又は状況にあった患者。
28. 医学的又はその他の理由（試験手順や来院予約を遵守しない可能性がある，試験期間中に転居する予定があるなど）で本試験に不適格と治験責任医師が判断した患者。

治験方法：

本試験は，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，CM の予防についてアトゲパント 30 mg BID 及びアトゲパント 60 mg QD の安全性，忍容性，及び有効性をプラセボと比較評価することを目的とした。

約 750 例の被験者（投与群ごとに 250 例）を 1：1：1 の比率で 3 つの投与群（プラセボ，アトゲパント 30 mg BID 又はアトゲパント 60 mg QD）のいずれかに無作為に割り付けることとした。

本試験は，4 週間のスクリーニング及びベースライン期間，12 週間の二重盲検期間，及び 4 週間の追跡調査期間の合計 20 週間で構成された。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者は，3101-312-002 試験（日本及び中国を除く地域での長期安全性継続試験），3101-306-002 試験（日本での長期安全性継続試験），又は 3101-311-002 試験（中国での非盲検安全性継続試験）に継続参加する場合を除き，追跡調査（Visit 8）を完了する必要があった。これらの継続参加した被験者については，各安全性継続試験で非盲検投与後に追跡調査が実施されるため，3101-303-002 試験の Visit 8 は不要とした。安全性継続試験のスクリーニングで不適格とされた被験者については，3101-303-002 試験の追跡調査（Visit 8）を実施した。

Visit 2 で適格な被験者を 1：1：1 の比率でプラセボ群，アトゲパント 30 mg BID 群，又はアトゲパント 60 mg QD 群に無作為に割り付けた。治験薬は 12 週間経口投与され，被験者は投与完了又は投与中止から 4 週間追跡調査された。すべての被験者は，1 日 2 回（朝に 2 錠，夕方に 2 錠）毎日ほぼ同じ時刻に治験薬を服用するよう

指示された。したがって，被験者はプラセボを 1 日 2 回，アトゲパント 30 mg を 1 日 2 回，又はアトゲパント 60 mg を朝及びプラセボを夕方に服用した。
盲検性を維持するためにダブルダミーデザインが用いられた。すべての治験薬は，試験の盲検性を維持するために同一のブリスターカードで提供された。

被験薬，用量，投与方法及びロット番号：
アトゲパント 60 mg QD，錠剤（経口），ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted]
アトゲパント 30 mg BID，錠剤（経口），ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted]

対照薬，用量，投与方法及びロット番号：
アトゲパント 60 mg QD に対応するプラセボ，錠剤（経口），ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted]
アトゲパント 30 mg QD に対応するプラセボ，錠剤（経口），ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted]

治療期間：
20 週間（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）

評価基準：
有効性及びヘルスアウトカム：
有効性の評価は，被験者が記録した情報に基づいて行った。毎日自宅で入力される eDiary を頭痛の頻度，持続時間，特徴，症状，急性期治療薬の使用，トリプタン系薬剤の使用に関するデータの収集に使用した。これらをまとめて片頭痛日数及び頭痛日数を定義した。片頭痛による活動障害－ダイアリー（以下「AIM-D」），Activity Level and Activity Limitation は，eDiary を通じて毎日収集した。European Quality of Life - 5-Dimensional - 5 Level（EQ-5D-5L）は，試験期間中の異なる時点で eDiary を介して収集し，電子タブレット（以下「eTablet」）で管理した。その他のヘルスアウトカム測定（治験薬に対する患者の満足度［PSSM］スケール，Headache Impact Test［以下「HIT-6」］，Migraine Disability Assessment［以下「MIDAS」］，患者の全般的印象度－変化［以下「PGIC」］，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」］，患者の全般的印象度－重症度［以下「PGIS」］，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」］，患者報告転帰測定情報システム 痛みによる支障－簡易版 6a［PROMIS-PI］，及び患者健康質問票-9［以下「PHQ-9」］など）は，決められた来院時に eTablet で実施した。解析の目的上，4 週間を 1 ヵ月とみなした。

主要評価項目は，12 週間の投与期間での平均 MMD のベースラインからの変化量であった。
欧州及びカナダでの製造販売承認申請を裏付けるための 5 つの副次有効性評価項目，及びその他のすべての地域での製造販売承認申請を裏付けるための 6 つの副次有効性評価項目が治験実施計画書に事前に規定されており，以下に要約する。

治験実施計画書で規定された副次有効性評価項目：

臨床評価項目(全地域共通)：

- 12 週間の投与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 1 副次評価項目）
- 12 週間の投与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 2 副次評価項目）
- 12 週間の投与期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合（第 3 副次評価項目）

欧州及びカナダを除くすべての地域	欧州及びカナダ

ヘルスアウトカム評価項目： • 12 週時の MSQ v2.1 の日常役割機能の制限（以下「RFR」）ドメインスコアのベースラインからの変化量（第 4 副次評価項目） • 12 週間の投与期間での 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 5 副次評価項目） • 12 週間の投与期間での 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（第 6 副次評価項目）	ヘルスアウトカム評価項目： • 12 週時の HIT-6 合計スコアのベースラインからの変化量（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変化量（第 5 副次評価項目）

米国及び欧州を対象とした有効性の追加評価項目を以下に示す：

- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の 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
- 12 週間の投与期間での平均 MMD が 25%以上，30%以上，75%以上，100%改善（減少）した被験者の割合
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の MMD のベースラインからの変化量
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の月間頭痛日数のベースラインからの変化量
- 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，並びに 12 週間の投与期間での平均値
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週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
- 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，並びに 12 週間の投与期間での平均値
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の月間中等度 / 高度の頭痛日数のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の投与期間での平均値
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の月間高度頭痛日数のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の投与期間での平均値
- 1–4 週の 1 週間あたりの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被験者の割合
- 4，8 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）
- 4，8，12 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）
- 4，8，12 及び 16 週時の HIT-6 合計スコアのベースラインから 5 ポイント以上改善（減少）した被験者の割合
- 12 週時に 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
- 4，8 及び 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
- WPAI: MIGRAINE で評価した 4，8 及び 12 週時の片頭痛による生産性損失のベースラインからの変化量
  - percent work time missed ドメイン
  - percent impairment while working ドメイン
  - percent overall impairment ドメイン
  - percent activity impairment ドメイン
- 12 週時の MIDAS 合計スコアのベースラインからの変化量
- 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
- 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

- 4，8 及び 12 週時の PGIS スコアのベースラインからの変化量
- 4，8 及び 16 週時の MSQv2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの変化量
- 4，8，12 及び 16 週時の MSQv2.1 の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
- 4，8，12 及び 16 週時の MSQv2.1 の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
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の 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
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の 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 週間の投与期間での 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（欧州及びカナダのみ）
- 12 週間の投与期間での 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（欧州及びカナダのみ）
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の 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 週間の投与期間での平均値
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の 1 ヵ月あたりの活動レベルのベースラインからの変化量，並びに 12 週間の投与期間での平均値
- 1–4 週，5–8 週及び 9–12 週の 1 ヵ月あたりの活動の制限のベースラインからの変化量，並びに 12 週間の投与期間での平均値
- 12 週時の PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量

安全性：
試験期間中，有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）のモニタリング，臨床検査，バイタルサインの測定，身体所見，ECG，C-SSRS などの安全性評価を行った。

統計手法：
有効性及びヘルスアウトカム：
日本以外の地域では，アトゲパントの 2 用量と主要評価項目及び副次評価項目間の多重比較の全体的な第 I 種過誤率を，グラフィカルアプローチによって有意水準 0.05 で制御した。その他の有効性解析は，多重性を調整せず，名目上の有意水準で実施した。
3101-303-002 試験の治験実施計画書では，2 つの有効性集団を以下のように定義した：

- Modified intent-to-treat（以下「mITT」）集団：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 eDiary データを有し，二重盲検期間中に評価可能なベースライン後の 4 週間期間（1–4 週，5–8 週及び 9–12 週）の eDiary データを 1 つ以上有する，無作為化されたすべての被験者。mITT 集団は，欧州を除くすべての地域の製造販売承認申請を裏付ける主要な有効性集団である。
- Off-treatment hypothetical estimand（以下「OTHE」）集団：治験薬の投与が継続されたか中止されたかに関係なく，試験期間中，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 eDiary データを有し，評価可能なベースライン後の 4 週間期間（1–4 週，5–8 週及び 9–12 週）の eDiary データを 1 つ以上有する，無作為化されたすべての被験者。OTHE 集団は，欧州での製造販売承認申請を裏付ける主要評価項目解析集団である。

主要評価項目は，12 週間の投与期間での平均 MMD のベースラインからの変化量であった。主要評価項目の帰無仮説は，「12 週間の投与期間での平均 MMD のベースラインからの平均変化量について，アトゲパント 30 mg BID 及び 60 mg QD の有効性は，それぞれプラセボと同程度である」であった。対立仮説は，「アトゲパントの 2 用量のうち少なくとも 1 つはプラセボよりも効果が高い」であった。投与群間の主な比較は，ベースラインからの変化量の反復測定混合効果モデル（以下「MMRM」）を用いて実施した。統計モデルには，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），片頭痛予防薬の現在及び過去の使用と効果がなかった薬剤の作用機序の種類（現在使用中で「効果がなかった薬剤はない，又は同じ作用機序の薬剤を 1 種類以上試したが効果なし」，現在使用中で「作用機序が異なる薬剤を 2–4 種類試したが効果なし」，過去の使用のみで「効果がなかった薬剤はない，又は同じ作用機序の薬剤を 1 種類以上試したが効果なし」，過去の使用のみで「作用機序が異なる薬剤を 2–4 種類試したが効果なし」，及び使用したことがない）を含め，投与群

と来院の交互作用をカテゴリー変数の固定効果として含めた。統計モデルには，ベースラインスコア及びベースラインと来院の交互作用も共変量として含めた。無構造共分散行列を使用して，被験者内反復測定の共分散をモデル化した。Kenward-Roger 近似を使用して分母の自由度を推定した。解析は，欠測値の補完を行わずに観察された被験者のみを使用し，ベースライン後のすべての値に基づいて実施した。MMRM モデルでの対比を用いて，各アトゲパント群とプラセボ群の対比較を行った。これは，米国での承認申請を裏付ける主要評価項目に対する主解析方法であった。二重盲検期間に収集したデータのみ解析に含めた。無作為に割り付けられた被験者を投与群に基づいて常に解析した。

頭痛日数，急性期治療薬の使用日数，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，AIM-D の身体障害ドメインスコア，及び HIT-6 合計スコアの副次評価項目は，主要評価項目の解析に使用したのと同じ方法で解析した。

副次評価項目である 12 週間の投与期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，被験者ごとに評価した。12 週間の投与期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合の解析には，ロジスティック回帰モデルを使用した。このモデルでは，反応に二項分布を仮定し，ロジットリンクを使用する。解析モデルには，投与群，地域，ベースライン期間中の急性期治療薬（過剰投与の有無），片頭痛予防薬の現在及び過去の使用と効果がなかった薬剤の作用機序の種類をカテゴリー変数の固定効果として含め，ベースライン値を共変量として含めた。解析は，欠測値を補完せずに観察された被験者のみを使用し，ベースライン後のすべての値に基づいて実施した。このモデルから各アトゲパント群とプラセボ群のオッズ比による投与群間差を推定し，検定した。

アトゲパントの 2 用量と主要評価項目及び副次評価項目間の多重比較の全体的な第 I 種過誤率を，グラフィカルアプローチによって有意水準 0.05 で制御した。主要評価項目は，副次評価項目のゲートキーパーとして機能した。

ただし，日本では，主要評価項目についてのみアトゲパント 2 用量とプラセボとの多重比較で Hochberg 法を使用して，全体的な第 I 種過誤率を有意水準 0.05（両側）で制御した。詳細な手順を以下に示す。

P(1)と *P*(2)は，アトゲパント 2 用量とプラセボの 2 つの比較の名目 *P* 値を昇順で表すものとする。

ステップ 1：*P*(2)が 0.05 以下の場合，2 つの比較は両方とも，両側有意水準 0.05 で統計学的に有意であるとみなし，ここで終了する。それ以外の場合はステップ 2 に進む。

ステップ 2：*P*(1)が 0.025 以下の場合，*P*(1)に対応する比較は，両側有意水準 0.05 で統計学的に有意であるとみなす。それ以外の場合はここで終了する。

Hochberg 法による調整済み *P* 値も示す。

概して，その他の有効性解析は，多重性を調整せず，名目上の有意水準で実施した。

その他の有効性変数を，以下のとおりに解析した：

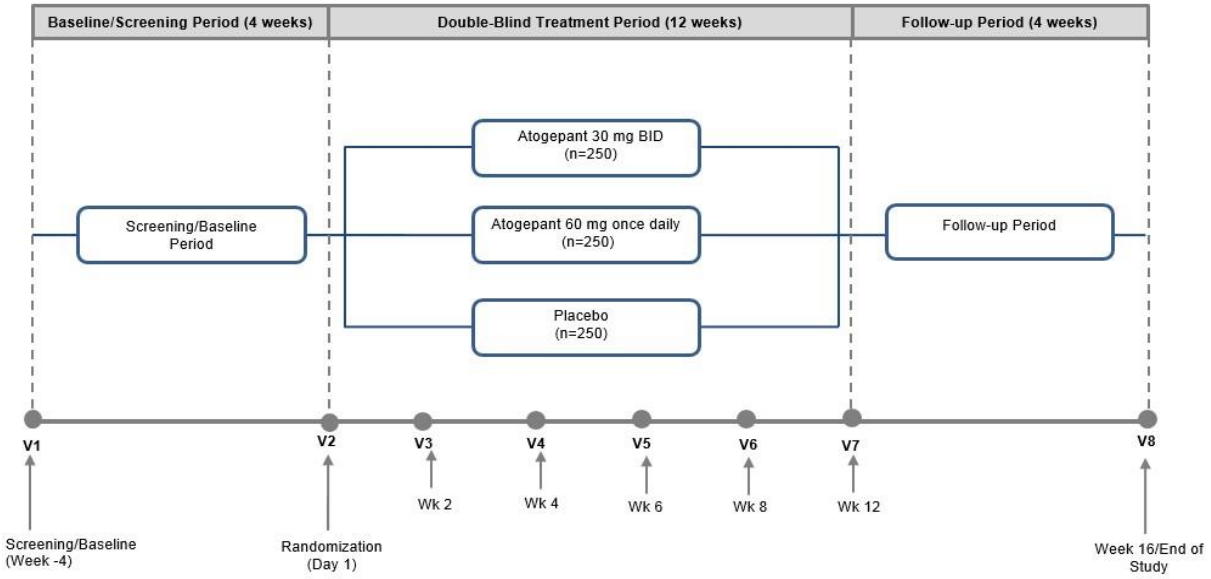
- 選択した eDiary 変数のうち反応範囲が連続的なものについては，ベースラインのスコアを共変量としてベースラインからの変化量の MMRM 解析に含める。これらの解析は，各投与群とプラセボの対比に再度焦点を当て主要評価項目の MMRM と同様に行う。
- 週単位でデータを解析する目的で，月単位で算出したベースラインを 4 で割った値をベースラインと定義し，週単位の片頭痛日数のベースラインからの変化量は，投与 1 日目から始まる連続した 7 日間の期間について算出する。投与開始後，頭痛日数は連続する重複しない 1 週間（すなわち，7 日間）の期間でカウントする。次の 1 週間も持続する頭痛は，各期間に発現したものとしてカウントする（重症度及び持続期間を記録）。ベースライン後の eDiary の期間に被験者が報告したデータが 4 日以上 7 日未満の場合，按分アプローチを使用する。被験者が報告した頭痛データが 4 日未満の場合，その特定の 7 日間の eDiary 期間のカウントは，その期間の欠測値と設定する。
- データが基本的に 2 値変数である場合，投与群間の比較は，ベースライン後の評価が 1 回のみの変数についてはロジスティック回帰，ベースライン後の評価が複数回ある変数については一般化線形混合モデルを用いて行う。

各投与群の各有効性変数について，記述統計を来院ごとに示した。一部の変数の解析は，記述要約統計に限定した。

安全性：

安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。すべての安全性解析は，（無作為割付けどおりではなく）実際に投与期間の大部分で投与された治験薬に対応する投与群に基づいて解析した。臨床検査，バイタルサイン，ECG の各パラメータについて，治験薬の初回投与前の欠測値でない最後の測定値を，すべての安全性解析のベースライン値として使用した。連続変数は，被験者数，平均値，SD，中央値，第 1 四分位値（Q1），第 3 四分位値（Q3），最小値，及び最大値で要約した。カテゴリー変数は，被験者の人数と割合で要約した。

図 1. 試験デザインの概略（3101-303-002 試験）



V = Visit， Wk = 週

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

試験結果

被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に示す。

無作為化された被験者 778 例（ITT 集団）のうち，773 例（99.4%）が治験薬の投与を 1 回以上受け，多く（89.2%）が二重盲検期間を完了した。二重盲検期間中に試験を中止した主な理由は，有害事象及び被験者による同意撤回であった。無作為化された被験者の多くが安全性追跡期間に移行し同期間を完了した（95.9%［496 / 517 例］）（表 1）。

人口統計学的及び他のベースラインの特性

人口統計学的特性，ベースライン特性及び原疾患のベースライン特性をそれぞれ表 2，表 3 及び表 4 に示す。

安全性解析対象集団：平均年齢は 42.1 歳であった。被験者の多くが女性（87.6%）であり，白人（59.4%）であった。全体で，プラセボ群，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群間に臨床的に意義のある差は認められなかった（表 2）。ベースラインの平均体重及び体格指数（BMI）は，それぞれ 69.59 kg 及び 25.54 kg/m^2 であった。全体で，プラセボ群，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群間に臨床的に意義のある差は認められなかった（表 3）。

mITT 集団及び OTHE 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は，安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性と一致していた。

被験者の多くが前兆のない片頭痛と診断された（59.8%）。26.9%の被験者が前兆のない片頭痛及び前兆のある片頭痛の両方と診断され，13.3%の被験者が前兆のある片頭痛と診断された。片頭痛の平均罹病期間は 21.4 年であった（表 4）。全体で，プラセボ群，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

スクリーニング時，片頭痛の急性期治療として多く報告された（いずれかの投与群で 20%以上）現在使用中の薬剤は，トリプタン，非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）及び「その他」のカテゴリーに分類される薬剤であった（表 4）。

スクリーニング時，プラセボ群，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群間で，過去 3 ヵ月の平均 MMD は 15.7–16.6 日で，過去 3 ヵ月の平均月間頭痛日数は 20.8–21.7 日であった（表 4）。

曝露状況

曝露状況を表 5 に示す。

プラセボ群，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群の平均曝露期間は，それぞれ 80.1 日，79.7 日及び 80.3 日であった（表 5）。

有効性の結果

日本

CM を有する被験者での主要評価項目である 12 週間の投与期間での平均 MMD は，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群でベースラインからの減少がプラセボ群より大きく，投与群間差は，mITT 集団での多重性の調整後，統計学的に有意であった（プラセボとの比較で調整済み P 値が，アトゲパント 30 mg BID 群で $P < 0.0001$，アトゲパント 60 mg QD 群で $P = 0.0009$）（3101-303-002 final JA Table 14.2-1.1.J）。

6 つの副次有効性評価項目すべてで，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群は，ベースラインからの改善がプラセボ群より大きかった。

全体として，有効性の追加評価項目は主要評価項目及び副次評価項目の結果と一致していた。

欧州，カナダ及び日本を除くすべての地域

CM を有する被験者での主要評価項目である 12 週間の投与期間での平均 MMD は，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群でベースラインからの減少がプラセボ群より大きく，投与群間差は，mITT 集団での多重性の調整後，統計学的に有意であった（プラセボとの比較で調整済み *P* 値が，アトゲパント 30 mg BID 群で $P < 0.0001$，アトゲパント 60 mg QD 群で $P = 0.0009$）（表 6）。

6 つの副次有効性評価項目すべてで，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群は，ベースラインからの改善がプラセボ群より大きく，投与群間差は，mITT 集団での多重性の調整後，統計学的に有意であった（すべての比較で調整済み *P* 値が，$P \leq 0.0025$）（表 6）。

全体として，有効性の追加評価項目は主要評価項目及び副次評価項目の結果と一致していた。

カナダ

CM を有する被験者での主要評価項目である 12 週間の投与期間での平均 MMD は，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群でベースラインからの減少がプラセボ群よりも大きく，投与群間差は，mITT 集団での多重性の調整後，統計学的に有意であった（プラセボとの比較で調整済み *P* 値が，アトゲパント 30 mg BID 群で $P < 0.0001$，アトゲパント 60 mg QD 群で $P = 0.0009$）。

5 つの副次有効性評価項目すべてで，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群は，ベースラインからの改善がプラセボ群より大きく，投与群間差は，mITT 集団での多重性の調整後，統計学的に有意であった（すべての比較で調整済み *P* 値が，$P \leq 0.0009$）。

全体として，有効性の追加評価項目は主要評価項目及び副次評価項目の結果と一致していた。

欧州

CM を有する被験者での主要評価項目である 12 週間の投与期間での平均 MMD は，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群でベースラインからの減少がプラセボ群よりも大きく，投与群間差は，OTHE 集団での多重性の調整後，統計学的に有意であった（プラセボとの比較で調整済み *P* 値が，アトゲパント 30 mg BID 群で $P = 0.0001$，アトゲパント 60 mg QD 群で $P = 0.0024$）。

5 つの副次評価項目すべてで，アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群は，ベースラインからの改善がプラセボ群より大きく，投与群間差は，OTHE 集団での多重性の調整後，統計学的に有意であった（すべての比較で調整済み *P* 値が，$P \leq 0.0024$）。

全体として，有効性の追加評価項目は主要評価項目及び副次評価項目の結果と一致していた。

安全性の結果

アトゲパント 30 mg BID 及びアトゲパント 60 mg QD は，CM を有する被験者で許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。

有害事象

有害事象の発現状況を以下に示す。

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。

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），悪心（7.8%［20 例］，9.6%［25 例］，3.5%［9 例］）であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 20.2%（52 例），アトゲパント 60 mg QD 群 17.2%（45 例），プラセボ群 13.3%（34 例）であった。いずれかのアトゲパント群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連ありの有害事象は，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），便秘（8.9%［23 例］，5.4%［14 例］，2.7%［7 例］），疲労（2.3%［6 例］，1.1%［3 例］，1.6%［4 例］），及び食欲減退（1.2%［3 例］，2.3%［6 例］，0%）であった。

大半の有害事象は治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。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 例），アトゲパント 60 mg QD 群 2.7%（7 例），プラセボ群 0.8%（2 例）であった。

いずれかのアトゲパント群で 1 例以上に発現した高度の有害事象は，便秘（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%，プラセボ群 0.4%［1 例］，以下同順），上咽頭炎（0.4%［1 例］，0%，0%），COVID-19（0%，0.4%［1 例］，0%），気管支炎（0%，0.4%［1 例］，0%），ウイルス性胃腸炎（0.4%［1 例］，0%，0%），肛門膿瘍（0.4%［1 例］，0%，0%），COVID-19 肺炎（0.4%［1 例］，0%，0%），転倒（0%，0.4%［1 例］，0%），股関節部骨折（0%，0.4%［1 例］，0%），ワクチン接種合併症（0%，0.4%［1 例］，0%），頭痛（0.4%［1 例］，0%，0%），片頭痛（0%，0.4%［1 例］，0%），前兆（0%，0.4%［1 例］，0%），自殺企図（0.4%［1 例］，0%，0%），腎結石症（0.4%［1 例］，0%，0%），及び鼻中隔弯曲（0%，0.4%［1 例］，0%）であった。

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 例），アトゲパント 60 mg QD 群 16.0%（27 例），プラセボ群 8.3%（14 例）であった。いずれの投与群でも発現割合が 2%以上の投与終了後の有害事象は認められなかった。投与終了後の有害事象の個々の発現割合は，投与群間で同様であった。

死亡に至った有害事象は，認められなかった。

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 例），アトゲパント 60 mg QD 群 2.7%（7 例），プラセボ群 1.2%（3 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は低く，投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

重篤な有害事象は，胆石症（アトゲパント 30 mg BID 群 0%，アトゲパント 60 mg QD 群 0.4%［1 例］，プラセボ群 0%，以下同順），COVID-19（0%，0.4%［1 例］，0%），肛門膿瘍（0.4%［1 例］，0%，0%），COVID-19 肺炎（0.4%［1 例］，0%，0%），転倒（0%，0.4%［1 例］，0%），股関節部骨折（0%，0.4%［1 例］，0%），交通事故（0%，0.4%［1 例］，0%），ワクチン接種合併症（0%，0.4%［1 例］，0%），上顎炎（0%，0%，0.4%［1 例］），脊椎痛（0%，0.4%［1 例］，0%），脊髄新生物（0%，0.4%［1 例］，0%），卵巣良性腫瘍（女性被験者のみ）（0.4%［1 / 227 例］，0%［0 / 225 例］，0%［0 / 225 例］），形質細胞性骨髄腫（0%，0%，0.4%［1 例］），自殺企図（0.4%［1 例］，0%，0.4%［1 例］），及び鼻中隔弯曲（0%，0.4%［1 例］，0%）であった。

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 例），アトゲパント 60 mg QD 群 3.4%（9 例），プラセボ群 3.9%（10 例）であった。中止に至った有害事象はすべての投与群で発現割合が低かった。

いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の中止に至った有害事象は，悪心（アトゲパント 30 mg BID 群 1.2%［3 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），腹部膨満（1.2%［3 例］，0%，0%），便秘（1.2%［3 例］，0%，0.8%［2 例］），及び片頭痛（0%，0.4%［1 例］，1.6%［4 例］）であった。

<u>特に注目すべき有害事象</u>

C-SSRS 評価では，アトゲパント 30 mg BID 群又はアトゲパント 60 mg QD 群は，プラセボ群と比較して自殺念慮又は自殺行動のリスク増加は認められなかった。二重盲検期間中に，プラセボ群の 1 例に実行する意思のある自殺念慮（計画性あり）及び自殺行動が認められた。本被験者では，自殺念慮及び自殺企図の有害事象も認められた。アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群では，二重盲検期間中に C-SSRS 評価で実行する意思のある自殺念慮及び自殺行動は認められなかった。しかし，アトゲパント群 30 mg BID 群の 1 例が自殺企図の有害事象により試験を中止した。

合計 5 例の被験者に，治験薬投与期間中に ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 上昇が認められ（プラセボ群 1 例，アトゲパント 30 mg BID 群 2 例，及びアトゲパント 60 mg QD 群 2 例），臨床判定委員会による盲検下での判定の対象となった。プラセボ群の 1 例は，治験薬投与との関連があるかもしれないと判定されたが，アトゲパント群の 4 例は，おそらく関連なしと判定された。

潜在的な Hy's Law 基準に該当した被験者はいなかった。

被験者ごとの評価，臨床判定委員会による盲検下での判定，並びに被験者全体のパターン及び / 又は傾向の評価に基づき，本試験期間中，アトゲパントに関連する肝臓に対する安全性の問題は確認されなかった。

本試験で発現した有害事象を以下のとおり示す。

項目	全体集団
有害事象の要約	表 7（Table 14.3-2.1.1）
すべての有害事象	表 8（Table 14.3-2.1.2）
因果関係「関連あり」の有害事象	表 9（Table 14.3-2.1.6）
重症度別有害事象	表 10（Table 14.3-2.1.5）
重篤な有害事象	表 11（Table 14.3-3.1）
治験薬の投与中止に至った有害事象	表 12（Table 14.3-3.2）

臨床検査，バイタルサイン及び ECG

試験期間中，臨床検査値，血圧，脈拍数，又は ECG に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

12 週間の投与期間終了時，平均体重は，アトゲパント群ではベースラインから約 1 kg 減少したが，プラセボ群ではほぼ変化がなかった。この傾向は，臨床的に意義がある可能性のある，ベースライン後の体重減少が 7%以上の被験者の割合にも反映されており，プラセボ群では 2.0%，アトゲパント 30 mg BID 群では 5.5%，アトゲパント 60 mg QD 群では 5.8%であった。

結論

CM を有する被験者を対象とした試験では，多重性の調整後，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，主要評価項目である 12 週間の投与期間での平均 MMD のベースラインからの変化量はプラセボ群よりも統計学的に有意に大きいことが示された。アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群は，すべての副次有効性評価項目についてプラセボ群と比較してベースラインからの改善が大きかった。

アトゲパント 30 mg BID 群及びアトゲパント 60 mg QD 群は，CM を有する被験者で許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。最も一般的な有害事象は，アトゲパントの既知の安全性プロファイルと一致していた。

安全性に関する新たな問題は認められなかった。

参考文献

1. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al.; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia. 2010;30(7):793-803.

2. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al.; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia. 2010;30(7):804-14.
3. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol. 2015;14(11):1081-90.
4. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. N Engl J Med. 2017;377(22):2113-22.

表1

Table 14.1-1.5
Participant Disposition
Intent-to-Treat Population

Phase Disposition	Placebo (N=259) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=262) n (%)	Total (N=778) n (%)
Number of Participants Randomized	259 (100.0)	257 (100.0)	262 (100.0)	778 (100.0)
Number of Participants Treated	255 (98.5)	257 (100.0)	261 (99.6)	773 (99.4)
Double-Blind Treatment Period				
Number of Participants Entered	259 (100.0)	257 (100.0)	262 (100.0)	778 (100.0)
Number of Participants Completed	230 (88.8)	231 (89.9)	233 (88.9)	694 (89.2)
Number of Participants Discontinued	29 (11.2)	26 (10.1)	29 (11.1)	84 (10.8)
Reason for Discontinuation				
Adverse Event	10 (3.9)	13 (5.1)	9 (3.4)	32 (4.1)
Lack of efficacy	5 (1.9)	2 (0.8)	1 (0.4)	8 (1.0)
Withdrawal by subject	8 (3.1)	7 (2.7)	14 (5.3)	29 (3.7)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.5)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Deviation	5 (1.9)	3 (1.2)	2 (0.8)	10 (1.3)
Non-compliance with study drug	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
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	169 (65.3)	179 (69.6)	169 (64.5)	517 (66.5)
Number of Participants Completed	161 (62.2)	170 (66.1)	165 (63.0)	496 (63.8)
Number of Participants Discontinued	8 (3.1)	9 (3.5)	4 (1.5)	21 (2.7)
Reason for Discontinuation				
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by subject	5 (1.9)	6 (2.3)	3 (1.1)	14 (1.8)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.5)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Deviation	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
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	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

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

Table 14.1-1.5
Participant Disposition
Intent-to-Treat Population

Phase Disposition	Placebo (N=259) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=262) n (%)	Total (N=778) n (%)
Estimand Follow-Up Period				
Number of Participants Entered	13 (5.0)	9 (3.5)	7 (2.7)	29 (3.7)
Number of Participants Completed	3 (1.2)	5 (1.9)	4 (1.5)	12 (1.5)
Number of Participants Discontinued	10 (3.9)	4 (1.6)	3 (1.1)	17 (2.2)
Reason for Discontinuation				
Withdrawal by subject	10 (3.9)	3 (1.2)	3 (1.1)	16 (2.1)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
Number of Participants Who Signed Informed Consent for Extension Studies				
Study 3101-306-002	52 (20.1)	50 (19.5)	53 (20.2)	155 (19.9)
Study 3101-311-002	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.4)
Study 3101-312-002	88 (34.0)	108 (42.0)	92 (35.1)	288 (37.0)

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

表2

Table 14.1-3.1.1
Demographics
Safety Population

Parameter	Placebo (N=255)	Atogepant 30 mg BID (N=257)	Atogepant 60 mg QD (N=261)	Total (N=773)
Age (years)				
Mean (SD)	42.0 (12.43)	42.6 (11.89)	41.7 (12.31)	42.1 (12.20)
Median	42.0	43.0	43.0	43.0
Q1, Q3	32.0, 51.0	34.0, 51.0	31.0, 51.0	33.0, 51.0
Min, Max	18, 74	18, 70	18, 70	18, 74
n	255	257	261	773
Age Group 1, n (%)				
< 20	4 (1.6)	3 (1.2)	4 (1.5)	11 (1.4)
20 - 29	46 (18.0)	35 (13.6)	53 (20.3)	134 (17.3)
30 - 39	56 (22.0)	63 (24.5)	46 (17.6)	165 (21.3)
40 - 49	72 (28.2)	81 (31.5)	89 (34.1)	242 (31.3)
50 - 59	56 (22.0)	58 (22.6)	45 (17.2)	159 (20.6)
60 - 69	17 (6.7)	16 (6.2)	23 (8.8)	56 (7.2)
>= 70	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (0.8)
Age Group 2, n (%)				
< 40	106 (41.6)	101 (39.3)	103 (39.5)	310 (40.1)
40 - < 65	140 (54.9)	148 (57.6)	151 (57.9)	439 (56.8)
>= 65	9 (3.5)	8 (3.1)	7 (2.7)	24 (3.1)
Sex, n (%)				
Male	30 (11.8)	30 (11.7)	36 (13.8)	96 (12.4)
Female	225 (88.2)	227 (88.3)	225 (86.2)	677 (87.6)

Age is relative to informed consent date.
[1] Participants who reported multiple races are only included in multiple 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).
East Asia includes China, Japan, Korea, and Taiwan.

Table 14.1-3.1.1
Demographics
Safety Population

Parameter	Placebo (N=255)	Atogepant 30 mg BID (N=257)	Atogepant 60 mg QD (N=261)	Total (N=773)
Race, n (%)				
White	151 (59.2)	151 (58.8)	157 (60.2)	459 (59.4)
Black or African American	7 (2.7)	8 (3.1)	9 (3.4)	24 (3.1)
Asian	94 (36.9)	95 (37.0)	92 (35.2)	281 (36.4)
American Indian Or Alaska Native	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Multiple [1]	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (0.6)
Race Group, n (%)				
White	151 (59.2)	151 (58.8)	157 (60.2)	459 (59.4)
Asian	94 (36.9)	95 (37.0)	92 (35.2)	281 (36.4)
All other races	10 (3.9)	11 (4.3)	12 (4.6)	33 (4.3)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic	13 (5.1)	12 (4.7)	6 (2.3)	31 (4.0)
Non-Hispanic	242 (94.9)	245 (95.3)	255 (97.7)	742 (96.0)
Region, n (%)				
North America	75 (29.4)	74 (28.8)	79 (30.3)	228 (29.5)
Europe	89 (34.9)	92 (35.8)	91 (34.9)	272 (35.2)
East Asia	91 (35.7)	91 (35.4)	91 (34.9)	273 (35.3)

Age is relative to informed consent date.
[1] Participants who reported multiple races are only included in multiple 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).
East Asia includes China, Japan, Korea, and Taiwan.

表3

Table 14.1-4.1.1
Baseline Characteristics
Safety Population

Parameter	Placebo (N=255)	Atogepant 30 mg BID (N=257)	Atogepant 60 mg QD (N=261)	Total (N=773)
Weight (kg)				
Mean (SD)	68.75 (17.235)	71.37 (20.804)	68.65 (19.185)	69.59 (19.152)
Median	65.40	65.90	64.00	65.00
Q1, Q3	56.00, 77.40	55.80, 83.70	54.90, 77.10	55.50, 79.40
Min, Max	41.4, 133.8	38.4, 151.9	41.7, 171.9	38.4, 171.9
n	255	257	261	773
Height (cm)				
Mean (SD)	164.14 (7.654)	164.56 (8.279)	164.99 (8.485)	164.57 (8.147)
Median	164.00	164.00	164.50	164.00
Q1, Q3	159.00, 168.50	159.00, 169.40	159.00, 170.00	159.00, 169.60
Min, Max	141.8, 187.0	144.8, 188.0	144.0, 200.0	141.8, 200.0
n	255	257	261	773
BMI (kg/m**2)				
Mean (SD)	25.48 (5.969)	26.16 (6.698)	24.99 (5.505)	25.54 (6.086)
Median	23.67	24.74	23.50	23.97
Q1, Q3	21.26, 28.37	21.71, 29.04	20.76, 28.15	21.20, 28.41
Min, Max	15.8, 48.7	16.5, 54.5	16.9, 48.6	15.8, 54.5
n	255	257	261	773

N = Number of participants in the Safety Population.

Table 14.1-5.1.2
Migraine History
Safety Population

Parameter Category Statistics	Placebo (N=255)	Atogepant 30 mg BID (N=257)	Atogepant 60 mg QD (N=261)	Total (N=773)
Migraine Diagnosis, n1 (%)				
With Aura	35 (13.7)	34 (13.2)	34 (13.0)	103 (13.3)
Without Aura	151 (59.2)	153 (59.5)	158 (60.5)	462 (59.8)
Both	69 (27.1)	70 (27.2)	69 (26.4)	208 (26.9)
Migraine Disorder Duration in Years				
Mean (SD)	20.7 (12.32)	22.2 (12.31)	21.2 (11.91)	21.4 (12.18)
Median	19.3	22.4	20.0	20.0
Q1, Q3	11.0, 30.0	12.0, 30.0	10.6, 30.0	11.0, 30.0
Min, Max	1, 60	2, 57	2, 55	1, 60
n	255	257	261	773
Past Use of Migraine Prevention Medication, n1 (%)				
Yes	212 (83.1)	215 (83.7)	214 (82.0)	641 (82.9)
No	43 (16.9)	42 (16.3)	47 (18.0)	132 (17.1)
Average Number of Migraine Days per Month in Last 3 Months				
Mean (SD)	15.7 (5.71)	15.9 (5.48)	16.6 (6.47)	16.0 (5.91)
Median	15.0	15.0	15.0	15.0
Q1, Q3	11.0, 20.0	12.0, 20.0	10.0, 20.0	11.0, 20.0
Min, Max	5, 30	6, 30	8, 30	5, 30
n	255	257	261	773
Average Number of Headache Days per Month in Last 3 Months				
Mean (SD)	20.8 (4.99)	20.8 (4.77)	21.7 (6.18)	21.1 (5.36)
Median	20.0	20.0	20.0	20.0
Q1, Q3	16.0, 25.0	17.0, 25.0	17.0, 26.0	17.0, 25.0
Min, Max	15, 30	15, 30	15, 78	15, 78
n	255	257	261	773

N = Number of participants in the Safety Population.
n1 = Number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n1/N).
n = Number of participants with non-missing values in the specific category.
[1] Current usual treatment for acute migraine.

Table 14.1-5.1.2
Migraine History
Safety Population

Parameter Category Statistics	Placebo (N=255)	Atogepant 30 mg BID (N=257)	Atogepant 60 mg QD (N=261)	Total (N=773)
Acute Medication Treatment [1], n1 (%)				
Yes	250 (98.0)	252 (98.1)	258 (98.9)	760 (98.3)
Triptan	189 (74.1)	185 (72.0)	184 (70.5)	558 (72.2)
Ergot or Ergot Combinations	1 (0.4)	6 (2.3)	10 (3.8)	17 (2.2)
NSAID	189 (74.1)	170 (66.1)	181 (69.3)	540 (69.9)
Opiate or Opiate Combination	9 (3.5)	11 (4.3)	8 (3.1)	28 (3.6)
Antiemetic Agent	36 (14.1)	38 (14.8)	42 (16.1)	116 (15.0)
Barbiturates	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)
Other	84 (32.9)	79 (30.7)	87 (33.3)	250 (32.3)
No	5 (2.0)	5 (1.9)	3 (1.1)	13 (1.7)
Advice on Lifestyle Alterations, n1 (%)				
Yes	140 (54.9)	149 (58.0)	157 (60.2)	446 (57.7)
No	115 (45.1)	108 (42.0)	104 (39.8)	327 (42.3)

N = Number of participants in the Safety Population.
n1 = Number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n1/N).
n = Number of participants with non-missing values in the specific category.
[1] Current usual treatment for acute migraine.

表5

Table 14.3-1.1
Treatment Duration
Safety Population

	Placebo (N=255)	Atogepant 30 mg BID (N=257)	Atogepant 60 mg QD (N=261)
Treatment Duration (Days), n1 (%)			
>= 1	255 (100.0)	257 (100.0)	261 (100.0)
>= 7	252 (98.8)	254 (98.8)	257 (98.5)
>= 14	248 (97.3)	252 (98.1)	256 (98.1)
>= 21	243 (95.3)	246 (95.7)	251 (96.2)
>= 28	242 (94.9)	244 (94.9)	250 (95.8)
>= 35	240 (94.1)	238 (92.6)	246 (94.3)
>= 42	238 (93.3)	238 (92.6)	244 (93.5)
>= 49	237 (92.9)	232 (90.3)	243 (93.1)
>= 56	232 (91.0)	232 (90.3)	240 (92.0)
>= 63	231 (90.6)	231 (89.9)	237 (90.8)
>= 70	229 (89.8)	231 (89.9)	236 (90.4)
>= 77	229 (89.8)	231 (89.9)	235 (90.0)
>= 84	211 (82.7)	212 (82.5)	230 (88.1)
Mean (SD)	80.1 (18.20)	79.7 (18.78)	80.3 (17.48)
Median	85.0	85.0	85.0
Q1, Q3	84.0, 86.0	84.0, 86.0	85.0, 86.0
Min, Max	4, 104	1, 111	1, 104
n	255	257	261
Participant-Years	55.9	56.1	57.4

Treatment Duration = last study treatment date - first study treatment date + 1.
Participant-Years = (total treatment duration in days)/365.25.
N = Number of Participants in the Safety Population.
n1 = Number of participants in the specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n1/N).

表6

Table 14.2-1.1
Summary of Primary and Secondary Efficacy Analyses with Multiplicity Adjustment (for All Regions Except Europe and Canada)
Modified Intent-to-Treat Population

Decision Sequence	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
P1: Change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period		
LSMD (95% CI), atogepant vs. Placebo	-2.41 (-3.48, -1.33)	-1.82 (-2.89, -0.75)
Model p-value	<.0001	0.0009
Adjusted p-value	<.0001	0.0009
S1: Change from baseline in mean monthly headache days across the 12-week treatment period		
LSMD (95% CI), atogepant vs. Placebo	-2.32 (-3.38, -1.26)	-1.87 (-2.93, -0.81)
Model p-value	<.0001	0.0005
Adjusted p-value	<.0001	0.0009
S2: Change from baseline in mean monthly acute medication use days across the 12-week treatment period		
LSMD (95% CI), atogepant vs. Placebo	-2.63 (-3.63, -1.63)	-2.13 (-3.13, -1.13)
Model p-value	<.0001	<.0001
Adjusted p-value	<.0001	0.0009
S3: >= 50% reduction in 3-month average of monthly migraine days		
Odds ratio (95% CI), atogepant vs. Placebo	2.13 (1.45, 3.14)	2.04 (1.38, 3.00)
Model p-value	0.0001	0.0003
Adjusted p-value	0.0003	0.0009
S4: Change from baseline in MSQ v2.1 Role Function Restrictive domain score at week 12		
LSMD (95% CI), atogepant vs. Placebo	7.96 (4.30, 11.63)	6.15 (2.51, 9.79)
Model p-value	<.0001	0.0009
Adjusted p-value	0.0003	0.0009

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 14.2-2.1.1; S1 model results are from Table 14.2-3.1.1; S2 model results are from Table 14.2-3.2.1; S3 model results are from Table 14.2-3.3.1; S4 model results are from Table 14.2-3.4.1; S5 model results are from Table 14.2-3.5.1; S6 model results are from Table 14.2-3.6.1.
LSMD = least squares mean difference. CI = confidence interval.

Table 14.2-1.1
Summary of Primary and Secondary Efficacy Analyses with Multiplicity Adjustment (for All Regions Except Europe and Canada)
Modified Intent-to-Treat Population

Decision Sequence	Atogepant 30 mg BID (N=253)	Atogepant 60 mg QD (N=256)
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	-4.85 (-6.75, -2.95)	-3.38 (-5.27, -1.49)
Model p-value	<.0001	0.0005
Adjusted p-value	0.0003	0.0009
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	-4.19 (-5.95, -2.43)	-2.71 (-4.47, -0.96)
Model p-value	<.0001	0.0025
Adjusted p-value	0.0003	0.0025

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 14.2-2.1.1; S1 model results are from Table 14.2-3.1.1; S2 model results are from Table 14.2-3.2.1; S3 model results are from Table 14.2-3.3.1; S4 model results are from Table 14.2-3.4.1; S5 model results are from Table 14.2-3.5.1; S6 model results are from Table 14.2-3.6.1.
LSMD = least squares mean difference. CI = confidence interval.

表7

Table 14.3-2.1.1
Number (%) of Participants with Adverse Events: Overall Summary
Safety Population

	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).

Table 14.3-2.1.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
Participants with at least one TEAE	126 (49.4)	145 (56.4)	165 (63.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
貧血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.4)	5 (1.9)	2 (0.8)
動悸	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
耳および迷路障害	8 (3.1)	5 (1.9)	5 (1.9)
回転性めまい	3 (1.2)	2 (0.8)	4 (1.5)
耳痛	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
難聴	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳滲出液	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
耳鳴	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.4)	3 (1.2)	2 (0.8)
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ドライアイ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
硝子体混濁	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害	44 (17.3)	59 (23.0)	66 (25.3)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class 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)
腹部不快感	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (1.9)
腹痛	3 (1.2)	6 (2.3)	5 (1.9)
下痢	6 (2.4)	2 (0.8)	5 (1.9)
消化不良	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.5)
上腹部痛	5 (2.0)	7 (2.7)	3 (1.1)
嘔吐	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.1)
腹部膨満	1 (0.4)	5 (1.9)	1 (0.4)
腹部硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃炎	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
排便回数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
流涎過多	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
歯痛	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
下腹部痛	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
アフタ性潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口内乾燥	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
十二指腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
おくび	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
鼓腸	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性痔核	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
急性膵炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
唾液腺障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
歯の障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (6.3)	18 (7.0)	22 (8.4)
疲労	7 (2.7)	11 (4.3)	8 (3.1)
発熱	3 (1.2)	2 (0.8)	8 (3.1)
無力症	1 (0.4)	3 (1.2)	3 (1.1)
倦怠感	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
顔面痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
異物感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチン接種部位発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脂肪肝	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
体液性免疫不全	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	43 (16.9)	46 (17.9)	52 (19.9)
上咽頭炎	11 (4.3)	10 (3.9)	11 (4.2)
尿路感染	3 (1.2)	10 (3.9)	6 (2.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (2.0)	4 (1.6)	4 (1.5)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.1)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
膀胱炎	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)
帯状疱疹	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
麦粒腫	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
副鼻腔炎	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)
上気道感染	6 (2.4)	6 (2.3)	2 (0.8)
腟感染 [f]	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸炎	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.4)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
単純ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
伝染性単核症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
中耳炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
咽頭炎	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻炎	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
ライノウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
扁桃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯膿瘍	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
尿道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
外陰腟真菌感染 [f]	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
肛門膿瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
耳感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性中耳炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
膿尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
股部白癬	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.6)	9 (3.5)	16 (6.1)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
骨挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
足骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
熱中症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
関節損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
靭帯捻挫	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
交通事故	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
肩甲骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ワクチン接種合併症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
足関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
背部損傷	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
脳振盪	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
上顎炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査	8 (3.1)	12 (4.7)	13 (5.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
細菌検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
細菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿中赤血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中ケトン体増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
コルチゾール減少	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
エプスタイン・バーウイルス抗体陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Ｅ型肝炎抗体陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
国際標準比増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
プロトロンビン時間延長	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
体重増加	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	11 (4.3)	14 (5.4)
食欲減退	0 (0.0)	7 (2.7)	9 (3.4)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ビタミンＤ欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
２型糖尿病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	15 (5.9)	17 (6.6)	22 (8.4)
四肢痛	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (1.9)
関節痛	6 (2.4)	5 (1.9)	3 (1.1)
背部痛	0 (0.0)	6 (2.3)	3 (1.1)
筋痙縮	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (1.1)
筋肉痛	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格硬直	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
シェーグレン症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
単径部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋硬化症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	1 (0.4)	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）	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.1)
甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脊髄新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
子宮平滑筋腫 [f]	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚良性新生物	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
卵巣良性腫瘍 [f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	24 (9.4)	24 (9.3)	29 (11.1)
浮動性めまい	8 (3.1)	11 (4.3)	12 (4.6)
頭痛	3 (1.2)	3 (1.2)	5 (1.9)
片頭痛	5 (2.0)	3 (1.2)	4 (1.5)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.1)
傾眠	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.1)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
前兆	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
片側感覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
腰髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
坐骨神経痛	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
失神	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
注意力障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
薬物離脱性頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
頭部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
過眠症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
記憶障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
精神的機能障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛発作重積	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	13 (5.1)	11 (4.3)	14 (5.4)
不眠症	5 (2.0)	5 (1.9)	5 (1.9)
不安	4 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.8)
易刺激性	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
感情不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
全般性不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
強迫性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
異常な夢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ気分	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
睡眠異常	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
リビドー減退	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経過敏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺企図	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
腎および尿路障害	3 (1.2)	5 (1.9)	5 (1.9)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
黄疸尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
無菌性膿尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
排尿困難	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
腎嚢胞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	5 (2.0)	7 (2.7)	3 (1.1)
腟出血 [f]	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)
乳房腫瘤	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
月経困難症 [f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
子宮頚外反 [f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
月経中間期出血 [f]	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経期症状 [f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
月経障害 [f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
不規則月経 [f]	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
卵巣嚢胞 [f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
外陰腟乾燥 [f]	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3.1)	7 (2.7)	6 (2.3)
咳嗽	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻中隔彎曲	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (0.4)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
咽頭の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	8 (3.1)	9 (3.5)	10 (3.8)
発疹	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
手皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
そう痒症	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
ざ瘡	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮下出血	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
寝汗	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
痒疹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (0.8)	4 (1.6)	3 (1.1)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
高血圧	1 (0.4)	4 (1.6)	3 (1.1)
潮紅	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.6
Number (%) of Participants with Treatment Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
Participants with at least one treatment related TEAE	34 (13.3)	52 (20.2)	45 (17.2)
心臓障害	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害	21 (8.2)	40 (15.6)	30 (11.5)
悪心	7 (2.7)	12 (4.7)	15 (5.7)
便秘	7 (2.7)	23 (8.9)	14 (5.4)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.1)
消化不良	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
腹部膨満	0 (0.0)	4 (1.6)	1 (0.4)
腹痛	3 (1.2)	5 (1.9)	1 (0.4)
下痢	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
排便回数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
上腹部痛	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
おくび	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
鼓腸	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血栓性痔核	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.6
Number (%) of Participants with Treatment Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
急性膵炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.0)	8 (3.1)	3 (1.1)
疲労	4 (1.6)	6 (2.3)	3 (1.1)
無力症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
細菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿中赤血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	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	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
体重増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	4 (1.6)	6 (2.3)
食欲減退	0 (0.0)	3 (1.2)	6 (2.3)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.6
Number (%) of Participants with Treatment Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	10 (3.9)	9 (3.5)	10 (3.8)
浮動性めまい	3 (1.2)	3 (1.2)	4 (1.5)
傾眠	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.1)
頭痛	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)
片頭痛	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
注意力障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
薬物離脱性頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
頭部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
過眠症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
記憶障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
精神障害	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)
不眠症	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
異常な夢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
リビドー減退	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
黄疸尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
排尿困難	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.6
Number (%) of Participants with Treatment Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
寝汗	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
Participants with at least one TEAE	126 (49.4)	145 (56.4)	165 (63.2)
Mild	87 (34.1)	105 (40.9)	113 (43.3)
Moderate	37 (14.5)	32 (12.5)	45 (17.2)
Severe	2 (0.8)	8 (3.1)	7 (2.7)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.4)	5 (1.9)	2 (0.8)
Mild	1 (0.4)	5 (1.9)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)
Mild	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
耳および迷路障害	8 (3.1)	5 (1.9)	5 (1.9)
Mild	5 (2.0)	5 (1.9)	2 (0.8)
Moderate	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.1)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	3 (1.2)	2 (0.8)	4 (1.5)
Mild	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.1)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
難聴	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳滲出液	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
耳鳴	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.4)	3 (1.2)	2 (0.8)
Mild	1 (0.4)	3 (1.2)	2 (0.8)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドライアイ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体混濁	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	44 (17.3)	59 (23.0)	66 (25.3)
Mild	36 (14.1)	51 (19.8)	55 (21.1)
Moderate	7 (2.7)	7 (2.7)	11 (4.2)
Severe	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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)
Mild	5 (2.0)	25 (9.7)	24 (9.2)
Moderate	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
Severe	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
悪心	9 (3.5)	20 (7.8)	25 (9.6)
Mild	8 (3.1)	19 (7.4)	19 (7.3)
Moderate	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (2.3)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (1.9)
Mild	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (1.9)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	3 (1.2)	6 (2.3)	5 (1.9)
Mild	1 (0.4)	5 (1.9)	4 (1.5)
Moderate	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	6 (2.4)	2 (0.8)	5 (1.9)
Mild	6 (2.4)	2 (0.8)	4 (1.5)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
消化不良	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.5)
Mild	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.5)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	5 (2.0)	7 (2.7)	3 (1.1)
Mild	4 (1.6)	6 (2.3)	3 (1.1)
Moderate	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.1)
Mild	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (0.4)	5 (1.9)	1 (0.4)
Mild	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
Mild	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
排便回数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
Mild	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
下腹部痛	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アフタ性潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
おくび	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)
Mild	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性痔核	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
急性膵炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
唾液腺障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (6.3)	18 (7.0)	22 (8.4)
Mild	12 (4.7)	15 (5.8)	18 (6.9)
Moderate	4 (1.6)	3 (1.2)	4 (1.5)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
疲労	7 (2.7)	11 (4.3)	8 (3.1)
Mild	5 (2.0)	9 (3.5)	7 (2.7)
Moderate	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	3 (1.2)	2 (0.8)	8 (3.1)
Mild	3 (1.2)	1 (0.4)	7 (2.7)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	1 (0.4)	3 (1.2)	3 (1.1)
Mild	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (1.1)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Mild	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
顔面痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異物感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチン接種部位発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体液性免疫不全	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	43 (16.9)	46 (17.9)	52 (19.9)
Mild	33 (12.9)	31 (12.1)	37 (14.2)
Moderate	10 (3.9)	11 (4.3)	13 (5.0)
Severe	0 (0.0)	4 (1.6)	2 (0.8)
上咽頭炎	11 (4.3)	10 (3.9)	11 (4.2)
Mild	8 (3.1)	7 (2.7)	9 (3.4)
Moderate	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)
Severe	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
尿路感染	3 (1.2)	10 (3.9)	6 (2.3)
Mild	2 (0.8)	8 (3.1)	5 (1.9)
Moderate	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (2.0)	4 (1.6)	4 (1.5)
Mild	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)
Moderate	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.1)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
膀胱炎	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)
Mild	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
麦粒腫	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Mild	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)
Mild	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	6 (2.4)	6 (2.3)	2 (0.8)
Mild	4 (1.6)	4 (1.6)	2 (0.8)
Moderate	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟感染[f]	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
Mild	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
胃腸炎	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)
Mild	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.4)
Mild	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝染性単核症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
中耳炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
鼻炎	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
Mild	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ライノウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
外陰膣真菌感染[f]	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門膿瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
耳感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
消化管感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性中耳炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿尿	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
ウイルス性気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股部白癬	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.6)	9 (3.5)	16 (6.1)
Mild	2 (0.8)	6 (2.3)	8 (3.1)
Moderate	2 (0.8)	3 (1.2)	6 (2.3)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱中症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
関節損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
交通事故	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
肩甲骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチン接種合併症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
足関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
背部損傷	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳振盪	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顆炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	8 (3.1)	12 (4.7)	13 (5.0)
Mild	6 (2.4)	10 (3.9)	9 (3.4)
Moderate	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.5)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.9)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.1)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
Moderate	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Severe	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	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.1)
Mild	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
Severe	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	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
細菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中赤血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ケトン体増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
血圧上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コルチゾール減少	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エプスタイン・バーウイルス抗体陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ｅ型肝炎抗体陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
国際標準比増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プロトロンビン時間延長	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
白血球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	11 (4.3)	14 (5.4)
Mild	1 (0.4)	10 (3.9)	14 (5.4)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	7 (2.7)	9 (3.4)
Mild	0 (0.0)	6 (2.3)	9 (3.4)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
２型糖尿病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	15 (5.9)	17 (6.6)	22 (8.4)
Mild	11 (4.3)	12 (4.7)	15 (5.7)
Moderate	4 (1.6)	5 (1.9)	7 (2.7)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	2 (0.8)	1 (0.4)	5 (1.9)
Mild	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.5)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	6 (2.4)	5 (1.9)	3 (1.1)
Mild	4 (1.6)	4 (1.6)	1 (0.4)
Moderate	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	6 (2.3)	3 (1.1)
Mild	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (1.1)
Moderate	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
筋痙縮	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (1.1)
Mild	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)
Mild	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
筋骨格硬直	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シェーグレン症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単径部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
筋硬化症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱管狭窄症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	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）	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.1)
Mild	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊髄新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫[f]	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚良性新生物	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣良性腫瘍[f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	24 (9.4)	24 (9.3)	29 (11.1)
Mild	14 (5.5)	20 (7.8)	19 (7.3)
Moderate	10 (3.9)	3 (1.2)	8 (3.1)
Severe	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
浮動性めまい	8 (3.1)	11 (4.3)	12 (4.6)
Mild	6 (2.4)	11 (4.3)	10 (3.8)
Moderate	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	3 (1.2)	3 (1.2)	5 (1.9)
Mild	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.5)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
片頭痛	5 (2.0)	3 (1.2)	4 (1.5)
Mild	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)
Moderate	5 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.1)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.1)
Mild	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.1)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前兆	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
片側感覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
注意力障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物離脱性頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過眠症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
記憶障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
精神的機能障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛発作重積	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	13 (5.1)	11 (4.3)	14 (5.4)
Mild	10 (3.9)	7 (2.7)	10 (3.8)
Moderate	2 (0.8)	3 (1.2)	4 (1.5)
Severe	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
不眠症	5 (2.0)	5 (1.9)	5 (1.9)
Mild	4 (1.6)	3 (1.2)	3 (1.1)
Moderate	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)
Severe	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	4 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.8)
Mild	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
易刺激性	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感情不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全般性不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
強迫性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常な夢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ気分	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠異常	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
リビドー減退	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経過敏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺企図	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
腎および尿路障害	3 (1.2)	5 (1.9)	5 (1.9)
Mild	3 (1.2)	4 (1.6)	3 (1.1)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Severe	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Severe	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
黄疸尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無菌性膿尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
排尿困難	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎嚢胞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
生殖系および乳房障害	5 (2.0)	7 (2.7)	3 (1.1)
Mild	5 (2.0)	6 (2.3)	3 (1.1)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膣出血[f]	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.3)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫瘤	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経困難症[f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頚外反[f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
月経中間期出血[f]	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経期症状[f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経障害[f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経[f]	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣嚢胞[f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
外陰膣乾燥[f]	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3.1)	7 (2.7)	6 (2.3)
Mild	6 (2.4)	7 (2.7)	4 (1.5)
Moderate	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
咳嗽	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Mild	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
鼻中隔彎曲	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (0.4)
Mild	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
咽頭紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
皮膚および皮下組織障害	8 (3.1)	9 (3.5)	10 (3.8)
Mild	8 (3.1)	9 (3.5)	7 (2.7)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
Mild	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mild	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
寝汗	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痒疹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Mild	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (0.8)	4 (1.6)	3 (1.1)
Mild	1 (0.4)	4 (1.6)	3 (1.1)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3-2.1.5
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class, Preferred Term and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
高血圧	1 (0.4)	4 (1.6)	3 (1.1)
Mild	0 (0.0)	4 (1.6)	3 (1.1)
Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence. N = number of participants in the Safety Population.
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 TEAE are relative to the number of participants of the appropriate sex.

表11

Table 14.3-3.1
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Serious Adverse Events (TESAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
Participants with at least one TESAE	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (2.7)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肛門膿瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.1)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ワクチン接種合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
上顎炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
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 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
脊髄新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
卵巣良性腫瘍 [f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are 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 x (n/N).
[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 14.3-3.1
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Serious Adverse Events (TESAE) by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
自殺企図	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻中隔弯曲	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are 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 x (n/N).
[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12

Table 14.3-3.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
Participants with at least one TEAE Leading to Treatment Discontinuation	10 (3.9)	13 (5.1)	9 (3.4)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (2.4)	8 (3.1)	2 (0.8)
悪心	2 (0.8)	3 (1.2)	2 (0.8)
腹部膨満	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)
腹痛	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
便秘	2 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)
下痢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
急性膵炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
顔面浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are 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 x (n/N).
[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 14.3-3.2
Number (%) of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=255) n (%)	Atogepant 30 mg BID (N=257) n (%)	Atogepant 60 mg QD (N=261) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
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）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脊髄新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	6 (2.4)	3 (1.2)	2 (0.8)
浮動性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
片頭痛	4 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
注意力障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
自殺企図	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
不規則月経 [f]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

AE dictionary: MedDRA Version 24.0.
Participants are 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 x (n/N).
[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.

CGP-MD-01 試験［参考資料］

治験の標題：
A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Multiple Dosing Regimens of Oral AGN-241689 in Episodic Migraine Prevention

施設数 / 実施国名：
78 施設 / 米国

治験調整医師：
[redacted], MD

公表文献（参考資料）：
なし

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日（最初の被験者の組入れ日）：2016 年 9 月 6 日 治験終了日（最後の被験者の完了日）：2018 年 4 月 23 日	第 II/III 相

治験の種類：
多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 II/III 相試験

目的：
- 反復性片頭痛（以下「EM」）予防に対するアトゲパント水和物（以下「アトゲパント」）10 mg 1 日 1 回（以下「QD」），30 mg QD，30 mg 1 日 2 回（以下「BID」），60 mg QD，及び 60 mg BID の安全性及び忍容性を評価する。
- EM 予防に対するアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，30 mg BID，60 mg QD，及び 60 mg BID の用量反応関係を明らかにする。
- 本ピボタル試験の EM 予防に対するアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，30 mg BID，60 mg QD，及び 60 mg BID の優越性をプラセボと比較した前向き試験を実施する。

被験者数（計画時と解析時）：
計画時：約 810 例（プラセボ群 180 例，アトゲパント 10 mg QD 群 90 例，アトゲパント 30 mg QD 群 180 例，アトゲパント 60 mg QD 群 180 例，アトゲパント 30 mg BID 群 90 例，アトゲパント 60 mg BID 群 90 例）
解析時：834 例（プラセボ群 186 例，アトゲパント 10 mg QD 群 94 例，アトゲパント 30 mg QD 群 185 例，アトゲパント 60 mg QD 群 187 例，アトゲパント 30 mg BID 群 89 例，アトゲパント 60 mg BID 群 93 例）
設定根拠：
有効性の主要評価項目について推定値とそれに対応する検出力の評価を下表に示す。投与群間差は他の EM 予防試験の結果に基づいて推定した。他の EM 予防試験の結果で認められたプラセボで調整した月間片頭痛日数（以下「MMD」）の減少は 1.1–2 日であった。検出力は多重性の調整方法に基づき 10000 回のシミュレーションを行い算出した。

	アトゲパント群				
	60 mg BID（n = 90）	30 mg BID（n = 90）	60 mg QD（n = 180）	30 mg QD（n = 180）	10 mg QD（n = 90）
プラセボ（プラセボ n = 180）群との投与群間差の推定値	–1.6	–1.5	–1.5	–1.4	–1.2
効果量（共通 SD[a] = 3.0）	0.53	0.5	0.5	0.47	0.4
検出力	97.0%	91.4%	99.3%	98.1%	80.3%

a. 共通標準偏差（以下「SD」）は盲検下での中間解析データの評価に基づいて算出した。

診断と組入れ基準：

選択基準

以下の選択基準をすべて満たした患者を組入れ可能とした。

1. 本試験に関するあらゆる手順が開始される前に同意説明文書及び患者のプライバシーに関する情報（Written Authorization for Use and Release of Health and Research Study Information など）を得られた患者。
2. スクリーニング（Visit 1）時に 18 歳以上 75 歳以下の男性患者又は女性患者。
3. 国際頭痛分類第 3 版 beta 版（以下「ICHD-3β」）に基づく診断と一致する前兆のある片頭痛又は前兆のない片頭痛を 1 年以上有する患者。
4. 片頭痛の発症年齢が 50 歳未満の患者。
5. 治験責任医師の判断による Visit 1 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 日である患者。
6. 電子日誌（以下「eDiary」）で 28 日間のベースライン期間に片頭痛 / 片頭痛の疑いの日数が 4–14 日である患者。
7. ベースライン期間 28 日間のうち 20 日間以上 eDiary への入力があり，治験質問票及び eDairy を読解し，入力することができると治験責任医師が判断した患者。
8. 治験実施計画書に規定された医学的に許容され，効果の高い避妊法を使用している患者。

除外基準

以下の除外基準のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

1. 片頭痛を緊張型頭痛又はその他の頭痛と区別することが困難な患者。
2. 複視若しくは意識レベルの低下を伴う片頭痛，又は ICHD-3β に定義されている網膜片頭痛の既往歴を有する患者。
3. ICHD-3β に定義されている慢性片頭痛，新規発症持続性連日性頭痛，三叉神経・自律神経性頭痛（群発頭痛など），又は有痛性脳神経ニューロパチーと現在診断されている患者。
4. 治験責任医師の判断で Visit 1 前 3 ヵ月間の平均月間頭痛日数が 15 日以上である患者。
5. eDiary で 28 日間のベースライン期間の頭痛日数が 15 日以上である患者。
6. 片頭痛予防目的で処方された 3 種類以上の治療薬（そのうち 2 種類は作用機序が異なる）に対して効果不十分であった患者。
7. 併用禁止薬若しくは併用禁止療法の一覧（治験実施計画書で規定）に記載されている薬剤，食事（グレープフルーツジュースなど），又は非薬物療法が必要であり，それらを中止できなかった若しくは許容される別の薬剤や治療法への切り替えができなかった患者。これには片頭痛予防への有効性が示されている併用薬（アミトリプチリン，トピラマート，プロプラノロールなど）も含まれる。
8. オピオイド若しくはバルビツール酸系薬剤を 1 ヵ月あたり 2 日超，トリプタン系薬剤若しくはエルゴタミン製剤を 1 ヵ月あたり 10 日以上，又は単一成分の鎮痛薬（アスピリン，非ステロイド性抗炎症薬［NSAID］，アセトアミノフェンなど）を 1 ヵ月あたり 15 日以上，Visit 1 前の 3 ヵ月間に使用したと治験責任医師が判断した，若しくはベースライン期間に使用した患者（ベースライン期間中及び本試験期間中のバルビツール酸系薬剤の使用は認められない）。
9. 妊娠している，本試験期間中に妊娠を計画している，又は現在授乳中の女性患者。妊娠可能な女性患者は，スクリーニング（Visit 1）時及び無作為化（Visit 2）時の尿妊娠検査が陰性であること。
10. スクリーニング（Visit 1）時に心電図（以下「ECG」）に臨床的に重大な異常を有すると治験責任医師により判断された患者。
11. スクリーニング（Visit 1）時に Fridericia 補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔が男性は 450 msec 超，女性は 470 msec 超の患者。
12. 臨床的に重大な心血管疾患又は脳血管疾患を有すると治験責任医師が判断した患者。これには以下の疾患を含むが，これらに限定されない。
    - 臨床的に重大な虚血性心疾患（不安定狭心症など）。

- 臨床的に重大な心調律異常若しくは心伝導異常（心房細動，第 2 度又は第 3 度心ブロックなど）又はトルサードドポアントの危険因子（心不全，低カリウム血症，徐脈など）。
- スクリーニング（Visit 1）前 6 ヵ月以内の心筋梗塞，一過性脳虚血発作，又は脳卒中。
- ニューヨーク心臓協会の心機能分類で III 度又は IV 度と定義される心不全。

13. Visit 1 又は Visit 2 に座位収縮期血圧が 160 mm Hg 超又は座位拡張期血圧が 100 mm Hg 超の高血圧の患者。これらの上限を超えた場合，バイタルサインを一回のみ再測定可能とした。
14. スクリーニング（Visit 1）時に臨床検査値の臨床的に重大な異常が認められた患者。これには以下の臨床検査値を含むが，これらに限定されない。
    - アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）値又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）値が基準値の上限（以下「ULN」）の 1.5 倍超。
    - 総ビリルビン値が 1.5 mg/dL 超（ジルベール症候群と診断された患者を除く）。
    - 血清アルブミン値が 2.8 g/dL 未満。
    - 推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m^2 未満。
15. 臨床的に重大な血液疾患，内分泌疾患，肺疾患，肝疾患，消化管疾患，又は神経疾患を有する患者。
    - これらの疾患の既往歴を有するものの，スクリーニング（Visit 1）前 1 年以上，状態が安定しており，本試験への参加に支障をきたすおそれはないと治験責任医師が判断した患者は組入れ可能とした。
16. スクリーニング（Visit 1）前 6 ヵ月以内の急性肝炎若しくは慢性肝疾患（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）の既往歴を有する，又は抗 A 型肝炎 IgM 抗体，B 型肝炎表面抗原，若しくは抗 C 型肝炎抗体の検査で陽性であった患者。
17. 他の混合した精神状態，認知症，てんかん，又は片頭痛以外の重大な神経障害を有すると治験責任医師が判断した患者。
18. 現在の頭痛障害に重大な影響を及ぼす可能性がある他の疼痛疾患（線維筋痛症，顔面痛など）を併発していると治験責任医師が判断した患者。
19. 臨床面接及びコロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）の回答により自傷行為の重大なリスクが認められた患者，又は他害行為の重大なリスクがあると治験責任医師が判断した患者。過去 6 ヵ月以内に実行する意思を伴う自殺念慮（計画の有無は問わない）（C-SSRS でタイプ 4 又は 5）を報告した患者，又はスクリーニング（Visit 1）若しくは無作為化（Visit 2）の評価前 6 ヵ月以内に何らかの自殺行動を報告した患者は除外することとした。
20. スクリーニング（Visit 1）前 5 年間に悪性腫瘍の既往歴を有する患者（適切に治療された基底細胞癌，扁平上皮癌，又は子宮頚部上皮内癌は除く）。
21. 治験薬の吸収又は代謝に影響を及ぼす可能性のある消化管疾患（下痢症候群，炎症性腸疾患など）の既往歴を有する患者。肥満症に対する胃への処置（ラップバンドなど）を受けたものの，その処置を元に戻した患者は組入れ可能とした。
22. スクリーニング（Visit 1）時にレクリエーショナルドラッグ又は違法薬物の使用者であった患者，又は過去 1 年以内に薬物若しくはアルコールの乱用若しくは依存の既往歴を有する患者。
23. スクリーニング（Visit 1）時の尿中薬物検査が陽性であった患者（片頭痛のために処方されたオピオイド薬などの併用薬物で説明がつく場合は除く）。
24. 治験薬又は治験機器を用いた試験（市販の製剤又は機器を用いた試験も含む）に現在参加中，又はスクリーニング（Visit 1）前 30 日以内に参加したことがある患者。
    - カルシトニン遺伝子関連ペプチド（以下「CGRP」）経路を遮断する注射用モノクローナル抗体を使用した試験に参加中又は参加したことがある患者は本試験への組入れは不可とした。
25. CGRP 受容体拮抗薬に対する過敏症又は臨床的に重大な副作用の既往歴を有する患者。
26. 治験責任医師，治験スタッフ，治験依頼者のいずれかに雇用されている，又はその近親者（両親，配偶者，兄弟姉妹，又は子供）。
27. 患者を重大なリスクにさらす，試験結果を混乱させる，又は患者の本試験の参加で著しく支障をきたす可能性があると治験責任医師が判断した状態又は状況にあった患者。

28. 医学的又はその他の理由（試験手順や来院予約を遵守しない可能性がある，試験期間中に転居する予定があるなど）で本試験に不適格と治験責任医師が判断した患者。

治験方法：

本試験は，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，米国の 78 施設で実施した。834 例の被験者を 6 つの投与群（プラセボ群，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 30 mg BID 群，アトゲパント 60 mg QD 群，アトゲパント 60 mg BID 群）のいずれかに 2：1：2：1：2：1 の割合で無作為に割り付けた。盲検性を維持するため，すべての被験者に治験薬を 1 日 2 回，12 週間経口投与した。

主要評価項目についてプラセボ群との投与群間差の検出力を最大化するため，アトゲパント 30 mg QD 群及びアトゲパント 60 mg QD 群により多くの被験者を割り当てた。アトゲパントの BID 投与群及びアトゲパント 10 mg QD 群に割り当てられた被験者は少なかったものの，臨床的に意味のある差を検出するのに十分な検出力をもつ被験者数であった。

被験者の参加は 4 週間のスクリーニング / ベースライン期間から開始した。4 週間のスクリーニング / ベースライン期間を完了し，すべての選択基準を満たした被験者は，Visit 2（無作為化来院）で無作為に割り付けられた。本試験の 12 週間の二重盲検期間の後に更に 4 週間の安全性追跡調査期間を設けた。予定された治験実施医療機関への来院は 8 回（Visit 1［スクリーニング / ベースライン］，Visit 2［無作為化］，Visit 3［投与 2 週］．Visit 4［投与 4 週］，Visit 5［投与 6 週］，Visit 6［投与 8 週］，Visit 7 / 早期中止［投与 12 週］，及び Visit 8［安全性追跡調査］）であった。

有効性の評価は，被験者が eDiary に記録した頭痛の持続時間，特徴，症状，急性期治療薬の使用などの情報に基づいて行い，これらをまとめて片頭痛，片頭痛の疑い，及び頭痛の日数の定義に適用した。ヘルスアウトカムの評価（Headache Impact Test［以下「HIT-6」］，Assessment of Chronic Migraine Impacts［以下「ACM-I」］，European Quality of Life - 5-Dimensional - 5 Level［以下「EQ-5D-5L」］，患者の全般的印象度－変化［以下「PGIC」］，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」］，及び治験薬に対する患者の満足度［以下「PSSM」］）は，治験実施医療機関への来院時に電子タブレットで実施した。

非盲検下で安全性データ及び要約報告書をレビューし，安全性の問題及び傾向を特定し，試験の変更又は早期中止などを治験依頼者に提言するために，独立したデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）を設置した。

治験薬投与終了後の ULN の 3 倍以上の ALT 及び / 又は AST 上昇について，盲検下で監視，モニタリング，及び判定をするために，臨床判定委員会を設置した。

被験薬，用量，投与方法及びロット番号：

アトゲパント 10 mg QD，オーバーカプセル化した錠剤，経口投与，ロット番号：[redacted]

アトゲパント 30 mg QD / BID，オーバーカプセル化した錠剤，経口投与，ロット番号：[redacted]

アトゲパント 60 mg QD / BID，オーバーカプセル化した錠剤，経口投与，ロット番号：[redacted]

対照薬，用量，投与方法及びロット番号：

プラセボ，オーバーカプセル化した錠剤，経口投与，ロット番号：[redacted]，[redacted]

治療期間：

20 週間（4 週間のスクリーニング / ベースライン期間［Visit 2 に無作為化］，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）

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

12 週間の投与期間での平均 MMD のベースラインからの変化量

副次評価項目：

1. 12 週間の投与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. 12 週間の投与期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合

3. 12 週間の投与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

追加評価項目：

- 12 週間の投与期間での平均 MMD の改善（減少）率の累積分布グラフ
- 投与 1–4 週，投与 5–8 週，投与 9–12 週の平均 MMD が 25%以上，50%以上，75%以上，100%改善（減少）したレスポンダーの割合
- 投与 1–4 週，投与 5–8 週，投与 9–12 週の片頭痛日数のベースラインからの変化量
- 投与 1–4 週，投与 5–8 週，投与 9–12 週の頭痛日数のベースラインからの変化量
- 投与 1–4 週，投与 5‑8 週，投与 9–12 週の累積頭痛時間のベースラインからの変化量
- 投与 1–4 週，投与 5–8 週，投与 9–12 週の頭痛日の平均疼痛強度のベースラインからの変化量
- 投与 1–4 週，投与 5–8 週，投与 9–12 週の急性期治療薬の使用日数のベースラインからの変化量
- 投与 1–4 週，投与 5–8 週，投与 9–12 週のトリプタンの使用日数のベースラインからの変化量
- 投与 2，4，6，8，及び 12 週時の ACM-I 合計スコア及びドメインスコアのベースラインからの変化量
- 投与 4，8，及び 12 週時の HIT-6 の合計スコアのベースラインからの変化量
- 投与 12 週時に 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 6 及び 12 週時に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：WPAI: MIGRAINE で評価した投与 6 及び 12 週時の片頭痛による生産性損失のベースラインからの変化量
  - percent work time missed ドメイン
  - percent impairment while working ドメイン
  - percent overall impairment ドメイン
  - percent activity impairment ドメイン
- 投与 6 及び 12 週時の EQ-5D-5L の記述方式指標スコアのベースラインからの変化量
- 投与 6 及び 12 週時の EQ-5D-5L の視覚的評価尺度スコアのベースラインからの変化量

ヘルスアウトカム：

ACM-I，EQ-5D-5L，HIT-6，PSSM，WPAI: MIGRAINE，PGIC

安全性：

有害事象，身体所見，臨床検査値，バイタルサイン，ECG，C-SSRS

統計手法：

有効性：

すべての有効性解析は，modified intent-to-treat（以下「mITT」）集団を用いて実施した。mITT 集団は，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 eDiary データを有し，評価可能なベースライン後の 4 週間間隔（投与 1–4 週，投与 5–8 週，投与 9–12 週）の eDiary データを 1 つ以上有する，無作為化されたすべての被験者で構成された。有効性解析では，実際に受けた投与にかかわらず，無作為割付けに従って被験者を解析した。

主要評価項目は 12 週間の投与期間での平均 MMD のベースラインからの変化量とした。各アトゲパント群とプラセボ群との比較は，ベースラインからの変化量の反復測定混合効果モデル（以下「MMRM」）を用いて行った。統計モデルには，カテゴリー変数の固定効果として投与群，来院，投与群と来院の交互作用を含め，共変量としてベースラインスコアとベースラインと来院の交互作用を含めた。MMRM モデルでの一対対比を用いて，各アトゲパント投与群とプラセボ群の一対比較を行った。ランダムな欠測（MAR）仮定からの逸脱に対する MMRM 解析の頑健性を評価するため，主要評価項目で感度分析を行った。感度分析は，データがランダムではない欠測（MNAR）となりうる場合，パターン混合モデルを用い，多重補完（以下「MI」）法による反復解析

を組み合わせて行った。有効性の主要評価項目が非正規性であった場合には，ロバスト回帰を併用した MI 法による感度分析を追加で実施した。

副次評価項目は，（1）12 週間の投与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）12 週間の投与期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合，（3）12 週間の投与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とした。

投与群ごと及び測定時点ごとの要約表には，被験者数，記述統計量（平均値，SD，中央値，最小値，及び最大値）及び / 又は反応頻度を含めた。

連続変数については，MMRM を用いて対比較を行った。データが 2 値変数である場合，投与群間の比較は，ベースライン後の評価が 1 回のみの変数についてはロジスティック回帰を用いた対比で，ベースライン後の評価が複数回ある変数については一般化線形混合モデルを用いた対比で行った。

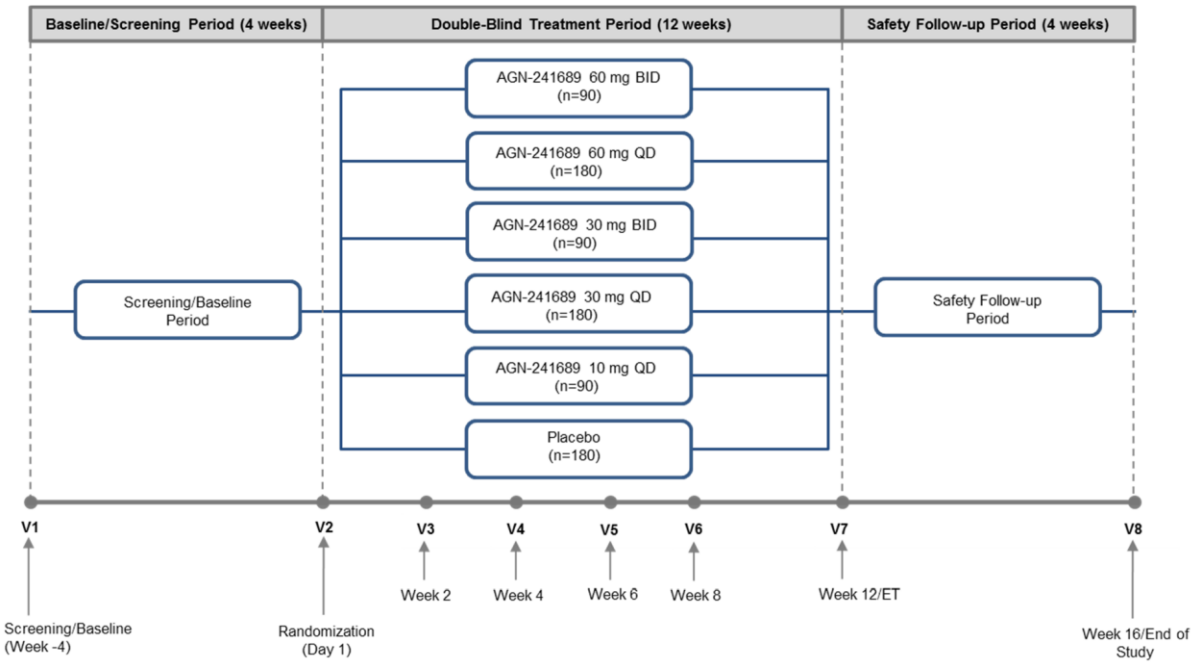
Bretz らによるグラフィカルアプローチを用いて，実薬投与群，主要有効性パラメータ，副次有効性パラメータ間の多重比較に対して全体の第 I 種の過誤率を有意水準 0.05 で制御した。多重比較の重み付け方法は，QD 投与レジメンと BID 投与レジメンに等しく初期 α を割り当てるように設定した。各投与レジメン内で，高用量から低用量へ階層的な順序で各アトゲパント投与群を検定した。すなわち，主要評価項目について，高用量の比較で統計学的に有意であることが示された場合にのみ低用量を検定した。更に，特定の用量とプラセボの比較では，主要評価項目を副次評価項目へのゲートキーパーとし，対応する用量比較の主要仮説が統計学的に有意となった場合にのみ副次評価項目を検定した。仮説の検定には重み付き Bonferroni 検定を使用した。

安全性：

すべての安全性解析は，安全性解析対象集団を用いて実施した。安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成された。安全性解析では，割り付けられた投与群ではなく，治験薬初回投与来院日の実際の投与に従って解析した。

安全性のパラメータは，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，ECG，及び C-SSRS であった。臨床検査値，バイタルサイン，ECG の各パラメータについては，治験薬初回投与前の欠測のない安全性評価を，その安全性パラメータに関するすべての解析のベースライン値として用いた。連続変数は，被験者数，並びに平均値，SD，中央値，最小値，及び最大値で要約した。カテゴリー変数は，被験者数及び割合で要約した。

図 1. 試験デザインの概略（CGP-MD-01 試験）



ET = 早期中止

Cross reference: CGP-MD-01 final CSR Figure 9-1

試験結果

被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に示す。

合計 834 例の被験者が本試験に無作為に割り付けられ，825 例（98.9%）が治験薬の投与を受けた。全体で，82%の被験者が 12 週間の投与期間を完了し，完了した被験者の割合は 6 つの投与群で同程度であった（範囲：78.5%–87.7%）。二重盲検期間の主な中止理由は，同意撤回（全体で 6.7%）であった。有害事象による中止は，プラセボ群（2.7%）と比較してアトゲパント群（範囲：3.2%–7.5%）でやや多かった（表 1）。

人口統計学的及び他のベースラインの特性

人口統計学的特性及び原疾患のベースライン特性をそれぞれ表 2 及び表 3 に示す。

人口統計学的又は身体的特性に関して，安全性解析対象集団の投与群間に明らかな違いは認められなかった。平均年齢は 40.1 歳であった。被験者の多くが女性（86.5%）であった。白人及びアフリカ系アメリカ人の被験者は，それぞれ安全性解析対象集団の 76.1%及び 20.4%であった。体格指数（以下「BMI」）の平均値は 30.1 kg/m^2 であった（表 2）。片頭痛の既往歴は，安全性

解析対象集団の投与群間で同様であった。前兆のない片頭痛が 50.4%，前兆のある片頭痛が 22.3%，前兆のない片頭痛及び前兆のある片頭痛の両方が 27.3%であった。片頭痛の平均罹病期間は 19.37 年であった（表 3）。

曝露状況

曝露状況を表 4 に示す。

合計 825 例の被験者が治験薬を 1 回以上投与され，そのうち 639 例がアトゲパントの投与，186 例がプラセボの投与であった。各投与群の平均投与期間は同程度であり，プラセボ群 74.3 日，アトゲパント群 72.0–78.6 日であった（表 4）。

有効性の結果

有効性評価項目の結果を表 5 に示す。

EM 予防に対してアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，60 mg QD，30 mg BID，60 mg BID がプラセボより優れていることが示された。有効性の主要評価項目である 12 週間の投与期間での片頭痛日数の減少は，多重性の調整後，5 つのアトゲパント群とプラセボ群の投与群間差は統計学的に有意であった（$P \leq 0.0390$）。第 1 副次評価項目である 12 週間の投与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は，多重性の調整後，すべてのアトゲパント群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い反応率が認められた（$P \leq 0.0390$）。第 2 副次評価項目である平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，すべてのアトゲパント群でプラセボ群より高く，投与群間差は，多重性の調整後，アトゲパントの両 BID 群で統計学的に有意であった（$P \leq 0.0339$）。第 3 副次評価項目については，すべてのアトゲパント群でプラセボ群と比較して急性期治療薬の平均月間使用日数の大幅な減少が認められ，投与群間差は，多重性の調整後，アトゲパントの両 BID 群で統計学的に有意であった（$P \leq 0.0339$）。アトゲパントの QD 群とプラセボ群の投与群間差が多重性の調整後に統計学的に有意ではなかったのは，検定階層で上位に位置づけられた 50%レスポンダー評価項目（第 2 副次評価項目）の結果が，対応する用量でプラセボ群と統計学的に有意な差を示さなかったためである。第 3 副次評価項目の投与群間差では，すべてのアトゲパント群で名目 P 値 0.05 未満を示した（名目 $P \leq 0.0007$）。主要評価項目及び副次評価項目について明らかな用量反応関係は認められなかった（表 5）。

有効性の追加評価項目は，主要評価項目及び副次評価項目の結果と一致していた。12 週間の投与期間での平均 MMD の改善（減少）率の累積分布グラフでは，評価したすべての改善の水準で，すべてのアトゲパント群でプラセボ群と比較して平均 MMD の改善を示した被験者の割合が一貫して高いことが示された（追加評価項目の結果の詳細は CGP-MD-01 final 治験総括報告書［以下「CSR」］Section 11.4 を参照）。

ヘルスアウトカム測定

アトゲパント群では，プラセボ群と比較して，投与 12 週時に，片頭痛による日常生活への影響，片頭痛による生活機能への影響，及び片頭痛による活動障害の割合（活動障害）の改善を報告した被験者の割合，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，並びに 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が有意に高かった。これらの改善はアトゲパントの投与群間で同程度であった。

安全性の結果

EM 予防に関する本試験で，アトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，60 mg QD，30 mg BID，及び 60 mg BID の忍容性は良好であった。安全性に関する懸念は認められなかった。

有害事象

有害事象の発現状況を以下に示す。

有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 65.6%（61 / 93 例），アトゲパント 30 mg QD 群 62.8%（115 / 183 例），アトゲパント 60 mg QD 群 57.5%（107 / 186 例），アトゲパント 30 mg BID 群 60.5%（52 / 86 例），アトゲパント 60 mg BID 群 58.2%（53 / 91 例），プラセボ群 49.5%（92 / 186 例）であり，プラセボ群と比較してアトゲパント群でやや高かった。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象は，悪心（アトゲパント 10 mg QD 群 5.4%［5 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 7.1%［13 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 11.8%［22 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 9.3%［8 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 9.9%［9 / 91 例］，プラセボ群 4.8%［9 / 186 例］），上気道感染（アトゲパント 10 mg QD 群 6.5%［6 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 7.7%［14 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 5.4%［10 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 7.0%［6 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 6.6%［6 / 91 例］，プラセボ群 8.1%［15 / 186 例］），上咽頭炎（アトゲパント 10 mg QD 群 3.2%［3 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 6.0%［11 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 7.5%［14 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 1.2%［1 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 3.3%［3 / 91 例］，プラセボ群 2.2%［4 / 186 例］），便秘（アトゲパント 10 mg QD 群 2.2%［2 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 5.5%［10 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 4.8%［9 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 3.5%［3 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 6.6%［6 / 91 例］，プラセボ群 2.2%［4 / 186 例］），尿路感染（アトゲパント 10 mg QD 群 2.2%［2 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 6.0%［11 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 2.7%［5 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 2.3%［2 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 3.3%［3 / 91 例］，プラセボ群 2.2%［4 / 186 例］），疲労（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 1.6%［3 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 2.7%［5 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 2.3%［2 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 9.9%［9 / 91 例］，プラセボ群 3.2%［6 / 186 例］），及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（アトゲパント 10 mg QD 群 4.3%

［4 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 1.6%［3 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 1.1%［2 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 7.0%［6 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 2.2%［2 / 91 例］，プラセボ群 1.6%［3 / 186 例］）であった。有害事象の発現割合はアトゲパントの高用量群でより高く，その主な有害事象は，悪心，便秘，及び疲労であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 18.3%［17 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 21.3%［39 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 22.6%［42 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 20.9%［18 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 26.4%［24 / 91 例］，プラセボ群 16.1%［30 / 186 例］であった。

アトゲパント群全体で 10 例以上の被験者に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，悪心（アトゲパント 10 mg QD 群 3.2%［3 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 5.5%［10 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 5.9%［11 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 5.8%［5 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 8.8%［8 / 91 例］，プラセボ群 2.7%［5 / 186 例］），便秘（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 5.5%［10 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 4.3%［8 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 3.5%［3 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 4.4%［4 / 91 例］，プラセボ群 1.1%［2 / 186 例］），疲労（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 2.2%［4 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 1.2%［1 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 6.6%［6 / 91 例］，プラセボ群 2.2%［4 / 186 例］），食欲減退（アトゲパント 10 mg QD 群 3.2%［3 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 1.6%［3 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 2.2%［4 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 4.4%［4 / 91 例］，プラセボ群 0.5%［1 / 186 例］），及び傾眠（アトゲパント 10 mg QD 群 2.2%［2 / 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 3.2%［6 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 1.2%［1 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 1.1%［2 / 186 例］）であった。

高度の有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 2.2%（2 / 93 例），アトゲパント 30 mg QD 群 5.5%（10 / 183 例），アトゲパント 60 mg QD 群 3.8%（7 / 186 例），アトゲパント 30 mg BID 群 2.3%（2 / 86 例），アトゲパント 60 mg BID 群 0%（0 / 91 例），プラセボ群 2.7%（5 / 186 例）であった。

アトゲパント群全体で 2 例以上の被験者に発現した高度の有害事象は，悪心（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0.5%［1 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 1.2%［1 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0.5%［1 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 1.1%［2 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），上腹部痛（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 0%［0 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%［0 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 1.2%［1 / 86 例］，アトゲパント 60 mg

BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），及び貧血（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 0%［0 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］）であった。

治験薬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 8.6%（8 / 93 例），アトゲパント 30 mg QD 群 8.2%（15 / 183 例），アトゲパント 60 mg QD 群 8.1%（15 / 186 例），アトゲパント 30 mg BID 群 9.3%（8 / 86 例），アトゲパント 60 mg BID 群 7.7%（7 / 91 例），プラセボ群 8.1%（15 / 186 例）であった。

アトゲパント群全体で 2 例以上の被験者に発現した治験薬の投与終了後の有害事象は，上気道感染（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0.5%［1 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 2.3%［2 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0.5%［1 / 186 例］），気管支炎（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 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 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0.5%［1 / 186 例］），尿路感染（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 1.6%［3 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%［0 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 1.2%［1 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），下痢（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0.5%［1 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 1.2%［1 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），上咽頭炎（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0.5%［1 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%［0 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 2.2%［2 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），悪心（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0%［0 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 1.2%［1 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），胃腸炎（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0%［0 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 1.2%［1 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），転倒（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0.5%［1 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%［0 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 1.1%［1 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），血中クレアチンホスホキナーゼ（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 0%［0 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%［0 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 1.2%［1 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），及び浮動性めまい（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 0%［0 / 183 例］，アトゲパント

60 mg QD 群 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］）であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

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］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 1.1%［2 / 186 例］であった。重篤な有害事象の発現割合は低く，投与群間で同様であった。その内訳は，流産（女性被験者のみ）（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 82 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0%［0 / 166 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.6%［1 / 156 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 73 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 83 例］，プラセボ群 0%［0 / 154 例］），胆嚢炎（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 0%［0 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%［0 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），ホジキン病（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0%［0 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%［0 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0.5%［1 / 186 例］），大うつ病（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0%［0 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），片頭痛（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0.5%［1 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%［0 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），過量投与（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0%［0 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），尿管炎（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0.5%［1 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%［0 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），及び尿管結石症（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0%［0 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%［0 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0.5%［1 / 186 例］）であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 4.3%（4 / 93 例），アトゲパント 30 mg QD 群 6.0%（11 / 183 例），アトゲパント 60 mg QD 群 3.2%（6 / 186 例），アトゲパント 30 mg BID 群 5.8%（5 / 86 例），アトゲパント 60 mg BID 群 7.7%（7 / 91 例），プラセボ群 2.7%（5 / 186 例）であった。

アトゲパント群全体で 2 例以上の被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，悪心（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 1.6%［3 / 183 例］，

アトゲパント 60 mg QD 群 0%［0 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 1.1%［1 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），便秘（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0.5%［1 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 1.1%［1 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），浮動性めまい（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0.5%［1 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%［0 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 2.2%［2 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），疲労（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0%［0 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0%［0 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 3.3%［3 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0.5%［1 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］），片頭痛（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0.5%［1 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 0%［0 / 91 例］，プラセボ群 0.5%［1 / 186 例］），及び製品使用の苦情（アトゲパント 10 mg QD 群 0%［0 / 93 例］，アトゲパント 30 mg QD 群 0%［0 / 183 例］，アトゲパント 60 mg QD 群 0.5%［1 / 186 例］，アトゲパント 30 mg BID 群 0%［0 / 86 例］，アトゲパント 60 mg BID 群 1.1%［1 / 91 例］，プラセボ群 0%［0 / 186 例］）であった。アトゲパント群全体で 4 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，悪心のみであった。

試験期間中に 3 例の被験者に妊娠が認められ，いずれもアトゲパント投与中の被験者（アトゲパント 30 mg QD 群 2 例，アトゲパント 60 mg QD 群 1 例）であった。3 例中 2 例は健康な新生児を出産し，1 例は妊娠中絶した。

<u>特に注目すべき有害事象</u>

潜在的な Hy's Law 基準に該当した被験者は認められず，ALT 又は AST の上昇かつ総ビリルビンが上昇した被験者はみられなかった（CGP-MD-01 final CSR Table 14.3-4.1）。ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST の上昇は少なく，投与群間で同様であった。報告された 11 例の内訳は，ベースライン後に発現した 10 例及び治験薬の投与開始前に発現した 1 例であった。ベースライン後に発現した 10 例について盲検下で治験薬との因果関係を臨床判定委員会が判定した結果，おそらく関連ありが 1 例（アトゲパント 60 mg QD 群），関連あるかもしれないが 2 例（プラセボ群及びアトゲパント 10 mg QD 群の各 1 例），おそらく関連なしが 7 例であった（CGP-MD-01 final CSR Table 14.3-3.2）。治験薬の投与開始前に発現した 1 例は無作為化時のプラセボ群の 1 例であり，これは治験薬の曝露前に採取された検体による結果で治験薬投与下ではなかったため，判定対象外とされた。症例ごとの評価，臨床判定委員会による盲検下での判定，及び症例全体の

パターン及び / 又は傾向の評価に基づき，アトゲパントに関連する肝に対する安全性の問題は確認されなかった。その他の臨床検査値に臨床的に関連する変化は認められなかった。

スクリーニング前の 6 ヵ月間では，自殺行動の報告はなく，自殺念慮がアトゲパント 30 mg QD 群の 1 例に報告された。この報告された自殺念慮は「積極的な自殺念慮 - 自殺方法の考えあり（計画性はなし），実行する意思なし」であった。

試験期間中に自殺行動の報告はなかった（CGP-MD-01 final CSR Table 14.3-7.3 to_Table 14.3-7.4）。自殺念慮が，二重盲検期間に 2 例（プラセボ群及びアトゲパント 30 mg BID 群の各 1 例），安全性追跡調査期間に 1 例（アトゲパント 30 mg BID 群）に報告された。この報告された自殺念慮は「死んでしまいたいという願望」であった。アトゲパントを投与された被験者に実行する意思を伴う自殺念慮は認められなかった。

本試験で発現した有害事象を以下のとおり示す。

項目	全体集団
有害事象の要約	表 6（Table 14.3.1-1.1）
すべての有害事象	表 7（Table 14.3.1-1.2）
因果関係別有害事象	表 8（Table 14.3.1-1.5）
重症度別有害事象	表 9（Table 14.3.1-1.4）
重篤な有害事象	表 10（Table 14.3.1-2.1.A）
治験薬の投与中止に至った有害事象	表 11（Table 14.3.1-2.3）

バイタルサイン

過体重集団（ベースラインの BMI の平均値が 30.1 kg/m^2）の体重の平均値及び中央値はアトゲパントの用量が高いほど低くなり（CGP-MD-01 final CSR Table14.3-5.2），臨床的に意義がある可能性のある 7%以上の体重減少を示した被験者数はアトゲパントの用量が高いほど多く，プラセボ群 2.2%からアトゲパント 60 mg BID 群 6.8%の範囲であった。ベースラインから投与終了時までの体重の平均変化量は小さく（アトゲパント 10 mg QD 群で–0.03 kg，60 mg BID 群で–0.86 kg），臨床的意義は不明であった（CGP-MD-01 final CSR Table 14.3-5.1）。その他のバイタルサインの結果に意味のある変化は認められなかった。

ECG

ECG の結果に意味のある変化は認められなかった。

結論

アトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，60 mg QD，30 mg BID，及び 60 mg BID は EM 予防に対してプラセボより優れていることが示された。

アトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，60 mg QD，30 mg BID，及び 60 mg BID のいずれの用量も安全であり，忍容性も良好であった。

有害事象の発現割合はアトゲパントの高用量群でより高く，その主な有害事象は，悪心（アトゲパント 10 mg QD 群 5.4%，アトゲパント 60 mg BID 群 9.9%），便秘（アトゲパント 10 mg QD 群 2.2%，アトゲパント 60 mg BID 群 6.6%），及び疲労（アトゲパント 10 mg QD 群 1.1%，アトゲパント 60 mg BID 群 9.9%）であった。

Table 14.1-1.3
Participant Disposition
All Randomized Participants

Phase Disposition	Placebo (N=186) n (%)	Atogepant 10mg QD (N=94) n (%)	Atogepant 30mg QD (N=185) n (%)	Atogepant 60mg QD (N=187) n (%)	Atogepant 30mg BID (N=89) n (%)	Atogepant 60mg BID (N=93) n (%)	Total (N=834) n (%)
Number of Participants Randomized	186 (100.0)	94 (100.0)	185 (100.0)	187 (100.0)	89 (100.0)	93 (100.0)	834 (100.0)
Number of Participants Treated	186 (100.0)	93 (98.9)	183 (98.9)	186 (99.5)	86 (96.6)	91 (97.8)	825 (98.9)
Double Blind Treatment Period							
Completed phase	148 (79.6)	80 (85.1)	149 (80.5)	164 (87.7)	70 (78.7)	73 (78.5)	684 (82.0)
Discontinued phase	38 (20.4)	14 (14.9)	36 (19.5)	23 (12.3)	19 (21.3)	20 (21.5)	150 (18.0)
Reason for phase discontinuation							
Adverse Event	5 (2.7)	4 (4.3)	11 (5.9)	6 (3.2)	5 (5.6)	7 (7.5)	38 (4.6)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal of consent	20 (10.8)	6 (6.4)	9 (4.9)	6 (3.2)	9 (10.1)	6 (6.5)	56 (6.7)
Lost to Follow-Up	5 (2.7)	1 (1.1)	11 (5.9)	7 (3.7)	2 (2.2)	3 (3.2)	29 (3.5)
Pregnancy	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (1.1)	3 (0.4)
Protocol violation	4 (2.2)	3 (3.2)	4 (2.2)	2 (1.1)	3 (3.4)	3 (3.2)	19 (2.3)
Non-compliance with study drug	4 (2.2)	0	0	1 (0.5)	0	0	5 (0.6)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	0	0
Site Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0
Safety Follow Up Period							
Completed phase	157 (84.4)	83 (88.3)	153 (82.7)	169 (90.4)	76 (85.4)	77 (82.8)	715 (85.7)
Discontinued phase	4 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.6)	0	1 (1.1)	5 (5.4)	14 (1.7)
Reason for phase discontinuation							
Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal of consent	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (2.2)	4 (0.5)
Lost to Follow-Up	4 (2.2)	0	2 (1.1)	0	1 (1.1)	3 (3.2)	10 (1.2)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	0	0
Site Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0

N = Number of randomized participants. Percentages are calculated using the number of randomized participants as denominator.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 14:46:52

Table 14.1-2.1.A
Demographics and Baseline Characteristics
Safety Population

Parameter	Placebo (N=186)	Atogepant 10mg QD (N=93)	Atogepant 30mg QD (N=183)	Atogepant 60mg QD (N=186)	Atogepant 30mg BID (N=86)	Atogepant 60mg BID (N=91)	Total (N=825)
Age (years)							
Mean (SD)	40.5 (11.7)	39.4 (12.4)	41.0 (13.6)	40.4 (11.7)	38.5 (11.2)	39.7 (11.9)	40.1 (12.2)
Median	40.5	38.0	40.0	40.0	35.0	39.0	39.0
Min, Max	18, 73	19, 71	18, 74	18, 67	18, 66	18, 69	18, 74
N1	186	93	183	186	86	91	825
Age Group, n(%)							
<20	4 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.2)	13 (1.6)
20 - 29	30 (16.1)	20 (21.5)	46 (25.1)	38 (20.4)	16 (18.6)	19 (20.9)	169 (20.5)
30 - 39	55 (29.6)	33 (35.5)	42 (23.0)	48 (25.8)	32 (37.2)	26 (28.6)	236 (28.6)
40 - 49	57 (30.6)	21 (22.6)	41 (22.4)	54 (29.0)	23 (26.7)	25 (27.5)	221 (26.8)
50 - 59	27 (14.5)	13 (14.0)	31 (16.9)	32 (17.2)	11 (12.8)	13 (14.3)	127 (15.4)
60 - 69	12 (6.5)	1 (1.1)	17 (9.3)	12 (6.5)	3 (3.5)	6 (6.6)	51 (6.2)
>= 70	1 (0.5)	4 (4.3)	3 (1.6)	0	0	0	8 (1.0)
Sex, n(%)							
Male	32 (17.2)	11 (11.8)	17 (9.3)	30 (16.1)	13 (15.1)	8 (8.8)	111 (13.5)
Female	154 (82.8)	82 (88.2)	166 (90.7)	156 (83.9)	73 (84.9)	83 (91.2)	714 (86.5)
Race, n(%)							
White	137 (73.7)	69 (74.2)	145 (79.2)	133 (71.5)	73 (84.9)	71 (78.0)	628 (76.1)
Black or African American	45 (24.2)	20 (21.5)	29 (15.8)	44 (23.7)	11 (12.8)	19 (20.9)	168 (20.4)
Asian	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (1.2)	0	8 (1.0)
American Indian or Alaska Native	3 (1.6)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	6 (0.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.2)
Multiple [1]	0	3 (3.2)	4 (2.2)	4 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	13 (1.6)

Age is relative to informed consent date.
BMI = Body mass index = weight (kg) / height (m)^2.
N1 = Number of participants with non-missing values in the specific category.
[1] participants who report >=2 races, including participants who report White and >=1 other race.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 14:46:57

Table 14.1-2.1.A
Demographics and Baseline Characteristics
Safety Population

Parameter	Placebo (N=186)	Atogepant 10mg QD (N=93)	Atogepant 30mg QD (N=183)	Atogepant 60mg QD (N=186)	Atogepant 30mg BID (N=86)	Atogepant 60mg BID (N=91)	Total (N=825)
Race Group, n(%)							
White	137 (73.7)	69 (74.2)	145 (79.2)	133 (71.5)	73 (84.9)	71 (78.0)	628 (76.1)
Non-white	49 (26.3)	24 (25.8)	38 (20.8)	53 (28.5)	13 (15.1)	20 (22.0)	197 (23.9)
Ethnicity, n(%)							
Hispanic or Latino	29 (15.6)	15 (16.1)	32 (17.5)	25 (13.4)	13 (15.1)	13 (14.3)	127 (15.4)
Not Hispanic or Latino	157 (84.4)	78 (83.9)	151 (82.5)	161 (86.6)	73 (84.9)	78 (85.7)	698 (84.6)
Height (cm)							
Mean (SD)	166.42 (8.51)	165.97 (7.96)	165.09 (7.40)	166.36 (8.39)	165.98 (9.30)	165.60 (7.47)	165.92 (8.16)
Median	165.20	165.60	164.50	165.10	165.10	165.70	165.10
Min, Max	148.2, 190.5	147.3, 184.0	146.0, 182.9	149.9, 193.0	149.6, 198.1	147.3, 187.5	146.0, 198.1
N1	186	93	183	186	86	91	825
Weight (kg)							
Mean (SD)	84.40 (22.23)	82.67 (22.17)	81.89 (20.31)	83.12 (22.74)	81.88 (21.05)	83.30 (20.78)	82.97 (21.61)
Median	85.05	79.40	78.90	80.10	78.70	82.10	79.70
Min, Max	35.8, 159.1	45.9, 171.0	46.5, 152.5	41.2, 171.5	45.0, 142.4	52.6, 168.3	35.8, 171.5
N1	186	93	183	186	86	91	825
BMI (kg/m^2)							
Mean (SD)	30.42 (7.62)	29.92 (7.27)	30.04 (7.12)	30.02 (7.83)	29.69 (7.22)	30.39 (7.41)	30.11 (7.44)
Median	29.97	29.49	29.50	29.43	28.25	30.12	29.50
Min, Max	14.4, 58.8	16.7, 59.9	17.0, 48.9	16.2, 57.2	18.1, 53.5	19.9, 61.7	14.4, 61.7
N1	186	93	183	186	86	91	825

Age is relative to informed consent date.
BMI = Body mass index = weight (kg) / height (m)^2.
N1 = Number of participants with non-missing values in the specific category.
[1] participants who report >=2 races, including participants who report White and >=1 other race.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 14:46:57

Table 14.1-2.2
Migraine History
Safety Population

Parameter Category Statistics	Placebo (N=186)	Atogepant 10-mg QD (N=93)	Atogepant 30-mg QD (N=183)	Atogepant 60-mg QD (N=186)
Migraine Diagnosis, n (%)				
With Aura	45 (24.2)	21 (22.6)	37 (20.2)	36 (19.4)
Without Aura	94 (50.5)	48 (51.6)	93 (50.8)	96 (51.6)
Both	47 (25.3)	24 (25.8)	53 (29.0)	54 (29.0)
Migraine Disorder Duration in Years				
Mean (SD)	20.58 (11.65)	18.65 (10.93)	19.85 (13.65)	18.84 (12.06)
Median	19.50	17.00	17.00	17.21
Min, Max	1.3, 56.0	2.0, 51.0	1.8, 64.0	1.1, 54.0
N1	186	93	183	186
Previous Prophylaxis Migraine Treatment, n (%)				
Yes	53 (28.5)	29 (31.2)	46 (25.1)	51 (27.4)
No	133 (71.5)	64 (68.8)	137 (74.9)	135 (72.6)
Average Number of Migraine Days per Month in Last 3 Months				
Mean (SD)	7.5 (2.4)	7.7 (2.6)	7.2 (2.4)	7.5 (2.4)
Median	8.0	8.0	7.0	8.0
Min, Max	4, 14	4, 14	4, 13	4, 14
N1	186	93	183	186
Average Number of Headache Days per Month in Last 3 Months				
Mean (SD)	9.4 (2.7)	9.8 (2.6)	9.3 (2.9)	9.4 (2.6)
Median	9.5	10.0	10.0	10.0
Min, Max	4, 14	4, 14	4, 14	4, 14
N1	186	93	183	186

N1 = Number of participants with non-missing values in the specific category.
[1] Current usual treatment for acute migraine.

Table 14.1-2.2
Migraine History
Safety Population

Parameter Category Statistics	Atogepant 30-mg BID (N=86)	Atogepant 60-mg BID (N=91)	Total (N=825)
Migraine Diagnosis, n (%)			
With Aura	17 (19.8)	28 (30.8)	184 (22.3)
Without Aura	45 (52.3)	40 (44.0)	416 (50.4)
Both	24 (27.9)	23 (25.3)	225 (27.3)
Migraine Disorder Duration in Years			
Mean (SD)	18.33 (11.67)	18.70 (12.47)	19.37 (12.22)
Median	17.63	17.00	17.50
Min, Max	1.5, 49.0	2.0, 56.0	1.1, 64.0
N1	86	91	825
Previous Prophylaxis Migraine Treatment, n (%)			
Yes	27 (31.4)	26 (28.6)	232 (28.1)
No	59 (68.6)	65 (71.4)	593 (71.9)
Average Number of Migraine Days per Month in Last 3 Months			
Mean (SD)	7.2 (2.5)	7.7 (2.6)	7.4 (2.5)
Median	7.0	8.0	7.0
Min, Max	4, 12	4, 14	4, 14
N1	85	91	824
Average Number of Headache Days per Month in Last 3 Months			
Mean (SD)	9.8 (2.7)	9.6 (2.9)	9.5 (2.7)
Median	10.0	10.0	10.0
Min, Max	4, 14	4, 14	4, 14
N1	85	91	824

N1 = Number of participants with non-missing values in the specific category.
[1] Current usual treatment for acute migraine.

Table 14.1-2.2
Migraine History
Safety Population

Parameter Category Statistics	Placebo (N=186)	Atogepant 10-mg QD (N=93)	Atogepant 30-mg QD (N=183)	Atogepant 60-mg QD (N=186)
Acute Migraine Treatment [1], n (%)				
Yes	181 (97.3)	90 (96.8)	181 (98.9)	179 (96.2)
Triptan	65 (34.9)	33 (35.5)	65 (35.5)	68 (36.6)
Ergot or Ergot Combinations	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
NSAID	128 (68.8)	68 (73.1)	131 (71.6)	112 (60.2)
Opiate or Opiate combination	3 (1.6)	4 (4.3)	3 (1.6)	3 (1.6)
Antiemetic Agent	8 (4.3)	2 (2.2)	9 (4.9)	8 (4.3)
Barbiturates	3 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.6)	3 (1.6)
Other	81 (43.5)	41 (44.1)	76 (41.5)	83 (44.6)
No	5 (2.7)	3 (3.2)	2 (1.1)	7 (3.8)

N1 = Number of participants with non-missing values in the specific category.
[1] Current usual treatment for acute migraine.

Table 14.1-2.2
Migraine History
Safety Population

Parameter Category Statistics	Atogepant 30-mg BID (N=86)	Atogepant 60-mg BID (N=91)	Total (N=825)
Acute Migraine Treatment [1], n (%)			
Yes	85 (98.8)	89 (97.8)	805 (97.6)
Triptan	30 (34.9)	38 (41.8)	299 (36.2)
Ergot or Ergot Combinations	0	0	2 (0.2)
NSAID	55 (64.0)	63 (69.2)	557 (67.5)
Opiate or Opiate combination	4 (4.7)	2 (2.2)	19 (2.3)
Antiemetic Agent	4 (4.7)	6 (6.6)	37 (4.5)
Barbiturates	1 (1.2)	0	11 (1.3)
Other	42 (48.8)	44 (48.4)	367 (44.5)
No	1 (1.2)	2 (2.2)	20 (2.4)

N1 = Number of participants with non-missing values in the specific category.
[1] Current usual treatment for acute migraine.

Table 14.3-1.1
Treatment Duration
Safety Population

Treatment Duration (Days) [1]	Placebo (N=186)	Atogepant 10mg QD (N=93)	Atogepant 30mg QD (N=183)	Atogepant 60mg QD (N=186)	Atogepant 30mg BID (N=86)	Atogepant 60mg BID (N=91)
Treatment Duration, n (%)						
1 day	6 (3.2)	1 (1.1)	2 (1.1)	7 (3.8)	4 (4.7)	1 (1.1)
2-7 days	4 (2.2)	0	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (2.3)	3 (3.3)
8-14 days	1 (0.5)	1 (1.1)	5 (2.7)	2 (1.1)	4 (4.7)	3 (3.3)
15-21 days	3 (1.6)	3 (3.2)	1 (0.5)	3 (1.6)	2 (2.3)	2 (2.2)
22-28 days	2 (1.1)	2 (2.2)	5 (2.7)	4 (2.2)	2 (2.3)	1 (1.1)
29-35 days	4 (2.2)	1 (1.1)	2 (1.1)	0	1 (1.2)	0
36-42 days	4 (2.2)	0	3 (1.6)	1 (0.5)	0	1 (1.1)
43-49 days	4 (2.2)	1 (1.1)	6 (3.3)	1 (0.5)	0	1 (1.1)
50-56 days	3 (1.6)	0	2 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (1.1)
57-63 days	6 (3.2)	1 (1.1)	5 (2.7)	1 (0.5)	1 (1.2)	1 (1.1)
64-70 days	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (1.1)
71-77 days	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.1)
78-84 days	45 (24.2)	24 (25.8)	48 (26.2)	66 (35.5)	23 (26.7)	27 (29.7)
> 84 days	103 (55.4)	57 (61.3)	101 (55.2)	99 (53.2)	47 (54.7)	48 (52.7)
Mean (SD)	74.3 (24.2)	78.6 (19.7)	75.8 (22.2)	77.3 (22.1)	72.0 (28.6)	75.0 (24.0)
Median	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
Min, Max	1, 111	1, 95	1, 106	1, 90	1, 96	1, 92
n	186	93	183	186	86	91
Patient-Years [2]	37.8	20.0	38.0	39.4	17.0	18.7

[1] Study treatment end date - study treatment start date + 1.
[2] Sum of treatment durations in days / 365.25.

Allergan
Protocol CGP-MD-01

Atogepant (AGN-241689)
Page 1 of 1

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

Table 14.3.1-1.1
Adverse Events: Overall Summary
Safety Population

	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.

Table 14.3.1-1.2
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	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 (%)
Any term	92 (49.5)	61 (65.6)	115 (62.8)	107 (57.5)	52 (60.5)	53 (58.2)
血液およびリンパ系障害	0	4 (4.3)	0	4 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	0	1 (1.1)
貧血	0	3 (3.2)	0	4 (2.2)	0	0
好酸球増加症	0	1 (1.1)	0	0	0	0
血液濃縮	0	0	0	0	1 (1.2)	0
心臓障害	1 (0.5)	2 (2.2)	9 (4.9)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
動悸	1 (0.5)	1 (1.1)	3 (1.6)	0	1 (1.2)	0
起立性頻脈症候群	0	0	2 (1.1)	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (0.5)	0	0	0
頻脈	0	1 (1.1)	3 (1.6)	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	1 (0.5)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (3.5)	2 (2.2)
回転性めまい	0	0	1 (0.5)	0	2 (2.3)	2 (2.2)
耳痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
聴覚過敏	0	0	0	1 (0.5)	0	0
耳鳴	0	0	0	0	1 (1.2)	0
内分泌障害	0	0	1 (0.5)	0	0	0
甲状腺障害	0	0	1 (0.5)	0	0	0
眼障害	2 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.2)
眼乾燥	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
網膜浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.1)
白内障	1 (0.5)	0	0	0	0	0
結膜出血	0	1 (1.1)	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	1 (0.5)	0	0
眼運動障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0
眼痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
眼瞼刺激	0	0	1 (0.5)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.5)	0	0	0

AE dictionary: MedDRA Version 20.1
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 0:44

Table 14.3.1-1.2
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	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 (%)
霧視	1 (0.5)	0	0	0	0	0
胃腸障害	17 (9.1)	15 (16.1)	34 (18.6)	40 (21.5)	18 (20.9)	22 (24.2)
悪心	9 (4.8)	5 (5.4)	13 (7.1)	22 (11.8)	8 (9.3)	9 (9.9)
便秘	4 (2.2)	2 (2.2)	10 (5.5)	9 (4.8)	3 (3.5)	6 (6.6)
下痢	2 (1.1)	0	4 (2.2)	5 (2.7)	2 (2.3)	3 (3.3)
嘔吐	4 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.7)	4 (4.7)	3 (3.3)
腹痛	0	2 (2.2)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (2.2)
鼓腸	0	0	0	2 (1.1)	0	1 (1.1)
排便回数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
歯痛	0	0	2 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
腹部不快感	0	0	2 (1.1)	0	1 (1.2)	0
下腹部痛	0	2 (2.2)	1 (0.5)	0	0	0
上腹部痛	0	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.2)	0
齲歯	0	0	0	0	1 (1.2)	0
口内乾燥	1 (0.5)	0	0	2 (1.1)	0	0
消化不良	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.6)	0	0
心窩部不快感	0	1 (1.1)	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	2 (1.1)	0	0
胃潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
転位歯	0	0	1 (0.5)	0	0	0
食道痙攣	0	0	0	0	1 (1.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.8)	2 (2.2)	7 (3.8)	11 (5.9)	5 (5.8)	12 (13.2)
疲労	6 (3.2)	1 (1.1)	3 (1.6)	5 (2.7)	2 (2.3)	9 (9.9)
胸痛	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
末梢性浮腫	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.1)
発熱	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)
胸部不快感	0	1 (1.1)	0	0	0	0
早期満腹	0	0	0	1 (0.5)	0	0

AE dictionary: MedDRA Version 20.1
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 0:44

Table 14.3.1-1.2
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	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 (%)
びくびく感	0	0	1 (0.5)	0	0	0
医療機器関連損傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
浮腫	0	0	0	1 (0.5)	0	0
疼痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (2.3)	0
末梢腫脹	0	0	1 (0.5)	0	0	0
口渇	0	1 (1.1)	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	1 (0.5)	0	0
肝胆道系障害	0	1 (1.1)	0	0	0	0
胆嚢炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
胆石症	0	1 (1.1)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.3)	0
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
食物アレルギー	0	0	1 (0.5)	0	0	0
過敏症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
季節性アレルギー	0	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
感染症および寄生虫症	45 (24.2)	22 (23.7)	54 (29.5)	51 (27.4)	20 (23.3)	17 (18.7)
上気道感染	15 (8.1)	6 (6.5)	14 (7.7)	10 (5.4)	6 (7.0)	6 (6.6)
上咽頭炎	4 (2.2)	3 (3.2)	11 (6.0)	14 (7.5)	1 (1.2)	3 (3.3)
尿路感染	4 (2.2)	2 (2.2)	11 (6.0)	5 (2.7)	2 (2.3)	3 (3.3)
細菌性膣症 +	2 (1.3)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0	2 (2.4)
副鼻腔炎	3 (1.6)	4 (4.3)	2 (1.1)	4 (2.2)	4 (4.7)	2 (2.2)
インフルエンザ	5 (2.7)	1 (1.1)	5 (2.7)	2 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)
クラミジア性膣炎 +	0	0	0	0	0	1 (1.2)
ウイルス性上気道感染	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	1 (1.1)
外陰膣真菌感染 +	0	0	2 (1.2)	0	0	1 (1.2)
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
体部白癬	0	0	1 (0.5)	0	0	0
気管支炎	3 (1.6)	3 (3.2)	5 (2.7)	1 (0.5)	2 (2.3)	0
カンジダ感染	0	0	1 (0.5)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0

AE dictionary: MedDRA Version 20.1
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 0:44

Table 14.3.1-1.2
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	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 (%)
結膜炎	1 (0.5)	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0
細菌性結膜炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
耳感染	2 (1.1)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
ウイルス性胃炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.5)	1 (1.1)	5 (2.7)	6 (3.2)	3 (3.5)	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (2.3)	0
歯肉炎	0	0	2 (1.1)	0	0	0
膿痂疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
咬傷感染	0	0	0	1 (0.5)	0	0
伝染性軟属腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
爪真菌症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
中耳炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0
咽頭炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	3 (1.6)	0	0	0
肺炎	0	0	3 (1.6)	0	1 (1.2)	0
処置後感染	0	0	1 (0.5)	0	0	0
膿尿	1 (0.5)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0
股部白癬	1 (0.5)	0	0	0	0	0
歯膿瘍	3 (1.6)	0	0	1 (0.5)	0	0
歯感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0
尿管炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0
腟感染 +	0	0	0	0	1 (1.4)	0
ウイルス血症	0	0	1 (0.5)	0	0	0
ウイルス感染	0	1 (1.1)	0	2 (1.1)	1 (1.2)	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0
トリコモナス外陰腟炎 +	0	0	1 (0.6)	0	0	0

AE dictionary: MedDRA Version 20.1
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 0:44

Table 14.3.1-1.2
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	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 (%)
傷害、中毒および処置合併症	10 (5.4)	6 (6.5)	10 (5.5)	13 (7.0)	2 (2.3)	7 (7.7)
肉離れ	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	2 (2.2)
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	1 (1.1)
挫傷	2 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.1)
転倒	1 (0.5)	0	2 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
処置による疼痛	2 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.1)
製品使用の苦情	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
蛇咬傷	0	0	0	0	0	1 (1.1)
足関節部骨折	0	0	1 (0.5)	0	0	0
脳振盪	0	0	2 (1.1)	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
上顆炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0
足骨折	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
関節脱臼	0	0	0	1 (0.5)	0	0
関節損傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0
裂傷	0	0	0	2 (1.1)	0	0
靭帯捻挫	5 (2.7)	2 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
口唇損傷	0	1 (1.1)	0	0	0	0
筋断裂	0	0	0	1 (0.5)	0	0
爪損傷	0	1 (1.1)	0	0	0	0
過量投与	0	0	0	1 (0.5)	0	0
外傷後疼痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	1 (0.5)	0	0	0
交通事故	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
熱傷	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
歯牙破折	0	0	1 (0.5)	0	0	0
各種物質毒性	0	0	0	1 (0.5)	0	0
外傷性血腫	0	0	0	0	1 (1.2)	0
尺骨骨折	0	0	1 (0.5)	0	0	0
臨床検査	14 (7.5)	8 (8.6)	8 (4.4)	14 (7.5)	8 (9.3)	9 (9.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.6)	4 (4.3)	3 (1.6)	2 (1.1)	6 (7.0)	2 (2.2)

AE dictionary: MedDRA Version 20.1
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 0:44

Table 14.3.1-1.2
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	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 (%)
体重減少	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	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	2 (1.1)	2 (2.2)	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (1.2)	1 (1.1)
血中カリウム増加	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
心拍数増加	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.5)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中リン減少	0	1 (1.1)	0	0	0	0
尿中血陽性	0	1 (1.1)	0	0	0	0
心雑音	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	1 (1.2)	0
糸球体濾過率減少	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
起立時心拍数増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0
尿中赤血球	0	1 (1.1)	0	0	0	0
尿中赤血球陽性	1 (0.5)	0	0	0	0	0
体重増加	4 (2.2)	0	0	2 (1.1)	0	0
白血球数増加	0	0	1 (0.5)	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (2.7)	3 (3.2)	6 (3.3)	11 (5.9)	1 (1.2)	4 (4.4)
食欲減退	1 (0.5)	3 (3.2)	4 (2.2)	7 (3.8)	0	4 (4.4)
脱水	0	0	0	1 (0.5)	0	0
痛風	0	0	0	1 (0.5)	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
高カリウム血症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
高脂血症	0	0	1 (0.5)	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
食欲亢進	2 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	0

AE dictionary: MedDRA Version 20.1
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 0:44

Table 14.3.1-1.2
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	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 (%)
多飲症	0	0	0	1 (0.5)	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (6.5)	5 (5.4)	13 (7.1)	13 (7.0)	3 (3.5)	3 (3.3)
側腹部痛	1 (0.5)	0	0	0	0	3 (3.3)
背部痛	4 (2.2)	2 (2.2)	3 (1.6)	4 (2.2)	0	1 (1.1)
関節痛	1 (0.5)	1 (1.1)	4 (2.2)	2 (1.1)	2 (2.3)	0
関節炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
肋軟骨炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
外骨腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
骨折痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
筋痙縮	0	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
筋骨格不快感	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
筋肉痛	3 (1.6)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0
頚部痛	0	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0
骨壊死	0	0	1 (0.5)	0	0	0
四肢痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0
腱炎	0	0	0	1 (0.5)	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	1 (1.2)	0
ホジキン病	1 (0.5)	0	0	0	0	0
脂肪腫	0	0	0	0	1 (1.2)	0
神経系障害	13 (7.0)	4 (4.3)	15 (8.2)	16 (8.6)	9 (10.5)	5 (5.5)
浮動性めまい	2 (1.1)	1 (1.1)	4 (2.2)	3 (1.6)	1 (1.2)	3 (3.3)
過眠症	0	0	0	0	0	1 (1.1)
錯感覚	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (1.1)
注意力障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0
体位性めまい	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0

AE dictionary: MedDRA Version 20.1
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.2
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	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 (%)
味覚異常	0	0	0	0	1 (1.2)	0
頭部不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
頭痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (1.2)	0
感覚鈍麻	0	0	0	2 (1.1)	1 (1.2)	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	1 (0.5)	0	0	0
記憶障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
精神的機能障害	0	0	0	2 (1.1)	0	0
片頭痛	3 (1.6)	0	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
前兆を伴う片頭痛	0	1 (1.1)	0	0	0	0
睡眠の質低下	1 (0.5)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0
鎮静	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
傾眠	2 (1.1)	2 (2.2)	4 (2.2)	6 (3.2)	1 (1.2)	0
片頭痛発作重積	0	0	0	0	1 (1.2)	0
失神	0	0	1 (0.5)	0	0	0
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (0.5)	0	0
流産+	0	0	0	1 (0.6)	0	0
精神障害	7 (3.8)	5 (5.4)	10 (5.5)	10 (5.4)	5 (5.8)	6 (6.6)
不眠症	3 (1.6)	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (2.2)
感情不安定	0	0	0	0	0	1 (1.1)
不安	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
初期不眠症	1 (0.5)	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
中期不眠症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
異常な夢	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
激越	0	0	1 (0.5)	0	0	0
快感消失	0	1 (1.1)	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	2 (1.1)	0	0	0
うつ病	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.6)	2 (2.3)	0
抑うつ症状	0	0	1 (0.5)	0	0	0

AE dictionary: MedDRA Version 20.1
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.2
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	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 (%)
情動障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0
易刺激性	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
大うつ病	0	0	0	1 (0.5)	0	0
悪夢	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
強迫性障害	0	0	1 (0.5)	0	0	0
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	0	0	1 (0.5)	0	0	0
腎および尿路障害	3 (1.6)	3 (3.2)	7 (3.8)	1 (0.5)	5 (5.8)	0
肋骨脊柱角圧痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
排尿困難	1 (0.5)	0	0	0	0	0
糖尿	0	0	1 (0.5)	0	0	0
血尿	1 (0.5)	0	2 (1.1)	0	0	0
水腎症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	1 (1.2)	0
腎結石症	0	0	0	0	2 (2.3)	0
頻尿	0	2 (2.2)	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
蛋白尿	0	1 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
尿管結石症	2 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.6)	2 (2.3)	2 (2.2)
無月経 +	0	0	0	0	0	1 (1.2)
月経過多 +	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.2)
乳房痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0
月経困難症 +	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
頻発月経 +	0	0	0	1 (0.6)	0	0
子宮出血 +	0	0	0	1 (0.6)	0	0
子宮ポリープ +	0	1 (1.2)	0	0	0	0
子宮脱 +	0	0	0	0	1 (1.4)	0
腟出血 +	1 (0.6)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (3.8)	1 (1.1)	7 (3.8)	4 (2.2)	1 (1.2)	5 (5.5)
息詰まり	1 (0.5)	0	2 (1.1)	1 (0.5)	0	2 (2.2)

AE dictionary: MedDRA Version 20.1
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.2
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	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 (%)
喘息	0	0	0	0	0	1 (1.1)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1 (1.1)
副鼻腔うっ血	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
運動誘発喘息	0	0	1 (0.5)	0	0	0
咳嗽	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.5)	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
鼻閉	1 (0.5)	0	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0
鼻乾燥	0	0	1 (0.5)	0	0	0
咽頭潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	1 (0.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (4.3)	5 (5.4)	5 (2.7)	4 (2.2)	2 (2.3)	5 (5.5)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (1.1)
多汗症	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	1 (1.1)
発疹	2 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (1.1)	0	1 (1.1)
酒さ	0	0	0	0	0	1 (1.1)
ざ瘡	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.5)	0	0
皮膚炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
接触皮膚炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
湿疹	0	1 (1.1)	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0
そう痒症	0	2 (2.2)	2 (1.1)	0	0	0
アレルギー性そう痒症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	1 (1.2)	0
紅斑性皮疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
皮膚病変	0	0	1 (0.5)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血管障害	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)

AE dictionary: MedDRA Version 20.1
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.2
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	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 (%)
高血圧	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.5)	0	0
血腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
ほてり	1 (0.5)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.5)	0	0

AE dictionary: MedDRA Version 20.1
Participants are counted only once within each system organ class and preferred term.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 0:44

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
Any term	92 (49.5)	61 (65.6)	115 (62.8)	107 (57.5)	52 (60.5)	53 (58.2)
Not related	62 (33.3)	44 (47.3)	76 (41.5)	65 (34.9)	34 (39.5)	29 (31.9)
Related	30 (16.1)	17 (18.3)	39 (21.3)	42 (22.6)	18 (20.9)	24 (26.4)
血液およびリンパ系障害	0	4 (4.3)	0	4 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
Not related	0	4 (4.3)	0	3 (1.6)	1 (1.2)	1 (1.1)
Related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
貧血	0	3 (3.2)	0	4 (2.2)	0	0
Not related	0	3 (3.2)	0	3 (1.6)	0	0
Related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
好酸球増加症	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
血液濃縮	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (0.5)	2 (2.2)	9 (4.9)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Not related	0	2 (2.2)	8 (4.4)	1 (0.5)	0	0
Related	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
動悸	1 (0.5)	1 (1.1)	3 (1.6)	0	1 (1.2)	0
Not related	0	1 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
起立性頻脈症候群	0	0	2 (1.1)	0	0	0
Not related	0	0	2 (1.1)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	1 (1.1)	3 (1.6)	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	3 (1.6)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (3.5)	2 (2.2)
Not related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (2.3)	0
Related	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (2.2)
回転性めまい	0	0	1 (0.5)	0	2 (2.3)	2 (2.2)
Not related	0	0	0	0	2 (2.3)	0
Related	0	0	1 (0.5)	0	0	2 (2.2)
耳痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
聴覚過敏	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (0.5)	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
耳鳴	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
内分泌障害	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
甲状腺障害	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.2)
Not related	2 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	2 (2.2)
Related	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
眼乾燥	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
網膜浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
白内障	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
結膜出血	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
眼刺激	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
眼運動障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
眼痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
眼瞼刺激	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
霧視	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	17 (9.1)	15 (16.1)	34 (18.6)	40 (21.5)	18 (20.9)	22 (24.2)
Not related	9 (4.8)	7 (7.5)	11 (6.0)	17 (9.1)	8 (9.3)	8 (8.8)
Related	8 (4.3)	8 (8.6)	23 (12.6)	23 (12.4)	10 (11.6)	14 (15.4)
悪心	9 (4.8)	5 (5.4)	13 (7.1)	22 (11.8)	8 (9.3)	9 (9.9)
Not related	4 (2.2)	2 (2.2)	3 (1.6)	11 (5.9)	3 (3.5)	1 (1.1)
Related	5 (2.7)	3 (3.2)	10 (5.5)	11 (5.9)	5 (5.8)	8 (8.8)

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
便秘	4 (2.2)	2 (2.2)	10 (5.5)	9 (4.8)	3 (3.5)	6 (6.6)
Not related	2 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	2 (2.2)
Related	2 (1.1)	1 (1.1)	10 (5.5)	8 (4.3)	3 (3.5)	4 (4.4)
下痢	2 (1.1)	0	4 (2.2)	5 (2.7)	2 (2.3)	3 (3.3)
Not related	1 (0.5)	0	1 (0.5)	4 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
Related	1 (0.5)	0	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (2.2)
嘔吐	4 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.7)	4 (4.7)	3 (3.3)
Not related	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.7)	3 (3.5)	2 (2.2)
Related	2 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)
腹痛	0	2 (2.2)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (2.2)
Not related	0	0	2 (1.1)	1 (0.5)	0	2 (2.2)
Related	0	2 (2.2)	0	1 (0.5)	0	0
鼓腸	0	0	0	2 (1.1)	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
排便回数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
歯痛	0	0	2 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Not related	0	0	2 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	2 (1.1)	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
下腹部痛	0	2 (2.2)	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	2 (2.2)	0	0	0	0
Related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
上腹部痛	0	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.2)	0
Not related	0	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
Related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
齲歯	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.5)	0	0	2 (1.1)	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	2 (1.1)	0	0
消化不良	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.6)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
心窩部不快感	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	2 (1.1)	0	0
Not related	0	0	0	2 (1.1)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
胃炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
転位歯	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
食道痙攣	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.8)	2 (2.2)	7 (3.8)	11 (5.9)	5 (5.8)	12 (13.2)
Not related	4 (2.2)	0	4 (2.2)	7 (3.8)	4 (4.7)	4 (4.4)
Related	5 (2.7)	2 (2.2)	3 (1.6)	4 (2.2)	1 (1.2)	8 (8.8)
疲労	6 (3.2)	1 (1.1)	3 (1.6)	5 (2.7)	2 (2.3)	9 (9.9)
Not related	2 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.2)	3 (3.3)
Related	4 (2.2)	1 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (1.2)	6 (6.6)
胸痛	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	1 (1.1)

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
末梢性浮腫	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.1)
Not related	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
発熱	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
早期満腹	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
びくびく感	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
医療機器関連損傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (2.3)	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	2 (2.3)	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
口渇	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
胆石症	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.3)	0
Not related	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.3)	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
食物アレルギー	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
過敏症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Not related	0	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	45 (24.2)	22 (23.7)	54 (29.5)	51 (27.4)	20 (23.3)	17 (18.7)
Not related	45 (24.2)	22 (23.7)	54 (29.5)	51 (27.4)	20 (23.3)	17 (18.7)
Related	0	0	0	0	0	0
上気道感染	15 (8.1)	6 (6.5)	14 (7.7)	10 (5.4)	6 (7.0)	6 (6.6)
Not related	15 (8.1)	6 (6.5)	14 (7.7)	10 (5.4)	6 (7.0)	6 (6.6)
Related	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	4 (2.2)	3 (3.2)	11 (6.0)	14 (7.5)	1 (1.2)	3 (3.3)
Not related	4 (2.2)	3 (3.2)	11 (6.0)	14 (7.5)	1 (1.2)	3 (3.3)
Related	0	0	0	0	0	0
尿路感染	4 (2.2)	2 (2.2)	11 (6.0)	5 (2.7)	2 (2.3)	3 (3.3)
Not related	4 (2.2)	2 (2.2)	11 (6.0)	5 (2.7)	2 (2.3)	3 (3.3)
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
細菌性膣症 +	2 (1.3)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0	2 (2.4)
Not related	2 (1.3)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0	2 (2.4)
Related	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	3 (1.6)	4 (4.3)	2 (1.1)	4 (2.2)	4 (4.7)	2 (2.2)
Not related	3 (1.6)	4 (4.3)	2 (1.1)	4 (2.2)	4 (4.7)	2 (2.2)
Related	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	5 (2.7)	1 (1.1)	5 (2.7)	2 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)
Not related	5 (2.7)	1 (1.1)	5 (2.7)	2 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
クラミジア性膣炎 +	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Not related	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Related	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	1 (1.1)
Not related	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
外陰膣真菌感染 +	0	0	2 (1.2)	0	0	1 (1.2)
Not related	0	0	2 (1.2)	0	0	1 (1.2)
Related	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
体部白癬	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
気管支炎	3 (1.6)	3 (3.2)	5 (2.7)	1 (0.5)	2 (2.3)	0
Not related	3 (1.6)	3 (3.2)	5 (2.7)	1 (0.5)	2 (2.3)	0
Related	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.5)	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0
Not related	1 (0.5)	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
耳感染	2 (1.1)	0	0	0	0	0
Not related	2 (1.1)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
ウイルス性胃炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.5)	1 (1.1)	5 (2.7)	6 (3.2)	3 (3.5)	0
Not related	1 (0.5)	1 (1.1)	5 (2.7)	6 (3.2)	3 (3.5)	0
Related	0	0	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (2.3)	0
Not related	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (2.3)	0
Related	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	2 (1.1)	0	0	0
Not related	0	0	2 (1.1)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
膿痂疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
咬傷感染	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
伝染性軟属腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
爪真菌症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
中耳炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	3 (1.6)	0	0	0
Not related	0	0	3 (1.6)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	3 (1.6)	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	3 (1.6)	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
処置後感染	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
膿尿	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
股部白癬	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	3 (1.6)	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	3 (1.6)	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
歯感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
尿管炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
腟感染 +	0	0	0	0	1 (1.4)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.4)	0
Related	0	0	0	0	0	0
ウイルス血症	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
ウイルス感染	0	1 (1.1)	0	2 (1.1)	1 (1.2)	0
Not related	0	1 (1.1)	0	2 (1.1)	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
トリコモナス外陰腟炎 +	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (5.4)	6 (6.5)	10 (5.5)	13 (7.0)	2 (2.3)	7 (7.7)
Not related	9 (4.8)	6 (6.5)	10 (5.5)	12 (6.5)	2 (2.3)	6 (6.6)
Related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
肉離れ	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	2 (2.2)
Not related	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	2 (2.2)
Related	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
挫傷	2 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
転倒	1 (0.5)	0	2 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Not related	1 (0.5)	0	2 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
処置による疼痛	2 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.1)
Not related	2 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
製品使用の苦情	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
蛇咬傷	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
脳振盪	0	0	2 (1.1)	0	0	0
Not related	0	0	2 (1.1)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
上顎炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
足骨折	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
関節脱臼	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
裂傷	0	0	0	2 (1.1)	0	0
Not related	0	0	0	2 (1.1)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	5 (2.7)	2 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
Not related	5 (2.7)	2 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
口唇損傷	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
筋断裂	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
爪損傷	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
過量投与	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
外傷後疼痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
交通事故	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Not related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
各種物質毒性	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
外傷性血腫	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
尺骨骨折	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
臨床検査	14 (7.5)	8 (8.6)	8 (4.4)	14 (7.5)	8 (9.3)	9 (9.9)
Not related	10 (5.4)	8 (8.6)	7 (3.8)	11 (5.9)	6 (7.0)	9 (9.9)
Related	4 (2.2)	0	1 (0.5)	3 (1.6)	2 (2.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.6)	4 (4.3)	3 (1.6)	2 (1.1)	6 (7.0)	2 (2.2)
Not related	3 (1.6)	4 (4.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	5 (5.8)	2 (2.2)
Related	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
体重減少	1 (0.5)	0	0	2 (1.1)	0	2 (2.2)
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	2 (2.2)
Related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.6)	2 (2.2)	2 (1.1)	4 (2.2)	0	1 (1.1)
Not related	3 (1.6)	2 (2.2)	2 (1.1)	3 (1.6)	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	2 (2.2)	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (1.2)	1 (1.1)
Not related	2 (1.1)	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	1 (1.1)
Related	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
血中カリウム増加	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
心拍数増加	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Not related	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
血中リン減少	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
心雑音	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
心電図異常T波	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
糸球体濾過率減少	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Not related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
起立時心拍数増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
尿中赤血球	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 0:44

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
尿中赤血球陽性	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
体重増加	4 (2.2)	0	0	2 (1.1)	0	0
Not related	3 (1.6)	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
白血球数増加	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (2.7)	3 (3.2)	6 (3.3)	11 (5.9)	1 (1.2)	4 (4.4)
Not related	2 (1.1)	0	2 (1.1)	6 (3.2)	1 (1.2)	0
Related	3 (1.6)	3 (3.2)	4 (2.2)	5 (2.7)	0	4 (4.4)
食欲減退	1 (0.5)	3 (3.2)	4 (2.2)	7 (3.8)	0	4 (4.4)
Not related	0	0	1 (0.5)	3 (1.6)	0	0
Related	1 (0.5)	3 (3.2)	3 (1.6)	4 (2.2)	0	4 (4.4)
脱水	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
痛風	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
高カリウム血症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
高脂血症	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	2 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	2 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	0
多飲症	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (6.5)	5 (5.4)	13 (7.1)	13 (7.0)	3 (3.5)	3 (3.3)
Not related	9 (4.8)	5 (5.4)	11 (6.0)	13 (7.0)	3 (3.5)	3 (3.3)
Related	3 (1.6)	0	2 (1.1)	0	0	0
側腹部痛	1 (0.5)	0	0	0	0	3 (3.3)
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	3 (3.3)
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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	4 (2.2)	2 (2.2)	3 (1.6)	4 (2.2)	0	1 (1.1)
Not related	4 (2.2)	2 (2.2)	2 (1.1)	4 (2.2)	0	1 (1.1)
Related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
関節痛	1 (0.5)	1 (1.1)	4 (2.2)	2 (1.1)	2 (2.3)	0
Not related	0	1 (1.1)	4 (2.2)	2 (1.1)	2 (2.3)	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
外骨腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
骨折痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
Not related	0	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
筋骨格不快感	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	3 (1.6)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0
Not related	2 (1.1)	0	0	2 (1.1)	0	0
Related	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
頚部痛	0	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0
Not related	0	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
骨壊死	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0
Not related	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
腱炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	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	1 (1.2)	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
ホジキン病	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
脂肪腫	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
神経系障害	13 (7.0)	4 (4.3)	15 (8.2)	16 (8.6)	9 (10.5)	5 (5.5)
Not related	3 (1.6)	2 (2.2)	9 (4.9)	6 (3.2)	4 (4.7)	0
Related	10 (5.4)	2 (2.2)	6 (3.3)	10 (5.4)	5 (5.8)	5 (5.5)
浮動性めまい	2 (1.1)	1 (1.1)	4 (2.2)	3 (1.6)	1 (1.2)	3 (3.3)
Not related	0	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (1.2)	0
Related	2 (1.1)	0	3 (1.6)	0	0	3 (3.3)
過眠症	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
錯感覚	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
注意力障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	1 (1.2)	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
体位性めまい	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
頭部不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
頭痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (1.2)	0
Not related	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
感覚鈍麻	0	0	0	2 (1.1)	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	2 (1.1)	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
記憶障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
精神的機能障害	0	0	0	2 (1.1)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	1 (0.5)	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
片頭痛	3 (1.6)	0	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Not related	2 (1.1)	0	3 (1.6)	0	1 (1.2)	0
Related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
睡眠の質低下	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
鎮静	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
傾眠	2 (1.1)	2 (2.2)	4 (2.2)	6 (3.2)	1 (1.2)	0
Not related	0	0	2 (1.1)	0	0	0
Related	2 (1.1)	2 (2.2)	2 (1.1)	6 (3.2)	1 (1.2)	0
片頭痛発作重積	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
流産+	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
精神障害	7 (3.8)	5 (5.4)	10 (5.5)	10 (5.4)	5 (5.8)	6 (6.6)
Not related	3 (1.6)	3 (3.2)	6 (3.3)	8 (4.3)	5 (5.8)	1 (1.1)
Related	4 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.2)	2 (1.1)	0	5 (5.5)
不眠症	3 (1.6)	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (2.2)
Not related	2 (1.1)	2 (2.2)	0	1 (0.5)	0	0
Related	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (2.2)
感情不安定	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
不安	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Not related	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
初期不眠症	1 (0.5)	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	1 (0.5)	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0
中期不眠症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
異常な夢	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
激越	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
快感消失	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	2 (1.1)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
うつ病	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.6)	2 (2.3)	0
Not related	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.6)	2 (2.3)	0
Related	0	0	0	0	0	0
抑うつ症状	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	1 (0.5)	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
情動障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0
Related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
大うつ病	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
悪夢	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
強迫性障害	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (1.6)	3 (3.2)	7 (3.8)	1 (0.5)	5 (5.8)	0
Not related	3 (1.6)	1 (1.1)	4 (2.2)	1 (0.5)	4 (4.7)	0
Related	0	2 (2.2)	3 (1.6)	0	1 (1.2)	0
肋骨脊柱角圧痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
排尿困難	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
糖尿	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
血尿	1 (0.5)	0	2 (1.1)	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	2 (1.1)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
水腎症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	2 (2.3)	0
Not related	0	0	0	0	2 (2.3)	0
Related	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	2 (2.2)	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0
蛋白尿	0	1 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Not related	0	0	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
Related	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
尿管結石症	2 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	2 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.6)	2 (2.3)	2 (2.2)
Not related	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.6)	2 (2.3)	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
無月経 +	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	1 (1.2)
月経過多 +	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.2)
Not related	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.2)
Related	0	0	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
月経困難症 +	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Not related	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
頻発月経 +	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
子宮出血 +	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
子宮ポリープ +	0	1 (1.2)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.2)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
子宮脱 +	0	0	0	0	1 (1.4)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.4)	0
Related	0	0	0	0	0	0
膣出血 +	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (3.8)	1 (1.1)	7 (3.8)	4 (2.2)	1 (1.2)	5 (5.5)
Not related	4 (2.2)	1 (1.1)	5 (2.7)	3 (1.6)	1 (1.2)	4 (4.4)
Related	3 (1.6)	0	2 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (1.1)
息詰まり	1 (0.5)	0	2 (1.1)	1 (0.5)	0	2 (2.2)
Not related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	1 (0.5)	0	2 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (1.1)
喘息	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Not related	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
運動誘発喘息	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.5)	0	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0
Not related	1 (0.5)	0	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
咽頭潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 0:44

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
上気道咳症候群	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (4.3)	5 (5.4)	5 (2.7)	4 (2.2)	2 (2.3)	5 (5.5)
Not related	6 (3.2)	3 (3.2)	2 (1.1)	3 (1.6)	2 (2.3)	3 (3.3)
Related	2 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)	1 (0.5)	0	2 (2.2)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
多汗症	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.1)
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
発疹	2 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (1.1)	0	1 (1.1)
Not related	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Related	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0
酒さ	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Not related	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	1 (0.5)	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	2 (2.2)	2 (1.1)	0	0	0
Not related	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0
Related	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0
アレルギー性そう痒症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
紅斑性皮疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Not related	0	0	0	0	0	0
Related	0	0	1 (0.5)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)
Not related	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Not related	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Related	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
血腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
Not related	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.5
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participantsby Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Relationship
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Relationship	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 (%)
ほてり	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Not related	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Related	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Not related	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Related	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most related occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Program: [redacted] FINAL 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 0:44

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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 (%)
Any term	92 (49.5)	61 (65.6)	115 (62.8)	107 (57.5)	52 (60.5)	53 (58.2)
Mild	39 (21.0)	37 (39.8)	59 (32.2)	50 (26.9)	26 (30.2)	32 (35.2)
Moderate	48 (25.8)	22 (23.7)	46 (25.1)	50 (26.9)	24 (27.9)	21 (23.1)
Severe	5 (2.7)	2 (2.2)	10 (5.5)	7 (3.8)	2 (2.3)	0
血液およびリンパ系障害	0	4 (4.3)	0	4 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
Mild	0	1 (1.1)	0	3 (1.6)	1 (1.2)	1 (1.1)
Moderate	0	2 (2.2)	0	0	0	0
Severe	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Mild	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
貧血	0	3 (3.2)	0	4 (2.2)	0	0
Mild	0	1 (1.1)	0	3 (1.6)	0	0
Moderate	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Severe	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0
好酸球増加症	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
血液濃縮	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Mild	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (0.5)	2 (2.2)	9 (4.9)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Mild	0	2 (2.2)	9 (4.9)	1 (0.5)	0	0
Moderate	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.2)	0
Severe	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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 (%)
動悸	1 (0.5)	1 (1.1)	3 (1.6)	0	1 (1.2)	0
Mild	0	1 (1.1)	3 (1.6)	0	0	0
Moderate	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.2)	0
Severe	0	0	0	0	0	0
起立性頻脈症候群	0	0	2 (1.1)	0	0	0
Mild	0	0	2 (1.1)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	1 (1.1)	3 (1.6)	0	0	0
Mild	0	1 (1.1)	3 (1.6)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Mild	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (3.5)	2 (2.2)
Mild	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (2.3)	2 (2.2)
Moderate	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Severe	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	1 (0.5)	0	2 (2.3)	2 (2.2)
Mild	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	2 (2.2)
Moderate	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Severe	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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 (%)
耳痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Mild	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
聴覚過敏	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Mild	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Mild	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
甲状腺障害	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.2)
Mild	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (2.2)
Moderate	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Mild	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Moderate	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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 (%)
網膜浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Mild	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
白内障	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Mild	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
結膜出血	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Mild	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Mild	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
眼運動障害	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Mild	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
眼瞼刺激	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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 (%)
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
霧視	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Mild	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	17 (9.1)	15 (16.1)	34 (18.6)	40 (21.5)	18 (20.9)	22 (24.2)
Mild	10 (5.4)	12 (12.9)	22 (12.0)	22 (11.8)	9 (10.5)	14 (15.4)
Moderate	7 (3.8)	2 (2.2)	10 (5.5)	15 (8.1)	7 (8.1)	8 (8.8)
Severe	0	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.6)	2 (2.3)	0
悪心	9 (4.8)	5 (5.4)	13 (7.1)	22 (11.8)	8 (9.3)	9 (9.9)
Mild	6 (3.2)	5 (5.4)	8 (4.4)	14 (7.5)	6 (7.0)	8 (8.8)
Moderate	3 (1.6)	0	4 (2.2)	7 (3.8)	1 (1.2)	1 (1.1)
Severe	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
便秘	4 (2.2)	2 (2.2)	10 (5.5)	9 (4.8)	3 (3.5)	6 (6.6)
Mild	3 (1.6)	2 (2.2)	8 (4.4)	7 (3.8)	1 (1.2)	3 (3.3)
Moderate	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.3)	3 (3.3)
Severe	0	0	0	0	0	0
下痢	2 (1.1)	0	4 (2.2)	5 (2.7)	2 (2.3)	3 (3.3)
Mild	2 (1.1)	0	3 (1.6)	0	1 (1.2)	2 (2.2)
Moderate	0	0	1 (0.5)	4 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
Severe	0	0	0	1 (0.5)	0	0
嘔吐	4 (2.2)	1 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.7)	4 (4.7)	3 (3.3)
Mild	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (3.5)	2 (2.2)
Moderate	2 (1.1)	0	0	3 (1.6)	1 (1.2)	1 (1.1)
Severe	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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	0	2 (2.2)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (2.2)
Mild	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0
Moderate	0	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (2.2)
Severe	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	2 (1.1)	0	1 (1.1)
Mild	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Severe	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Mild	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Severe	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	2 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Mild	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	1 (0.5)	0	0	0
腹部不快感	0	0	2 (1.1)	0	1 (1.2)	0
Mild	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Moderate	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)	0
Severe	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	2 (2.2)	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0
Moderate	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.2)	0
Mild	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Moderate	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0
Severe	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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 (%)
齲歯	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Severe	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.5)	0	0	2 (1.1)	0	0
Mild	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
消化不良	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.6)	0	0
Mild	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0
Moderate	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Mild	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	2 (1.1)	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Severe	0	0	0	1 (0.5)	0	0
胃潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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 (%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
Mild	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0
Moderate	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Mild	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
転位歯	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
食道痙攣	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Severe	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.8)	2 (2.2)	7 (3.8)	11 (5.9)	5 (5.8)	12 (13.2)
Mild	5 (2.7)	2 (2.2)	4 (2.2)	8 (4.3)	3 (3.5)	10 (11.0)
Moderate	4 (2.2)	0	3 (1.6)	3 (1.6)	2 (2.3)	2 (2.2)
Severe	0	0	0	0	0	0
疲労	6 (3.2)	1 (1.1)	3 (1.6)	5 (2.7)	2 (2.3)	9 (9.9)
Mild	4 (2.2)	1 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.2)	2 (2.3)	7 (7.7)
Moderate	2 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (2.2)
Severe	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Mild	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Moderate	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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 (%)
末梢性浮腫	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.1)
Mild	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.1)
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Mild	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Mild	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
早期満腹	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Mild	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
びくびく感	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
医療機器関連損傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Mild	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Moderate	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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 (%)
浮腫	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Mild	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
疼痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (2.3)	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (2.3)	0
Severe	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
口渇	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Mild	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Mild	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	1 (1.1)	0	0	0	0
胆嚢炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	1 (1.1)	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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 (%)
胆石症	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	1 (1.1)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.3)	0
Mild	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Moderate	0	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Severe	0	0	1 (0.5)	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Severe	0	0	0	0	0	0
食物アレルギー	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	1 (0.5)	0	0	0
過敏症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Mild	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Mild	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Moderate	0	1 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	45 (24.2)	22 (23.7)	54 (29.5)	51 (27.4)	20 (23.3)	17 (18.7)
Mild	18 (9.7)	14 (15.1)	30 (16.4)	29 (15.6)	9 (10.5)	12 (13.2)
Moderate	27 (14.5)	8 (8.6)	22 (12.0)	22 (11.8)	11 (12.8)	5 (5.5)
Severe	0	0	2 (1.1)	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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 (%)
上気道感染	15 (8.1)	6 (6.5)	14 (7.7)	10 (5.4)	6 (7.0)	6 (6.6)
Mild	4 (2.2)	4 (4.3)	8 (4.4)	5 (2.7)	4 (4.7)	5 (5.5)
Moderate	11 (5.9)	2 (2.2)	6 (3.3)	5 (2.7)	2 (2.3)	1 (1.1)
Severe	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	4 (2.2)	3 (3.2)	11 (6.0)	14 (7.5)	1 (1.2)	3 (3.3)
Mild	4 (2.2)	3 (3.2)	11 (6.0)	14 (7.5)	1 (1.2)	3 (3.3)
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
尿路感染	4 (2.2)	2 (2.2)	11 (6.0)	5 (2.7)	2 (2.3)	3 (3.3)
Mild	1 (0.5)	2 (2.2)	3 (1.6)	1 (0.5)	2 (2.3)	1 (1.1)
Moderate	3 (1.6)	0	8 (4.4)	4 (2.2)	0	2 (2.2)
Severe	0	0	0	0	0	0
細菌性膣症 +	2 (1.3)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0	2 (2.4)
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	2 (1.3)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0	2 (2.4)
Severe	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	3 (1.6)	4 (4.3)	2 (1.1)	4 (2.2)	4 (4.7)	2 (2.2)
Mild	0	2 (2.2)	0	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (2.2)
Moderate	3 (1.6)	2 (2.2)	2 (1.1)	3 (1.6)	3 (3.5)	0
Severe	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	5 (2.7)	1 (1.1)	5 (2.7)	2 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)
Mild	3 (1.6)	0	4 (2.2)	1 (0.5)	0	0
Moderate	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.2)	1 (1.1)
Severe	0	0	0	0	0	0
クラミジア性膣炎 +	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Severe	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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 (%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	1 (1.1)
Mild	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (1.1)
Moderate	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
外陰膣真菌感染+	0	0	2 (1.2)	0	0	1 (1.2)
Mild	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (1.2)
Moderate	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Mild	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
体部白癬	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
気管支炎	3 (1.6)	3 (3.2)	5 (2.7)	1 (0.5)	2 (2.3)	0
Mild	0	2 (2.2)	4 (2.2)	1 (0.5)	0	0
Moderate	3 (1.6)	1 (1.1)	1 (0.5)	0	2 (2.3)	0
Severe	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Mild	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.

Table 14.3.1-1.4
Treatment Emergent Adverse Events: Number of Participants by Treatment Group, System Organ Class, Preferred Term, and Severity
Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	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 (%)
結膜炎	1 (0.5)	1 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0
Mild	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Moderate	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.2)	0
Severe	0	0	0	0	0	0
耳感染	2 (1.1)	0	0	0	0	0
Mild	2 (1.1)	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Mild	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.5)	1 (1.1)	5 (2.7)	6 (3.2)	3 (3.5)	0
Mild	0	1 (1.1)	4 (2.2)	4 (2.2)	2 (2.3)	0
Moderate	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (1.2)	0
Severe	0	0	0	0	0	0

Participants counted only once within each system organ class and preferred term for the most severe occurrence.
For sex-specific AEs, percentages are relative to the number of participants of the appropriate sex.