

オーゼイフル錠 0.5 mg
オーゼイフル錠 1 mg
オーゼイフル錠 2 mg
に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

オーゼイフル錠 0.5 mg、同 1 mg 及び同 2 mg に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	オーゼイフル錠 0.5 mg オーゼイフル錠 1 mg オーゼイフル錠 2 mg	有効成分	オベポレクストン
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87119
提出年月日		令和 8 年 10 月 15 日	

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	心血管系事象	高血圧又は心血管系疾患の既往を有する患者における使用
	肝障害	前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者、過活動性膀胱や尿路感染症等を合併している患者における使用
	乱用の可能性	
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材（オーゼイフルを投与する際の注意事項）の作成及び提供
患者向け資材（オーゼイフルを服用される患者さんへ）の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2026年8月24日	薬効分類	87119
再審査期間	10年	承認番号	① 30800AMX00312000 ② 30800AMX00313000 ③ 30800AMX00314000
国際誕生日	2026年7月21日		
販売名	① オーゼイフル錠 0.5 mg ② オーゼイフル錠 1 mg ③ オーゼイフル錠 2 mg		
有効成分	オベポレクストン		
含量及び剤形	① 1錠中にオベポレクストン 0.5 mg を含有するフィルムコーティング錠 ② 1錠中にオベポレクストン 1 mg を含有するフィルムコーティング錠 ③ 1錠中にオベポレクストン 2 mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはオベポレクストンとして 1 mg を 1 日 2 回経口投与する。起床時に 1 回目の投与を行い、3 時間から 5 時間後に 2 回目の投与を行う。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、2 mg を 1 日 2 回に増量することができる。		
効能又は効果	ナルコレプシータイプ 1		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日 令和 8 年 8 月 24 日
変更内容の概要： 「5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」の「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「市販直後調査」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「市販直後調査による情報提供」「医療従事者向け資材（オーゼイフルを投与する際の注意事項）の作成及び提供」「患者向け資材（オーゼイフルを服用される患者さんへ）の作成及び提供」の実施状況を変更（軽微変更） - 医療従事者向け資材（オーゼイフルを投与する際の注意事項）の改訂（軽微変更）
変更理由： - オーゼイフル錠 0.5 mg、同 1 mg 及び同 2 mg の販売開始に伴い市販直後調査を開始、医療従事者向け資材（オーゼイフルを投与する際の注意事項）及び患者向け資材（オーゼイフルを服用される患者さんへ）の提供を開始したため。 - オーゼイフル錠 0.5 mg、同 1 mg 及び同 2 mg の薬価収載及び販売開始に伴う製品ロゴの変更及び記載整備、並びに ICSD-3-TR におけるナルコレプシータイプ 2 の診断基準の記載整備のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
なし	
重要な潜在的リスク	
心血管系事象	
重要な潜在的リスクとした理由： ・ オレキシンは、主にオレキシシン 2 受容体（OX2R）を介して、心血管系機能を調節して動脈圧と心拍数を増加させるニューロンとして知られる吻側延髄腹外側野ニューロンを刺激する作用を有するとの報告がある（Huang et al., 2010）。 ・ テレメトリーシステムを用いた <i>in vivo</i> 心血管系に及ぼす影響の検討では、オベポレクストン（本剤）の投与により、覚醒下のサルにおいて血圧、左室収縮期圧、左室内圧最大上昇速度及び心拍数が上昇した。 ・ ナルコレプシータイプ 1（NT1）患者を対象とした本剤の第 1～3 相プラセボ対照試験^{注1)}の併合集計（NT1 PC Pool）（N=308）において、重篤な心血管系事象^{注2)}は認められなかった。NT1 患者を対象とした本剤の国際共同第 2/3 相長期継続投与試験である TAK-861-2003 試験（初回製造販売承認申請時のデータカットオフ、N=356）においては、重篤な心血管系事象^{注2)}が 2 例（死亡例 1 例を含む）に認められたが、いずれも本剤との関連なしと判断された。 ・ NT1 患者を対象とした本剤の国際共同第 3 相試験である TAK-861-3001 試験における非重篤な血圧上昇及び心拍数増加に関連する有害事象^{注3)}の発現頻度は、本剤群で 0.8%（1/126 例）〔MedDRA 基本語（PT）血圧上昇〕であり、プラセボ群では報告されなかった。本剤群で認められた血圧上昇は軽度であり、本剤との関連ありと判断された。 以上より、臨床試験において本剤と関連ありと判断された重篤な心血管系事象は認められていないものの、血圧上昇及び心拍数増加は OX2R を介した本剤のオンターゲット作用と考えられること、並びに本剤の治療により持続的に血圧及び心拍数が上昇することが重篤な心血管系事象に関連する可能性が考えられることから、心血管系事象を重要な潜在的リスクとした。 注1) TAK-861-1001 試験パート D 及びパート G、TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験並びに TAK-861-3002 試験 注2) MedDRA 器官別大分類「心臓障害」に含まれる PT 注3) MedDRA 標準検索式（SMQ）「高血圧」（広域）及び「頻脈性不整脈（上室性および心室性頻脈性不整脈を含む）」（広域）に該当する PT、並びに PT「心拍数増加」、「心拍数異常」、「動悸」、「頻脈」及び「発作性頻脈」	
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による心血管系事象の発現頻度は低いと考えられることから、文献調査等での国内外の知見の収集に努めるため。	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現時点では、本剤投与による心血管系事象の発現リスクについては明確ではないため、電子化された添付文書（電子添文）での注意喚起は行わない。製造販売後の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。	

肝障害	重要な潜在的リスクとした理由： - 本剤と構造的に類似した他の OX2R 作動薬である firazorexton の第 2 相試験において、薬物性肝障害 (DILI) が認められた。firazorexton 投与に関連する肝酵素値の上昇は、代謝を介した共有結合の形成により惹起されたネオアンチゲン誘発性免疫応答に起因する免疫介在性 DILI である可能性が高いと考えられた。 - 免疫介在性 DILI における獲得免疫を正確に予測し得る <i>in vitro</i> 又は <i>in vivo</i> の非臨床評価系は確立されていないが (Liu et al., 2021)、肝毒性のリスクが低く、かつ肝細胞における 1 日あたりの共有結合量 (CVB burden) が低い (閾値未満) 化合物では、免疫介在性 DILI のリスクが大きく軽減することが示されている。本剤の <i>in vitro</i> 試験では、本剤誘発性の細胞毒性、ミトコンドリア毒性及びその他の一般的な機序による肝毒性リスクはいずれも低く、また、NT1 患者を対象とした本剤の第 3 相プラセボ対照試験で検討した本剤の最高用量 (2 mg 1 日 2 回) で予測される 1 日あたりの CVB burden が閾値未満であることが示された。 - NT1 PC Pool (N=308) 及び NT1 患者を対象とした本剤の国際共同第 2/3 相長期継続投与試験である TAK-861-2003 試験 (初回製造販売承認申請時のデータカットオフ、N=356) において、重篤な肝障害に関連する有害事象^{注 4)} は認められなかった。 - NT1 患者を対象とした本剤の国際共同第 3 相試験である TAK-861-3001 試験における非重篤な肝障害に関連する有害事象^{注 4)} の発現頻度は、本剤群で 4.0% (5/126 例)、プラセボ群で 2.4% (1/41 例) であった。事象の内訳は、本剤群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 2 例、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇及び代謝機能障害関連脂肪肝炎が各 1 例 (同一症例による重複カウントあり)、プラセボ群で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が各 1 例 (同一症例による重複カウントあり) であった。本剤群で認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、本剤との関連なしと判断された。 以上より、これまでに得られている非臨床及び臨床試験成績からは、本剤が肝障害を引き起こすことを強く示唆するエビデンスは得られていないものの、本剤と構造的に類似した他の OX2R 作動薬の臨床試験で DILI が認められたことから、肝障害を重要な潜在的リスクとした。 注 4) MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害」 (広域) に該当する PT
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による肝障害の発現頻度は低いと考えられることから、文献調査等での国内外の知見の収集に努めるため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。 - 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材 (オーゼイフルを投与する際の注意事項) の作成及び提供を実施する。 【選択理由】 本剤の適正使用を目的とし、医療従事者に対して、投与患者の選択、投与方法、発現に必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について、医薬情報担当者及び企業ホームページによる情報提供を行うため。
乱用の可能性	重要な潜在的リスクとした理由： OX2R に高い選択性を有する作動薬として、本剤は OX2R 発現ニューロンの活性を増強し、他の覚醒促進性神経伝達物質の放出を活性化する。

- ・ ラットを用いた *in vivo* 薬物依存性試験の結果、本剤による身体依存性は認められず、また本剤は中枢神経刺激薬であるアンフェタミンと弁別刺激を般化せず、本剤そのものによる弁別刺激効果も引き起こさなかった。一方、ラットにおける自己投与試験の結果より、本剤は弱い強化効果を有することが示された。
- ・ 中枢神経刺激薬の使用経験があり、非依存性薬物を娯楽目的で使用している健康成人被験者を対象として乱用の可能性を評価した試験（TAK-861-1009 試験）において、陽性対照群（phentermine 75 mg 単回投与）と比較して、本剤 6 mg を単回投与^{注5)}した群では薬物嗜好性が有意に低かったが、臨床用量を上回る用量である 18 mg 及び 30 mg を単回投与した群では陽性対照群と同程度の薬物嗜好性を示した。本剤群では、いずれの用量でもプラセボ群よりも高い薬物嗜好性を示した。
- ・ NT1 患者を対象とした本剤の国際共同第 3 相試験である TAK-861-3001 試験における乱用に関連する有害事象^{注6)}の発現頻度は、本剤群で 1.6% (2/126 例)、プラセボ群で 4.9% (2/41 例)であった。事象の内訳は、本剤群で不安、注意力障害及び入眠時幻覚が各 1 例（同一症例による重複カウントあり）、プラセボ群で過眠症が 2 例であった。いずれも非重篤かつ軽度又は中等度であった。本剤群で認められた事象はいずれも本剤との関連ありと判断された。

以上より、これまでに得られている非臨床及び臨床試験成績からは、臨床用量においては本剤の乱用可能性及び依存性のリスクは低いと考えられるものの、本剤が中枢神経系に作用する薬剤であること及び臨床用量を上回る用量において中枢神経刺激薬様の薬物嗜好性を示したことから、乱用の可能性を重要な潜在的リスクとした。

注 5) 本剤の最大臨床用量である 2 mg 1 日 2 回投与と曝露量が同程度

注 6) MedDRA SMQ 「薬物乱用、依存および離脱」（広域）及び高位語（HLT）「幻覚（睡眠関連異常を除く）」に該当する PT、並びに以下に示す PT

異常行動、健忘、コロンビア自殺評価スケール異常、錯乱状態、譫妄、妄想、情動障害、身体的暴行、殺人念慮、言葉もれ、躁病、記憶障害、精神障害、気分変化、感情障害、身体疾患による気分障害、気分動揺、自殺念慮、企図的薬物送達システム誤用、製品の変造、製品変造の疑い、精神緩慢、うつ病、不快気分、過眠症、鎮静、乳児鎮静、新生児過鎮静、注射後譫妄鎮静症候群、鎮静合併症、鎮静療法、傾眠、新生児傾眠、昏迷、感情不安定、不安、脱抑制、びくびく感、観念奔逸、過剰警戒、易刺激性、精神運動亢進、誇大妄想、妄想知覚、混合型妄想、現実感消失、注意力障害、感覚障害、精神病性障害、急性精神病、一過性精神病、妄想症、離人感・現実感消失障害、断薬性高血圧、入眠時幻覚、覚醒時幻覚、多幸気分、異常感、酩酊感、ゆったり感、活力増進、思考異常、不相応な情動、激越、落ち着きのなさ、攻撃性及び失見当識

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本剤の乱用の可能性は低いと考えられることから、文献調査等での国内外の知見の収集に努めるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（オーゼイフルを投与する際の注意事項）の作成及び提供
 2. 患者向け資材（オーゼイフルを服用される患者さんへ）の作成及び提供

【選択理由】

1.2. 本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について、医薬情報担当者及び企業ホームページによる情報提供を行うため。

重要な不足情報	
高血圧又は心血管系疾患の既往を有する患者における使用	
重要な不足情報とした理由：	NT1 患者においては、一般集団と比較して高血圧を有する割合が高いことが知られており（Ohayon, 2013）、当該集団では OX2R 作動薬である本剤の作用による血圧上昇及び心拍数増加により重篤な心血管系事象に至るリスクがより高いことが想定されるが、本剤の臨床試験では、血圧が 140/90 mmHg を超える被験者、心拍数が 40 bpm 未満又は 100 bpm を超える被験者及び重篤な心血管系疾患の既往歴がある被験者を除外していた。以上より、高血圧又は心血管系疾患の既往を有する患者における使用を重要な不足情報とした。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 高血圧又は心血管系疾患の既往を有する患者における、本剤による重篤な心血管系事象の発現頻度は低いと考えられることから、文献調査等での国内外の知見の収集に努めるため。
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	【内容】 なし 【選択理由】 現時点では、高血圧又は心血管系疾患の既往を有する患者における本剤投与による重篤な心血管系事象の発現リスクについては明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。
前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者、過活動性膀胱や尿路感染症等を合併している患者における使用	
重要な不足情報とした理由：	本剤の臨床試験では、神経因性膀胱、閉塞性排尿障害を伴う良性の前立腺肥大症又は骨盤臓器脱、尿道狭窄を併発する NT1 患者を除外していた。また、尿路感染症を有する NT1 患者は除外していなかったものの、これらの患者における本剤の投与経験は限られている。本剤の副作用として頻尿及び尿意切迫等の尿関連事象が高頻度に認められることを踏まえると、これらの症状を既に有する当該患者集団において、本剤投与時の尿関連事象の発現状況及び特徴を更に検討することが重要である。以上より、前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者、過活動性膀胱や尿路感染症等を合併している患者における使用を重要な不足情報とした。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者又は過活動性膀胱や尿路感染症等を合併している患者において、本剤投与時の尿関連事象の発現状況又は特徴が既知の安全性プロファイルと大きく異なる可能性は低いと考えられることから、文献調査等での国内外の知見の収集に努めるため。
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（オーゼイフルを投与する際の注意事項）の作成及び提供 2. 患者向け資材（オーゼイフルを服用される患者さんへ）の作成及び提供

【選択理由】

1.2. 本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法、発現に必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について、医薬情報担当者及び企業ホームページによる情報提供を行うため。

1.2 有効性に関する検討事項

なし

参考文献

- Huang, S. C., Dai, Y. W., Lee, Y. H., Chiou, L. C., Hwang, L. L. 2010. Orexins depolarize rostral ventrolateral medulla neurons and increase arterial pressure and heart rate in rats mainly via orexin 2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 334(2), 522-9.
- Liu, W., Zeng, X., Liu, Y., Liu, J., Li, C., Chen, L., et al. 2021. The immunological mechanisms and immune-based biomarkers of drug-induced liver injury. *Front Pharmacol*, 12, 723940.
- Ohayon, M. M. 2013. Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population. *Sleep Med*, 14(6), 488-92.

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（オーゼイフルを投与する際の注意事項）の作成及び提供	
	【安全性検討事項】 肝障害、乱用の可能性、前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者、過活動性膀胱や尿路感染症等を合併している患者における使用 【目的】 本剤の安全性に関する包括的な情報、NT1 の疾患概念、診断方法及び治療方法、並びに上述の安全性検討事項に関する電子添文における注意喚起等、本剤の適正使用のための情報を提供する。 【具体的な方法】 ・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、資材配布状況及び安全性検討事項に関連する事象の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時
患者向け資材（オーゼイフルを服用される患者さんへ）の作成及び提供	
	【安全性検討事項】 乱用の可能性、前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者、過活動性膀胱や尿路感染症等を合併している患者における使用 【目的】 本剤の安全性に関する包括的な情報、NT1 の疾患概念、及び上述の安全性検討事項に関する電子添文における注意喚起等、患者の確実な理解を促すための情報を提供する。 【具体的な方法】 ・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、資材配布状況及び安全性検討事項に関連する事象の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始 6 ヶ月 後	<u>実施中</u>	調査終了後 2 ヶ月 以内

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始 6 ヶ月後	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材（オーゼイフルを投与する際の注意事項）の作成及び提供	安全性定期報告時	<u>実施中</u>
患者向け資材（オーゼイフルを服用される患者さんへ）の作成及び提供	安全性定期報告時	<u>実施中</u>