

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 4 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] オーゼイフル錠0.5mg、同錠 1 mg、同錠 2 mg
[一 般 名] オベポレクストン
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 3 月 4 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

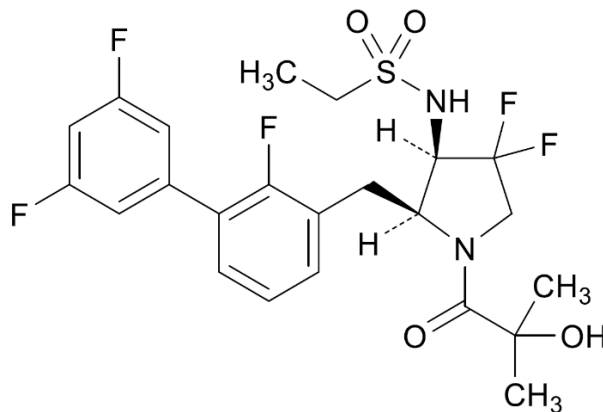
令和 8 年 7 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] オーゼイフル錠 0.5 mg、同錠 1 mg、同錠 2 mg
[一 般 名] オベポレクストン
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 3 月 4 日
[剤形・含量] 1 錠中にオベポレクストン 0.5 mg、1 mg 又は 2 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{23}H_{25}F_5N_2O_4S$

分子量： 520.51

化学名：

(日 本 名) *N*-{(2*S*,3*R*)-4,4-ジフルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)-2-[(2,3',5'-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル}エタン-1-スルホンアミド

(英 名) *N*-{(2*S*,3*R*)-4,4-Difluoro-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-trifluoro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl}ethane-1-sulfonamide

[特 記 事 項] 先駆的医薬品 (指定番号： (R7 先駆薬) 第 14 号、令和 7 年 9 月 29 日付け医薬薬審発 0929 第 3 号)

希少疾病用医薬品 (指定番号： (R7 薬) 第 730 号、令和 7 年 9 月 29 日付け医薬薬審発 0929 第 1 号)。

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のナルコレプシータイプ 1 に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

ナルコレプシータイプ 1

[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。

[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。

審査報告（1）

令和 8 年 6 月 12 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] オーゼイフル錠 0.5 mg、同錠 1 mg、同錠 2 mg
[一 般 名] オベポレクストン
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 3 月 4 日
[剤形・含量] 1 錠中にオベポレクストン 0.5 mg、1 mg 又は 2 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

ナルコレプシータイプ 1

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはオベポレクストンとして 1 mg 又は 2 mg を 1 日 2 回経口投与する。起床後に 1 日の最初の投与を行い、2 回目は 3 時間から 5 時間後に投与する。1 日最大投与量は 4 mg とする。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	49
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	49

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ナルコレプシーは、睡眠障害国際分類第 3 版改訂版 (ICSD-3-TR) の診断基準では、日中の過度の眠気に加え、カタプレキシーの症状が認められる又は髄液中オレキシン濃度の低下 (脳内オレキシンの欠乏) が認められる場合にはナルコレプシータイプ 1 (NT1)、カタプレキシーの症状が認められない場合や、髄液中オレキシン濃度が正常値の場合にはナルコレプシータイプ 2 (NT2) に分類される。NT1 の原因は完全に解明されていないものの、脳内オレキシンの欠乏が関係しているとの報告がある (Nat Med 2000; 6: 991-7、Expert Opin Drug Discov 2012; 7: 155-64 等)。

オベポレクストンを有効成分とする本剤は、申請者により創製されたオレキシン 2 受容体 (OX2R) 作動薬であり、オレキシンを介した神経伝達を回復させることで、NT1 に対して有効性を示すことが期待される。

今般、申請者は、NT1 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験等に基づき、本剤の NT1 に対する有効性及び安全性が確認されたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。2026 年 5 月時点で、海外において承認されている国又は地域はない。

なお、本剤は、「ナルコレプシータイプ 1」を予定される効能又は効果として、令和 7 年 9 月 29 日付けで先駆的医薬品に指定され (指定番号: (R7 先駆薬) 第 14 号)、また、同様に「ナルコレプシータイプ 1」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R7 薬) 第 730 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～ほとんど白色の粉末であり、性状、融点、解離定数、吸湿性、溶解度、分配係数、結晶多形、光学活性、比旋光度及び UV 極大吸収波長について検討されている。また、原薬は、4 種類の結晶形が認められているものの、実生産における製造方法では [REDACTED] のみを得られ、室温条件下で安定であることが確認されている。また、原薬は 2 つの不斉炭素有し、不斉炭素の立体配置は (2*S*,3*R*) である。原薬の化学構造は、UV-VIS、IR、NMR (¹H-、¹³C-、¹⁹F-NMR)、MS 及び単結晶 X 線結晶構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]

[REDACTED]を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	
確認試験	
含量	
類縁物質	
エナンチオマー含量	
残留溶媒	
強熱残分	
元素不純物	

重要工程として、**XXXXXX**、**XXXXXX**及び**XXXXXX**が設定されている。また、重要中間体として、**XXXXXX**、**XXXXXX**、**XXXXXX**、**XXXXXX**及び**XXXXXX**が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、エナンチオマー含量（HPLC）、元素不純物（誘導結合プラズマ質量分析法）、残留溶媒（GC）〕、強熱残分、**XXXXXX**、**XXXXXX**及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	25℃	60%RH	二重の LDPE 袋／ HDPE ドラム	12 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の LDPE 袋／HDPE ドラムに入れ、室温で保存するとき、24 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中にオベポレクストン 0.5、1.0 又は 2.0 mg を含有する即放性の錠剤である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、沈降炭酸カルシウム、三二酸化鉄、及び黄色三二酸化鉄（0.5 及び 1.0 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は造粒、乾燥、整粒、混合、打錠、フィルムコーティング、試験、包装・表示及び保管からなる工程により製造される。重要工程として、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程が設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	XXXXXXXXXX
確認試験	XXXXXXXXXX
含量	XXXXXXXXXX
類縁物質	XXXXXXXXXX
含量均一性	XXXXXXXXXX
溶出性	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXX
XXXXXXXXXX	XXXX
XXXXXXXXXX	XXXX

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC/UV）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性（含量均一性）、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	12 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXフィルム及びアルミニウム箔）包装に入れて室温で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。以下に主な試験成績を記載する。

なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験における溶媒は 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液が用い

られた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 オレキシン受容体に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1、参考 CTD 4.2.1.1-2)

ヒト遺伝子組換え OX2R 又は OX1R 発現 CHO-K1 細胞を用いて、本薬 (OX1R : 0.003~30000 nmol/L、OX2R : 0.03~1000 nmol/L) をカルシウム感受性色素含有緩衝液存在下でインキュベートし、OX1R 及び OX2R に対する本薬の作動薬活性を検討した。その結果、本薬は濃度依存的に OX1R 及び OX2R に対して作動薬活性を示したが、OX1R 及び OX2R に対する EC₅₀ 値はそれぞれ 7.5 µmol/L 及び 0.0025 µmol/L であったことから、本薬は選択性の高い OX2R 作動薬であることが示唆された。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 睡眠期の覚醒時間に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3、参考 CTD 4.2.1.1-4、参考 CTD 4.2.1.1-9)

C57BL/6J マウスに EEG 及び EMG 測定電極を埋め込み、12 時間の明暗サイクルで飼育した上で、睡眠期に溶媒又は本薬 (10 mg/kg) を単回経口投与し、投与後 1 時間の覚醒時間を検討した。その結果、溶媒投与と比較して、本薬投与により覚醒時間の増加が認められた。

野生型マウス又は OX2R ノックアウトマウスに EEG 及び EMG 測定電極を埋め込み、12 時間の明暗サイクルで飼育した上で、睡眠期に溶媒又は本薬 (10 mg/kg) を単回経口投与し、投与後 1 時間の覚醒時間を検討した。その結果、野生型マウスでは本薬投与により溶媒群と比較して覚醒時間の増加が認められたが、OX2R ノックアウトマウスでは本薬投与により覚醒時間に対し影響は認められなかったことから、申請者は、覚醒に対する本薬の作用は OX2R によって介在されることが示されたと説明している。

カンクイザルに無線テレメトリー発信機を埋め込み、溶媒又は本薬 (0.3 又は 1 mg/kg) を単回経口投与し、EEG、EOG 及び EMG の 8 時間記録から、睡眠期における覚醒時間を検討した。その結果、本薬投与により用量依存的に覚醒時間が増加した。

3.1.2.2 活動期の覚醒時間、覚醒／睡眠の断片化及びカタプレキシー様症状に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.1-6、参考 CTD 4.2.1.1-7)

オレキシン産生神経細胞欠損マウス⁴⁾に EEG 及び EMG 測定電極を埋め込み、12 時間の明暗サイクルで飼育した上で、活動期に溶媒又は本薬 (0.1、0.3 又は 1 mg/kg) を単回経口投与し、投与後 1 時間の覚醒時間、覚醒持続時間及び覚醒回数を検討した。その結果、溶媒投与と比較して、本薬投与により覚醒時間及び覚醒持続時間は用量依存的に増加し、覚醒回数は用量依存的に減少した。

オレキシン産生神経細胞欠損マウスに EEG 及び EMG 測定電極を埋め込み、溶媒又は本薬 (0.1、0.3 又は 1 mg/kg) を単回経口投与し、特別食 (チョコレート) を自発経口摂取⁵⁾させ、カタプレキシー様症状を誘発させた上で、投与後 3 時間のカタプレキシー様症状 (覚醒状態から REM 睡眠への直接移行) の発現回数を検討した。その結果、本薬投与により溶媒群と比較してカタプレキシー様症状の発現が用量依存的に抑制された。

4) NT1 のモデルマウスとして、視床下部におけるオレキシン産生神経細胞の 99%超が第 12 週までに選択的に脱落することや、覚醒／睡眠の断片化及びカタプレキシーに似た行動停止等、NT1 の複数の表現型の特徴を示すことが報告されている (Neuron 2001; 30: 345-54)。

5) マウスが活動期にチョコレート等の嗜好性の高い食品を摂取すると、カタプレキシー様症状の発現回数が増加することが報告されている (J Neurosci 2013; 33: 9743-51)。

3.1.2.3 反復投与時の脱感作（参考 CTD 4.2.1.1-8）

オレキシン産生神経細胞欠損マウスに EEG 及び EMG 測定電極を埋め込み、12 時間の明暗サイクルで飼育した上で、溶媒又は本薬（1 mg/kg）を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、投与後 1 時間の覚醒時間を検討した。本薬群は 1 日投与群（1～13 日目は溶媒を投与し、14 日目のみ本薬を投与）と 14 日投与群を設けた。その結果、溶媒群と比較して、本薬 1 日投与群及び本薬 14 日投与群は覚醒時間の増加が認められた。本薬 1 日投与群及び本薬 14 日投与群の覚醒時間の増加に統計学的な有意差は認められなかったことから、申請者は、本薬の反復投与により OX2R の脱感作が生じるリスクは低いことが示されたと説明している。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体等に対する作用

102 種の受容体、イオンチャネル及び酵素のリガンド結合に対する本薬（10 μ mol/L）の作用を検討した結果、本薬は CB1 及び PR-B のリガンド結合に対して、50%以上の阻害作用を示した（それぞれ 58% 及び 62%阻害）（参考 CTD 4.2.1.2-1）。

また、本薬の潜在的なオフターゲット作用を評価するため、47 種の受容体、イオンチャネル及び酵素に対する本薬の作用が検討された結果、CB1 に対するアンタゴニスト活性が認められ、本薬の IC₅₀ 値は 3.2 μ mol/L（1666 ng/mL）であった（参考 CTD 4.2.1.2-2）。申請者は、CB1 に対する本薬の IC₅₀ 値は、本剤臨床最大用量（4 mg/日）を反復経口投与したときの定常状態における非結合型本薬の血漿中曝露量（C_{max} : 0.98 ng/mL）⁶⁾と比較して 1700 倍超であることから、臨床使用時に問題となる可能性は低いと説明している。

3.2.2 排尿に対する影響（参考 CTD 4.2.1.2-4）

C57BL/6J マウスに EEG 及び EMG 測定電極を埋め込み、12 時間の明暗サイクルで飼育した上で、溶媒又は本薬（1、3 又は 10 mg/kg）を単回経口投与し、活動期における投与後 3 時間の排尿頻度、総尿量及び飲水量の記録から、排尿機能への影響を検討した。その結果、総尿量及び総飲水量に影響は認められなかったが、排尿頻度の増加が認められた。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表 5 のとおりであった。

6) 本剤 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与したときの PPK モデルの最終モデルに基づく推定値及びヒトの血漿中タンパク非結合型分率（0.037）から算出。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (各群雄 6 例)	Irwin 変法	0、20、100、1000 mg/kg 単回	経口	20 mg、100 mg 群：体温上昇 1000 mg 群：体温低下 20～1000 mg 群：活動量の亢進	4.2.1.3-1
心血管系	HEK293 細胞	hERG 電流	0 ^{a)} 、0.3、1、3 µg/mL	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ 値：3 µg/mL 超	4.2.1.3-6 4.2.1.3-7
		Nav1.5 及び Cav1.2 電流	0 ^{b)} 、1、3、10、100 µmol/L		Cav1.2 電流に対する IC ₅₀ 値： 85.8 µmol/L (ステップパルス)、 IC ₅₀ 値：7.9 µg/mL (ランブパルス)	4.2.1.3-8
	カニクイザル (雄 4 例)	一般状態、血圧、左室圧、 心拍数、心電図	0、3、30、300 mg/kg 単回	経口	3～300 mg/kg：全身血圧及び左室 収縮期圧の上昇 300 mg/kg：心拍数増加、LV dP/dt _{max} 上昇・低下	4.2.1.3-10
	カニクイザル (各群雌雄各 3 例 又は 4 例)	心拍数、心電図	0、30、100、300 mg/kg/日 4、13 又は 39 週間	経口	影響なし	4.2.3.2-6 4.2.3.2-7 4.2.3.2-8
呼吸系	SD ラット (各群雄 8 例)	呼吸数、1 回換気量、分時 換気量	0、20、100、1000 mg/kg 単回	経口	20、100 mg/kg 群：呼吸数の増加 100 mg/kg 群：分時換気量の増加	4.2.1.3-11

a) 0.3%DMSO

b) 1%DMSO/HEPES 緩衝生理食塩液

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。

オレキシン神経ペプチドは、オレキシン受容体を活性化することにより、覚醒及び睡眠を調節する (Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 322-7)。NT1 は、脳内のオレキシン産生神経細胞の脱落が原因となって引き起こされると報告されている (Sleep Disord 2014; 792687)。

提出した薬理試験において、本薬は選択性の高い OX2R 作動薬であることが示唆された (3.1.1.1 及び 3.1.2.1 参照)。本薬はオレキシン産生神経細胞欠損マウスにおいて覚醒時間及び覚醒持続時間を増加し、覚醒回数を減少させた (3.1.2.1 参照)。また、オレキシン産生神経細胞欠損マウスにおいてカタプレキシ様症状の発現を用量依存的に抑制した (3.1.2.2 参照)。

以上を踏まえると、ナルコレプシーに対する本薬の覚醒作用が期待できると考える。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績から、覚醒に本薬が一定の影響を及ぼすことは確認されていると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験で認められた所見の発現機序について、以下のように説明している。

本薬の中枢神経系への影響について、ラットにおいて認められた活動量の亢進及び体温の上昇又は低下は、以下の点から本薬の薬理作用である OX2R に対する活性化作用によるものと考えられる。

- ・ 内因性ペプチドリガンドである OX-A は、ラットで体温低下と体温上昇の両方を誘導し、OX-B は体温上昇を誘導することが報告されていること (Regul Pept 2002; 104: 47-53)。
- ・ OX2R 作動薬を投与したラットにおいて自発運動が亢進することが報告されていること (Acta Physiol (Oxf) 2010; 198: 313-24)。

また、本薬の心血管系への影響について、カニクイザルを用いた試験 (CTD 4.2.1.3-10) において全身血圧及び左室収縮期圧の上昇、並びに左室内圧最大上昇速度 (LV dP/dt_{max}) 及び心拍数の上昇が認められた。ラットにオレキシンを脳室内投与したとき、主に OX2R を介して動脈圧及び心拍数が上昇する

ことが報告されていること（J Pharmacol Exp Ther 2010; 334: 522-9）から、上述の変化は、本薬の薬理作用である中枢神経系における OX2R に対する活性化作用に関連する変化と考えられる。LV dP/dt_{max} の低下も認められ、その機序は不明であるが、当該変化が認められた測定時点において全身血圧又は心拍数への影響は認められなかったことから影響は限定的であると考ええる。

本薬の呼吸系への影響について、ラットにおいて認められた呼吸数の増加及び分時換気量の増加は、以下の点から、本薬の薬理作用である中枢神経系における OX2R に対する活性化作用による直接的又は二次的な変化と考えられる。

- ・ OX2R 作動薬の薬理作用による活動量の亢進により、呼吸数及び分時換気量の増加が誘発された可能性が考えられること。
- ・ OX1R 及び OX2R のいずれにも作用する OX-A（Cell 1998; 92: 573-85）が心血管系及び呼吸の興奮を惹起すること、また、OX-A をウレタン麻酔下マウスの脳側室に投与すると呼吸数及び 1 回換気量が増加することが報告されていること（Neurosci Lett 2005; 385: 131-6）。

機構は、安全性薬理試験で認められた所見の発現機序に関する申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中の本薬濃度の測定は、LC-MS/MS が用いられ、定量下限値はいずれの動物種でも 1 ng/mL であった。本薬の [¹⁴C] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィーが用いられた。以下では主な試験成績を記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

雄性ラット及び雄性サルに本薬を非絶食下で単回経口又は静脈内投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった（参考 CTD 4.2.2.2-2 及び 4.2.2.2-3）。

表 6 雄性ラット及び雄性サルに本薬を単回投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

	投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{a)} (%)
ラット	経口	10	3	1760±120	2.0±0.0	15400±2100	3.4±1.0	320.2 ^{b)}
		30	3	5290±850	3.3±1.2	70400±12300	3.2±0.1	
	静脈内	1	3	—	—	481±63	0.7±0.2	
サル	経口	1	3	104±10	2.7±1.3	1270±110	4.3±0.2	32.3±4.7
		3	3	379±30	2.0±0.0	4080±520	5.4±2.0	
	静脈内	0.3	3	—	—	1200±270	3.5±0.6	

—：算出せず

平均値±標準偏差

a) (経口投与時の AUC_{0-24h}/経口投与量) / (静脈内投与時の AUC_{0-24h}/静脈内投与量) ×100

ラットでは、3 例の AUC_{0-24h} の平均値を用いて算出、サルでは 3 例の個別の AUC_{0-24h} 値を用いて算出された。

b) 本薬 10～30 mg/kg の本薬の AUC_{0-24h} は用量比を上回って増加したことから、10 mg/kg 経口投与時の曝露量から算出される生物学的利用率は過大評価されていると申請者は説明している。

雄性マウス、雄性ラット及び雄性サルに本薬の [¹⁴C] 標識体を非絶食下で単回経口投与したときの血液中及び血漿中放射能の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった（CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.2-5 及び

4.2.2.2-6)。マウス、ラット及びサルにおける血液中／血漿中の AUC⁷⁾比は、それぞれ 0.681、0.781 及び 0.716 であったことから、申請者は、いずれの動物種においても本薬関連物質の血球への分布は小さいと説明している。

表 7 雄性マウス、雄性ラット及び雄性サルに本薬の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与したときの血液中及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

	本薬投与量 (mg/kg)	測定対象	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
マウス	15	血液	3	2.76	2.0	19.7	3.3
		血漿	3	3.80	2.0	28.8	2.3
ラット	100	血液	3	12.0	2.0	231	8.6
		血漿	3	16.3	1.0	295	5.6
サル	100	血液	3	15.3	6.7	402	18.9
		血漿	3	21.4	6.7	565	21.1

各時点 3 例の平均濃度から算出

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ラット反復投与試験

毒性試験において、雌雄ラットに本薬を 26 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった（CTD 4.2.3.2-4）。本薬の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は、いずれも 100～750 mg/kg/日の範囲では用量比を下回って増加した。26 週目の 750 mg/kg/日の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、いずれも雄に比べて雌で高い傾向が認められたが、申請者はラットにおける Cyp 発現量及び代謝活性の性差によるものと説明している。

表 8 ラットに本薬を 26 週間反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

性	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
雄	10	1 日目	3	963±162	1.3±0.6	12200±3600
		26 週目	3	2250±120	1.7±0.6	25100±1800
	100	1 日目	3	9510±90	3.3±1.2	142000±3000
		26 週目	3	7860±1090	6.7±2.3	115000±14000
	750	1 日目	3	20400±5300	17.3±11.5	406000±77000
		26 週目	3	17200±1800	5.3±2.3	276000±50000
雌	10	1 日目	3	1870±500	2.0±0.0	20100±6800
		26 週目	3	3430±530	1.3±0.6	44300±4600
	100	1 日目	3	10300±1200	2.0±0.0	142000±20000
		26 週目	3	11800±3100	6.7±2.3	168000±45000
	750	1 日目	3	23000±1000	4.7±3.1	422000±39000
		26 週目	3	35400±8200	6.0±3.5	554000±153000

平均値±標準偏差

4.1.2.2 サル反復投与試験

毒性試験において、雌雄サルに本薬を 39 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった（CTD 4.2.3.2-8）。C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、30～100 mg/kg/日の範囲では概ね用量比を下回って増加し、100～300 mg/kg/日の範囲では概ね投与量に比例して増加し、反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。また、雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

7) マウス：AUC_{0-24h}（血液）／AUC_{0-24h}（血漿）、ラット：AUC_{0-72h}（血液）／AUC_{0-48h}（血漿）、サル：AUC_{0-72h}（血液）／AUC_{0-72h}（血漿）

表9 サルに本薬を39週間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

性	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
雄	30	1日目	4	4860±1730	5.0±2.0	62400±27800
		39週目	4	3800±1330	2.5±1.0	42100±17600
	100	1日目	4	9550±990	4.5±2.5	131000±25000
		39週目	4	5940±380	3.0±1.2	61700±7600
	300	1日目	4	18800±3900	7.0±2.0	313000±54000
		39週目	4	14500±6500	5.0±3.5	211000±122000
雌	30	1日目	4	3900±1250	2.0±1.4	38800±17100
		39週目	4	3340±880	1.8±0.5	30600±6800
	100	1日目	4	8150±790	4.0±2.8	113000±22000
		39週目	4	6960±2360	1.8±0.5	64100±22100
	300	1日目	4	19700±5700	8.0±0.0	337000±123000
		39週目	4	15500±6300	2.5±1.0	169000±89000

平均値±標準偏差

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

Caco-2 細胞に本薬の [¹⁴C] 標識体 1 μmol/L を添加したとき、頂端膜側から基底膜側への P_{app} (P_{app A→B}) は 17.0×10⁻⁶ cm/s、基底膜側から頂端膜側への P_{app} (P_{app B→A}) は 27.8×10⁻⁶ cm/s であり、排出比 (P_{app B→A}/P_{app A→B}) は 1.6 であった (CTD 4.2.2.2-1)。申請者は、当該結果に加え、高膜透過性のミノキシジル、の P_{app A→B} が 5.41×10⁻⁶ cm/s であったこと、P-gp の基質であるジゴキシン及びBCRP の基質である estrone-3-sulfate の排出比 (P_{app B→A}/P_{app A→B}) はそれぞれ 21.7 及び 15.5 であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高く、P-gp 及びBCRP の基質ではないことが示されたと説明している。

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布

雄性アルビノラット及び雄性有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を 100 mg/kg 単回経口投与し、投与 0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、168 及び 336 時間後 (アルビノラットは 2、4、24 及び 168 時間後) における各組織⁸⁾中の放射能濃度が検討された (参考 CTD 4.2.2.3-1)。アルビノラットでは、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む全組織中の放射能濃度は大腸内容物を除き投与 2 又は 4 時間後に最高値を示した。血液中放射能濃度の最大値と比較して特に高値を示したのは、肝臓、副腎皮質、副腎、小腸、副腎髄質及び脂肪 (褐色/白色) であったが、いずれも経時的に減少し、投与 168 時間後における組織中放射能濃度は、わずかに放射能濃度が検出された胆汁、腎臓 (皮質、外髄質)、肝臓、副腎、副腎皮質、副腎髄質、大腸内容物及び胃粘膜を除き、定量下限値未満であった。有色ラットにおける放射能の組織分布は、胆汁、肝臓並びに小腸及び胃内容物では投与後 0.5 時間に、盲腸及び大腸内容物では投与後 8 時間に、それ以外の組織では投与 2 又は 4 時間後に最高値を示した。有色ラットの大部分の組織において、放射能濃度は投与 168 時間後までに定量下限値未満となった。メラニンへの結合を示す所見は認められなかった。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット及びサルの血漿を用いて、本薬の [³H] 標識体 (0.05～5 μg/mL) の血漿タンパク結合が検討さ

8) 血液、骨髄、リンパ節、脾臓、胸腺、胆汁、腎臓 (皮質)、腎臓 (内髄質)、腎臓 (外髄質)、肝臓、膀胱、小脳、大脳、延髄、脊髄、副腎、副腎皮質、副腎髄質、下垂体、甲状腺、ハーゲリアン腺、乳腺領域、膵臓、唾液腺、脂肪組織 (褐色/白色)、皮膚 (非色素性/色素性)、精巣上体、前立腺、精囊、精巣、骨、心臓、骨格筋、肺、盲腸、盲腸内容物、食道、大腸、大腸内容物、口腔粘膜、小腸、小腸内容物、胃粘膜、胃内容物、水晶体及びぶどう膜における放射能濃度が検討された。

れ、血漿タンパク結合率の平均値はそれぞれ 95.5～97.8%及び 97.2～97.5%であった（CTD 4.2.2.3-2）。

4.2.3 *in vitro* における血球移行性

ラット及びサルの血液を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体 (0.05～5 $\mu\text{g/mL}$) の血球移行性が検討され、本薬の血液／血漿中濃度比は、それぞれ 0.698～0.802 及び 0.725～0.736 であった（CTD 4.2.2.3-4）。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 100 mg/kg を妊娠 19 日目に単回経口投与したときの、投与 0.25、1、8、24 及び 48 時間後の母体及び胎児の各組織⁹⁾中の放射能濃度が検討された（参考 CTD 4.2.2.3-5）。放射能濃度が測定された組織（胎児の血液及び羊水を除く）において、投与 8 時間後に最高値を示した後、経時的に減少した。胎児の組織で放射能濃度が検出されたことから、本薬は胎盤を通過し胎児に移行することが示された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝

ラット及びサルの肝細胞に本薬の [^{14}C] 標識体 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加してインキュベートしたとき、いずれの動物種においても、本薬は時間依存的に消失した（CTD 4.2.2.4-3）。

マウス、ラット及びサルの肝細胞に本薬の [^{14}C] 標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、インキュベートしたときに生成する代謝物を特定した（CTD 4.2.2.4-4）。その結果、マウス、ラット及びサルの肝細胞における主な代謝物として、本薬が酸化的脱フッ素化に続くグルタチオン抱合を受けた代謝物（M1 及び M7）が検出された。

4.3.2 *in vivo* 代謝

雄性マウスに本薬の [^{14}C] 標識体 15 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中並びに胆管カニュレーションを施した雄性マウスに本薬の [^{14}C] 標識体 15 又は 600 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁中の未変化体及び代謝物の割合が検討された（CTD 4.2.2.4-5 及び 4.2.2.4-6）。血漿中の未変化体及び同定又は構造推定された 2 種類の代謝物について、未変化体の割合が最も高かった（血漿中総放射能の 95.6%）。投与 24 時間後までの尿中には未変化体は認められず、4 種類の代謝物が認められた（投与放射能の 0.0～0.2%）。投与 24 時間後までの糞中には未変化体（投与放射能の 2.4%）及び 13 種類の代謝物が認められた（投与放射能の 1.7～12.9%）。本薬の [^{14}C] 標識体 15 及び 600 mg/kg を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの胆汁中には未変化体は認められず、それぞれ 10 種類の代謝物（投与放射能の 2.9～18.6%）及び 11 種類の代謝物（投与放射能の 1.2～10.8%）が認められた。

雄性ラット及び胆管カニュレーションを施した雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体を 100 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中、尿中、糞中及び胆汁中における未変化体及び代謝物の割合が検討された（CTD 4.2.2.4-7）。血漿中の未変化体及び同定又は構造推定された 2 種類の代謝物について、未変化体の割合が最も高かった（血漿中総放射能の 92.5%）。投与 24 時間後までの尿中には未変化体は認められず、1 種類の代謝物が認められた（投与放射能の 0.1%）。投与 24 時間後までの糞中には未変化体（投与放射能の 13.1%）及び 14 種類の代謝物が認められた（投与放射能の 0.6～8.7%）。投与 48 時間後までの胆汁中

9) 母体の血液、母体の血漿、乳汁、胎児の血液、羊膜、羊水及び胎盤における放射能濃度が検討された。

には未変化体は認められず、それぞれ7種類の代謝物（投与放射能の7.5～30.9%）が認められた。

雄性サルに本薬の ^{14}C 標識体を100 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物の割合が検討された（CTD 4.2.2.4-8）。血漿中の未変化体及び同定又は構造推定された2種類の代謝物について、未変化体の割合が最も高かった（血漿中総放射能の75.5%）。投与120時間後までの尿中には未変化体は認められず、4種類の代謝物が認められた（投与放射能の0.3～1.8%）。投与120時間後までの糞中には未変化体（投与放射能の35.4%）及び8種類の代謝物が認められた（投与放射能の1.6～8.0%）。

4.4 排泄

4.4.1 マウス、ラット及びサルにおける尿中及び糞中排泄

雄性マウスに本薬の ^{14}C 標識体15 mg/kg を単回経口投与したときの、投与24時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ1.0%及び95.9%であった（CTD 4.2.2.2-4）。

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体100 mg/kg を単回経口投与したときの、投与72時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ0.5%及び98.7%であった（CTD 4.2.2.2-5）。

雄性サルに本薬の ^{14}C 標識体100 mg/kg を単回経口投与したときの、投与168時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ7.7%及び89.4%であった（CTD 4.2.2.2-6）。

4.4.2 マウス及びラットにおける胆汁中排泄

胆管カニュレーションを施した雄性マウスに本薬の ^{14}C 標識体15又は600 mg/kg を単回経口投与したときの、投与24時間後までの胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄率が検討された。胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄率は、15 mg/kg 経口投与時でそれぞれ69.8%、3.5%及び21.6%、600 mg/kg 経口投与時でそれぞれ32.3%、1.5%及び54.5%であった（CTD 4.2.2.5-1）。

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体100 mg/kg を単回経口投与したときの、投与72時間後までの胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ95.3%、1.1%及び6.4%であった（CTD 4.2.2.2-5）。

4.4.3 乳汁中排泄

分娩後2～4日目の雌性ラットに本薬の ^{14}C 標識体100 mg/kg を単回経口投与したときの投与0.25、1、8、24及び48時間後の乳汁中排泄が検討された。乳汁中放射能濃度は投与8時間後で最高値を示し、その後、経時的に低下した。本薬は乳汁中に移行することが示された（参考 CTD 4.2.2.3-5）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（幼若ラットを用いた毒性試験、依存性試験、光毒性評価及び不純物の毒性評価）の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験における溶媒は 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びサルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 10）。

表 10 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	100、300、1000	なし	1000 超	参考 4.2.3.1-1
雄性サル (カニクイザル)	経口	100、300、1000 (5～6 日間隔で用量漸増)	≧300：嘔吐	1000 超	参考 4.2.3.1-2

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 11）。

ラット 26 週間反復投与毒性試験及びサル 39 週間反復投与毒性試験の無毒性量（それぞれ 100 及び 300 mg/kg/日）における本薬の血漿中曝露量（AUC_{0-24h}、表 8 及び表 9）は、本剤臨床最大用量（4 mg/日）を反復経口投与時の本薬の血漿中曝露量（AUC_{0-24h,ss} : 369.6 ng・h/mL）¹⁰⁾と比較して、雄ラットで 311 倍、雌ラットで 455 倍、雄サルで 571 倍及び雌サルで 457 倍であった。

10) NT1 患者を対象とした第Ⅲ相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）において、本剤 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与したときの PPK モデルに基づく推定値。ヒト、ラット及びサルにおける血漿中非結合型分率は同程度であることから（それぞれ 0.037、0.045 及び 0.028）、本薬の血漿中総曝露量を用いて検討された。

表 11 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	4 週 (1 回/日)	0、20、100、 0、1000	1000：切歯エナメル芽細胞の変性	1000	4.2.3.2-2
雌雄ラット (SD)	13 週 (1 回/日) ＋ 休薬 4 週	0、20、100、 0、1500	死亡：1500（1/30 例）、自発運動量の低下、呼吸緩徐、低体温、消瘦、リンパ系器官の小型化、腺胃の暗赤色斑、腎臓集合管の単細胞壊死、造血・リンパ系組織の造血細胞・リンパ球の細胞充実性の低下、腺胃のびらん、顎下腺の腺房萎縮、卵巣の閉鎖卵胞の増加、子宮・膈の萎縮、副腎の空胞化減少、皮下組織の脂肪細胞萎縮等 1500：切歯の白色化・欠損・エナメル芽細胞の変性 回復性：あり（切歯の白色化を除く）	100	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	26 週 (1 回/日) ＋ 休薬 13 週	0、10、100、 750	750：切歯の白色化・欠損・エナメル芽細胞の変性 回復性：あり	100	4.2.3.2-4
雌雄サル (カニクイザル)	4 週 (1 回/日)	0、30、100、 300	なし	300	4.2.3.2-6
雌雄サル (カニクイザル)	13 週 (1 回/日)	0、30、100、 300	300：嘔吐 ^{a)}	300	4.2.3.2-7
雌雄サル (カニクイザル)	39 週 (1 回/日)	0、30、100、 300	300：嘔吐 ^{a)}	300	4.2.3.2-8

a) 頻度が低く一般状態や血漿中電解質バランスの異常を伴わなかったことから毒性ではないと判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いる小核試験、*in vivo* 試験としてラット骨髓小核試験が実施された（表 12）。*in vitro* 小核試験で小核誘発の可能性が示唆されたが、*in vivo* 試験において本薬最大 2000 mg/kg において小核誘発性は認められなかった。ラットに本薬 1500 mg/kg¹¹⁾を単回経口投与したときの本薬の血漿中曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-24h} ）は、それぞれ 26200 ng/mL 及び 565000 ng・h/mL であり、本剤臨床最大用量（4 mg/日）を反復経口投与したときの本薬の血漿中曝露量（ $C_{max,ss}$ ：26.4 ng/mL 及び $AUC_{0-24h,ss}$ ：369.6 ng・h/mL）¹⁰⁾と比較して、それぞれ 992 倍及び 1529 倍であった。臨床曝露量を十分に上回る血漿中曝露量が確認された用量まで小核誘発性は認められなかったことから、本薬の臨床使用における小核誘発のリスクは低いと考えると申請者は説明している。

表 12 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処理)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537、大腸菌 WP2 ^{uvrA}	ラット S9＋/－ 0 ^{a)} 、93.8、188、375、750、1500 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	哺乳類細胞を用いる小核試験	ヒトリンパ芽球由来 TK6 細胞	ラット S9＋/－ (4 時間) 0 ^{a)} 、60、80、100、120、140、160 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
			ラット S9－ (24 時間) 0 ^{a)} 、20、40、60、80、100 µg/mL	60：小核誘発頻度の増加	
<i>in vivo</i>	ラットコメット／小核試験	雄ラット(SD) 肝臓、骨髓	0、250、500、1000、2000 mg/kg/日 (1 日 1 回、3 日間反復経口投与)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) DMSO

11) ラット 13 週反復経口投与毒性試験における本薬 1500 mg/kg の初回投与時の曝露量。ラットにおいて、1000 mg/kg を含む範囲では血漿中濃度が飽和すると示唆されている（4.1.2.1 参照）。

5.4 がん原性試験

Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験が実施された（表 13）。Tg マウスに対する非発がん量（雄 600 mg/kg、雌 300 mg/kg）における本薬の血漿中曝露量（AUC_{0-24h}）は、雄で 148000 ng・h/mL、雌で 64100 ng・h/mL であり、本剤臨床最大用量（4 mg/日）を反復経口投与したときの定常状態における本薬の血漿中曝露量（AUC_{0-24h,ss}：369.6 ng・h/mL）¹⁰⁾と比較して、それぞれ 400 倍及び 173 倍であった。

表 13 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量(mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD	
				雄／雌	0/0	6/3	20/30	60/-			600/300
				匹	各性 25/群						
雌雄マウス (CB6F1-Tg rasH2)	経口	26 週間 (1 回/日)	腫瘍性病変：なし 非腫瘍性病変：黄体数の減少・欠如、子宮萎縮・嚢胞性腺過形成減少、膣萎縮、門脈周囲の肝細胞単細胞壊死・卵円形細胞過形成、肝細胞の核の巨大化					雄：600 雌：300	4.2.3.4.2-3		

ラットを用いた 2 年間がん原性試験が実施された（表 14）。ラットに対する非発がん量（100 mg/kg/日）での本薬の血漿中曝露量（AUC_{0-24h}）は 151000 ng・h/mL であり、本剤臨床最大用量（4 mg/日）を反復経口投与したときの本薬の血漿中曝露量（AUC_{0-24h,ss}：369.6 ng・h/mL）¹⁰⁾と比較して、409 倍であった。

表 14 ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量(mg/kg)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				0	1	20	100		
				匹	60	60	60	60	
ラット (SD)	経口	2 年間 (1 回/日)	腫瘍性病変：なし 非腫瘍性病変：なし					100	4.2.3.4.1-1

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 15）。ラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験の無毒性量（750 及び 100 mg/kg）における本薬の血漿中曝露量（AUC_{0-24h}）は、ラットで 431000 ng・h/mL、ウサギで 56600 ng・h/mL であり、本剤臨床最大用量（4 mg/日）を反復経口投与したときの本薬の血漿中曝露量（AUC_{0-24h,ss}：369.6 ng・h/mL）¹⁰⁾と比較して、それぞれ 1166 倍及び 153 倍であった。

表 15 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生	雌雄ラット (SD)	経口	雄：交配前 9 週間～ 剖検前日の 91 日間 (1 回/日) 雌：交配前 2 週間～ 妊娠 6 日の 22～35 日間 (1 回/日)	0、10、100、 750	親動物（一般毒性） 750：体重・摂餌量減少、切歯の欠損・白色化 雄親動物（生殖能）：なし 雌親動物（生殖能） 750：黄体数・着床数・生存胚数減少	親動物（一般毒性）： 100 雄親動物（生殖能）： 750 雌親動物（生殖能）： 100	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日（1 回/日） 帝王切開：妊娠 20 日	0、100、100、 750	母動物 750：体重・摂餌量・糞量減少 胚・胎児発生 750：胎児体重・骨化中足骨減少、転位臍動脈発現頻度増加	母動物（一般毒性）： 100 胚・胎児発生：750 ^{a)}	4.2.3.5.2-2
胚・胎児発生	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～20 日（1 回/日） 帝王切開：妊娠 28 日	0、4、20、100	母動物 100：体重減少 胚・胎児発生 100：副肺葉欠損、仙椎前椎骨数 27 の頻度上昇	母動物（一般毒性）： 20 胚・胎児発生：100 ^{b)}	4.2.3.5.2-5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	雌ラット (SD)	経口	母動物：妊娠 6 日～ 分娩後 20 日 (1 回/日)	0、1、3、10	母動物（一般毒性）：なし 出生前及び出生後の発生：なし	母動物（一般毒性）： 10 F1 出生児の発生：10	4.2.3.5.3-1

- a) 胎児体重及び骨化中足骨の減少は、母動物の低体重に起因する二次的な変化であることから、転位臍動脈の発現頻度増加は、背景値の範囲内で、本系統ラットに自然発生的に観察され得るもの（Congenit Anom (Kyoto) 2019; 59: 125-31）であり、臍動脈は出生後に閉鎖し出生後の生存には影響しないことから、それぞれ毒性ではないと判断されている。
- b) 100 mg/kg/日で認められた変化は、ウサギにおいて一般的に認められる変異であり、内臓及び骨格検査においてこれらの変異に起因すると考えられる他の異常が認められなかったことから、毒性ではないと判断されている。

5.6 その他の試験

5.6.1 幼若ラットを用いた毒性試験

幼若ラットを用いた毒性試験が実施された（表 16）。無毒性量（50 mg/kg/日）における本薬の血漿中曝露量（AUC_{0-24h}）は 76400 ng・h/mL であり、本剤臨床最大用量（4 mg/日）を反復経口投与したときの本薬の血漿中曝露量（AUC_{0-24h,ss}：369.6 ng・h/mL）¹⁰⁾と比較して、207 倍であった。

表 16 幼若動物を用いた毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見 ^{a)}	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
幼若ラット (SD)	経口	6 週、出生後 28～69 日（1 回/日） ＋ 休薬 4 週	0、2、10、50	なし	50	4.2.3.5.4-3

- a) 一般的な評価項目に加え、外部生殖器の形態分化、記憶及び学習検査、聴覚驚愕反応、性周期、骨長及び骨密度測定が実施された。

5.6.2 依存性試験

ラットを用いた薬物弁別試験、自己投与試験及び退薬症候試験が実施された（表 17）。自己投与試験成績から本薬は弱い強化効果を持つと判断された。身体依存を示唆する結果は認められなかった。

表 17 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
薬物弁別試験	雄ラット (Lister Hooded)	アンフェタミンと媒体（生理食塩液）の弁別を獲得したラットに本薬 0、0.6、1.3、2.5 又は 5 mg/kg を経口投与し、般化を評価	般化は認められなかった。	4.2.1.3-2
	雄ラット (Lister Hooded)	本薬 3 又は 5 mg/kg と媒体を経口投与し、弁別能を評価	薬物弁別能は確立されなかった。	4.2.1.3-3
自己投与試験	雄ラット (Lister Hooded)	コカインを静脈内に自己投与するように訓練されたラットに本薬 0 ^{a)} 、0.01、0.03、0.1 若しくは 0.3 mg/kg 又はコカインを静脈内に自己投与させ、強化効果を評価	0.03 mg/kg 群のみで自己投与の有意な増加が認められたが、コカインと比較し有意に低かった。	4.2.1.3-4
身体依存試験	雌ラット (SD)	本薬 0、2、10 若しくは 50 mg/kg (2 回/日) 又はリン酸コデインを 28 日間 (1 回/日) 反復経口投与後、7 日間投与を中止し、退薬症候 ^{b)} を評価	本薬の投与中止後に退薬症候は認められなかった。	4.2.1.3-5

a) 0.1%ポリソルベート 80 含有 10%スルホブチルエーテル化 β -シクロデキストリンナトリウム溶液／生理食塩液

b) 体重、体重変化、摂餌量、飲水量、体温、一般状態、誘発反応、アリーナでの定量的評価及び場所嗜好性、立ち上がり並びに自発運動を指標に評価を行った。

5.6.3 光毒性評価

本薬はメタノール及びメタノール・リン酸緩衝液混合液に溶解したとき、いずれにおいても光吸収スペクトルは 290 nm で吸収極大を持ち、当該波長におけるモル吸光度係数はそれぞれ 664 及び 605 L mol⁻¹ cm⁻¹ であり、1000 L mol⁻¹ cm⁻¹ を下回ることから光毒性の懸念は低いと判断された。

5.6.4 不純物の毒性評価

不純物である U-1 及び U-4 は、安全性確認が必要な閾値を超えた規格値が設定されており、一般毒性及び遺伝毒性について以下のように評価された。

U-1 はラット及びサル の 13 週間反復投与毒性試験の被験物質に 0.14% 含有され、本薬の無毒性量はそれぞれ 100 及び 300 mg/kg であった。本薬の無毒性量のヒト等価用量に含有される不純物量（ラット 1.36 mg/日、サル 8.17 mg/日）と臨床最大用量である 4 mg/日を経口投与時の製剤中の規格上限値から算出される不純物量（8 µg/日）を比較すると 170 倍以上であることから、U-1 は規格上限において安全性上の懸念はないと判断された。U-4 はラット及びサル の 4 週間反復投与毒性試験の被験物質に 0.06% 含有され、本薬の無毒性量はそれぞれ 1000 及び 300 mg/kg であった。本薬の無毒性量のヒト等価用量に含有される不純物量（ラット 5.84 mg/日、サル 3.50 mg/日）と臨床最大用量である 4 mg/日を経口投与時の製剤中の規格上限値から算出される不純物量（20 µg/日）を比較すると 175 倍以上であることから、U-4 は規格上限において安全性上の懸念はないと判断された。

U-1 及び U-4 の 1 日曝露量はいずれも 1 mg を下回る。それぞれの不純物についてルールベース及び統計ベースの 2 種の QSAR を実施し変異原性が評価され、アラートは認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 歯のフッ素症のリスクについて

機構は、ラットにおいて切歯の白色化及び欠損、エナメル芽細胞の変性といった歯のフッ素症を示唆する所見が認められた（5.2 参照）ことを踏まえ、フッ素症の発現機序及びヒトでのリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本薬はフッ素原子を含有する化合物であり、体内でフッ化物イオンが遊離する。過剰なフッ化物イオンがエナメル芽細胞に作用することでエナメル質形成を阻害し、エナメル質への鉄の沈着が減少するこ

とでマウスの切歯が白色化することが報告 (J Dent Res 2019; 98: 994-1001) されており、ラットの 4 週間反復投与毒性試験では、投与期間終了時の血漿中フッ化物イオン濃度が 1000 mg/kg/日群で高値を示したことから、切歯の毒性変化はフッ素症に関連するものと判断された。

ヒトでは、歯のフッ素症はエナメル質の石灰化期間である小児期に過量のフッ化物に曝露された際に生じることが知られており (Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009; 14: E103-7)、エナメル質の形成完了後にはエナメル芽細胞は消失するため、エナメル質形成が完了する 8 歳以降に過量のフッ化物を摂取しても歯のフッ素症は発生しない (<https://www.cdc.gov/oral-health/about/about-dental-fluorosis.html> (最終確認日: 2026 年 4 月 16 日))。8 歳以下の小児については、歯のフッ素症が発現しないフッ化物の上限摂取量が 0.1 mg/kg/日であり (Environ Health Perspect 2005; 113: 111-7)、小児の平均体重を 30 kg と仮定すると、フッ化物の上限摂取量は 3 mg/日と推定される。本薬の分子量及び含有されるフッ素原子の数を踏まえ、本薬に含まれるすべてのフッ素原子が体内で遊離すると仮定した場合、本薬 1 mg の投与により、理論上の最大値として約 0.182 mg のフッ化物に曝露される。したがって、臨床最大用量である 4 mg/日で本薬を経口投与した場合のフッ化物摂取量は最大で 0.728 mg/日であり、小児における上限摂取量である 3 mg/日を下回る。また、成人を対象とした本剤の臨床試験では、フッ素症の発現や臨床的に意味のある血漿中フッ素濃度の変化¹²⁾は認められなかった。

以上より、成人及び小児のいずれにおいても、本剤投与時の歯のフッ素症のリスクは小さいと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は LC-MS/MS を用いて測定され、定量下限値は 0.01 又は 0.1 ng/mL であった。

国際共同第Ⅲ相試験では 1 mg 錠と 2 mg 錠が用いられ、いずれも溶出試験を実施し申請製剤との生物学的同等性が確認されている。また、申請製剤における含量違いの製剤間 (0.5 mg 錠、1 mg 錠及び 2 mg 錠) については、溶出試験を実施し生物学的同等性が確認されている。

6.1.1 第Ⅰ相試験 (食事の影響) (CTD 5.3.3.4-2: TAK-861-1010 試験<20 年 月~ 月>)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本剤 2 mg 錠を空腹時又は高脂肪・高カロリー食¹³⁾摂取後に単回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された。

空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.97 [0.86, 1.10] 及び 1.06 [0.96, 1.16] であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)

ヒト血漿に本薬の [³H] 標識体 (0.05~5 µg/mL) を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率が検討され、血漿タンパク結合率の平均値は 96.2~96.4% であった。

12) 健康成人及び NT1 患者を対象とした第Ⅰ相試験 (TAK-861-1001 試験、6.2.2 参照) において、本剤反復経口投与時の血漿中フッ化物濃度が測定された。

13) 総熱量 800~1,000 kcal のうち、脂質を 50%以上含む。

本薬の [^{14}C] 標識体 (0.05~5 $\mu\text{g/mL}$) のヒト血清アルブミン (4%)、ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク (0.18%) 及びヒト肝ミクロソーム (0.2 及び 1 mg protein/mL) に対する結合率を平衡透析法により評価した。その結果、ヒト血清アルブミン、ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク 及びヒト肝ミクロソームに対する本薬の結合率の平均値は、それぞれ 89.2~89.8%、77.3~83.2%、25.4~28.4% 及び 66.8~68.6% であったことから、申請者は、本薬はヒト血清中において、主にヒト血清アルブミン 及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク に結合することが示されたと説明している。

6.2.1.2 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-4)

ヒト血液を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体 (0.05~5 $\mu\text{g/mL}$) の血球移行性が検討され、本薬の血液/血漿中濃度比は 0.743~0.754 であった。

6.2.1.3 代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-1、4.2.2.4-3、4.2.2.4-4)

ヒトの肝細胞に本薬の [^{14}C] 標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加してインキュベートしたとき、本薬は時間依存的に消失した。主な代謝物として、本薬が一酸化代謝及びグルクロン酸抱合された M8 及び一酸化代謝及び硫酸抱合された M10 が検出された。ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

ヒトの肝細胞に本薬の [^{14}C] 標識体 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加して、非特異的 CYP 阻害剤 1-アミノベンゾトリアゾール (ABT) 存在下又は非存在下でインキュベートした結果、ABT 非存在下では本薬は時間依存的に消失したが、ABT 存在下では本薬の代謝は完全に阻害された。また、遺伝子組換えヒト P450 各分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A) と本薬を NADPH 存在下でインキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種について検討された。その結果、本薬は CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A により代謝され、relative activity factor (RAF) を用いて算出した相対的寄与率はそれぞれ 2.6%、0.1% 及び 97.3% であった。申請者は、これらの検討結果等に基づき、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A が関与することが示されたと説明している。

6.2.1.4 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-1、4.2.2.6-2、4.2.2.6-3)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種¹⁴⁾ (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A) に対する本薬 (0.1~30 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対する本薬の IC_{50} 値は、それぞれ 21、18、13、4.6 及び 18 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の CYP 分子種に対する本薬の IC_{50} 値は 30 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

また、ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の CYP3A に対する時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A に対して時間依存的な阻害作用 (K_i : 11.83 $\mu\text{mol/L}$ 、 k_{inact} : 0.05 min^{-1}) を示した。

ヒト凍結肝細胞と本薬 (0.1~30 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートしたときの、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の mRNA 発現量の変動が検討され、各 CYP 分子種の mRNA 発現量の最大誘導倍率 (本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ の誘導倍率) は、それぞれ 2.55 倍、4.47 倍、4.42 倍、2.78 倍 及び 36.3 倍であった。

14) 以下の代謝活性を指標とした。

CYP1A2 : Phenacetin *O*-deethylase、CYP2B6 : Bupropion hydroxylase、CYP2C8 : Paclitaxel 6 α -hydroxylation、CYP2C9 : Diclofenac 4'-hydroxylase、CYP2C19 : *S*-Mephenytoin 4-hydroxylase、CYP2D6 : Bufuralol-hydroxylase、CYP3A : Testosterone 6 β -hydroxylase 及び Midazolam 1'-hydroxylase

6.2.1.5 トランスポーターを介した輸送に関する検討 (CTD 4.2.2.6-4)

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (1 µmol/L) の輸送が検討された結果、本薬は OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではないと考えられた。

6.2.1.6 トランスポーター阻害作用の検討 (CTD 4.2.2.6-4、4.2.2.6-5)

P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた細胞に、本薬 (P-gp 及び BCRP : 0.14~100 µmol/L、BSEP : 0.014~10 µmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3 : 0.3~100 µmol/L、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 : 1~10 µmol/L、MATE1 及び MATE2-K : 0.45~4.5 µmol/L) が標準物質¹⁵⁾の輸送に与える影響が検討された。本薬は BSEP、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 7.23、0.91 及び 37.7 µmol/L であった。

6.2.2 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1: TAK-861-1001 試験<2021 年 4 月~2024 年 3 月>)

① 日本人健康成人

日本人健康成人を対象に、プラセボ又は本剤を空腹時に単回又は反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。本剤の用法・用量は、以下のとおりとされた。

- ・ 本剤 1 mg、3 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg 又は 75 mg を単回経口投与
- ・ 本剤 5 mg、20 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与 (5 mg QD 群、20 mg QD 群、30 mg QD 群)
- ・ 本剤 10 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与 (各投与日の投与間隔は約 6 時間) (10 mg BID 群)
- ・ 本剤 7 mg を 1 日 3 回 14 日間反復経口投与 (各投与日の投与間隔は約 4 時間) (7 mg TID 群)

薬物動態について、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 18 及び表 19 のとおりであった。

表 18 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1	6	7.272±1.420	0.60 [0.60, 1.08]	80.09±19.23	19.92±7.114
3	6	27.37±2.870	1.00 [1.00, 1.00]	269.5±65.17	22.49±9.298
5	6	26.13±8.712	1.50 [1.00, 6.00]	380.0±89.67	18.89±6.637
10	6	78.82±24.85	1.00 [0.50, 3.00]	786.5±265.3	19.37±4.432
25	6	93.95±25.02	2.50 [1.00, 6.00]	2132±892.4	23.61±8.425
50	6	208.0±46.05	1.50 [0.50, 6.00]	3405±839.8	20.73±3.819
75	6	292.2±69.54	2.50 [0.50, 4.00]	4663±614.5	17.15±3.315

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

15) 以下が基質とされた。

P-gp : [³H]digoxin、BCRP : [7-Methoxy-³H]prazosin、BSEP : [³H]taurocholate、OATP1B1 : estradiol-17-β-glucuronide、OATP1B3 : estradiol-17-β-glucuronide、OAT1 : [Adenine-2,8-³H]tenofovir、OAT3 : [³H]E3S、OCT1 : [Methyl-³H]sumatriptan、OCT2 : [Biguanidine-¹⁴C]metformin、MATE1 : [Biguanidine-¹⁴C]metformin、MATE2-K : [Biguanidine-¹⁴C]metformin

表 19 日本人健康成人に本剤を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本剤の用法・用量 (mg)	測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
5 mg QD	1 日目	6	26.22±8.937	1.00 [0.50, 2.00]	209.9±33.82	—
	14 日目	6	32.60±8.597	1.00 [1.00, 2.00]	341.8±56.57 ^{a)}	24.19±7.197
5 mg QD (高齢者)	1 日目	6	28.52±7.816	1.00 [0.50, 1.00]	183.0±35.73	—
	14 日目	6	33.75±9.744	1.00 [0.50, 1.00]	322.0±94.82 ^{a)}	28.57±6.697
20 mg QD	1 日目	6	73.37±21.16	1.50 [1.00, 6.00]	740.9±107.0	—
	14 日目	6	106.0±31.93	1.00 [0.50, 4.00]	1133±278.8 ^{a)}	21.33±7.020
30 mg QD	1 日目	6	125.2±19.14	1.00 [1.00, 4.00]	1222±174.6	—
	14 日目	5	171.2±26.13	1.00 [1.00, 1.00]	1592±277.5 ^{a)}	16.07±1.508
10 mg BID	1 日目	6	43.17±21.02 ^{a)}	0.75 [0.50, 5.83] ^{a)}	720.8±146.1	—
		6	54.45±9.723 ^{b)}	4.00 [3.00, 4.00] ^{b)}		
	14 日目	6	83.57±19.42 ^{a)}	1.00 [1.00, 2.00] ^{a)}	1461±327.7	25.26±6.108
		6	89.05±18.11 ^{b)}	3.00 [2.00, 4.00] ^{b)}		
7 mg TID	1 日目	6	27.18±8.513 ^{a)}	2.50 [0.50, 3.83] ^{a)}	816.8±159.2	—
		6	58.92±8.435 ^{b)}	1.00 [1.00, 1.00] ^{b)}		
		6	63.90±10.98 ^{c)}	2.00 [1.00, 3.00] ^{c)}		
	14 日目	6	66.28±15.15 ^{a)}	2.00 [1.00, 3.83] ^{a)}	1489±332.8	22.30±7.901
		6	96.50±24.22 ^{b)}	1.00 [1.00, 1.00] ^{b)}		
		6	93.72±16.14 ^{c)}	2.00 [1.00, 2.00] ^{c)}		

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値〔範囲〕、—：算出せず

a) 1 回目の投与、b) 2 回目の投与、c) 3 回目の投与

安全性について、有害事象の発現状況は表 20 及び表 21 のとおりであった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤 30 mg QD 群で 1 例（不眠症）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 20 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (14 例)	本剤群						
		1 mg 群 (6 例)	3 mg 群 (6 例)	5 mg 群 (6 例)	10 mg 群 (6 例)	25 mg 群 (6 例)	50 mg 群 (6 例)	75 mg 群 (6 例)
全有害事象	2 (14.3)	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (83.3)
いずれかの群で 2 例以上に認められた事象								
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	4 (66.7)
頻尿	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)
血圧上昇	0	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)

発現例数（発現割合（％））

表 21 日本人健康成人に本剤を反復経口投与したときの有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	非高齢者						高齢者	
	プラセボ群 (10 例)	本剤群					プラセボ群 (2 例)	5 mg QD 群 (6 例)
		5 mg QD 群 (6 例)	20 mg QD 群 (6 例)	30 mg QD 群 (6 例)	10 mg BID 群 (6 例)	7 mg TID 群 (6 例)		
全有害事象	2 (20.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100)	0	5 (83.3)
いずれかの群で 2 例以上に認められた事象								
不眠症	0	0	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	6 (100)	0	0
頻尿	0	0	0	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	0	3 (50.0)
尿意切迫	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (66.7)

発現例数（発現割合（％））

② 外国人健康成人

外国人健康成人を対象に、プラセボ又は本剤を空腹時に単回又は反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。用法・用量は、プラセボ、本剤 5 mg 又は 30 mg を単回経口投与し、5 日間のウォッシュアウト後、1 日 1 回 14 日間反復経口投与することとされた。

薬物動態について、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 22 及び表 23 のとおりであった。

表 22 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本剤投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
5	5	14.70±2.419	3.02 [2.05, 4.02]	217.8±85.27 ^{a)}	20.20±5.635 ^{a)}
30	7	85.66±16.96	4.03 [0.53, 4.05]	2101±928.9	27.61±10.23

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 4 例

表 23 外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

本剤の用法・用量 (mg)	測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
5 mg QD	1 日目	4	15.45±1.258	2.09 [1.03, 2.30]	137.2±21.92	—
	14 日目	4	18.75±4.204	2.09 [2.05, 2.15]	202.6±57.12	25.28±11.13
30 mg QD	1 日目	7	99.74±9.003	2.25 [2.03, 6.25]	1136±134.1 ^{a)}	—
	14 日目	6	142.3±37.81	2.06 [1.02, 3.02]	1800±760.6	28.08±8.026

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]、—：算出せず

a) 6 例

安全性について、有害事象の発現状況は表 24 のとおりであった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤 5 mg 群で 1 例（SARS-CoV-2 検査陽性）及び本剤 30 mg 投与群で 1 例（拡張期血圧上昇）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 24 外国人健康成人に本剤を単回及び反復経口投与したときの有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (4 例)	本剤 5 mg 群 (6 例)	本剤 30 mg 群 (7 例)
全有害事象	2 (50.0)	3 (50.0)	6 (85.7)
いずれかの群で 2 例以上に認められた事象			
浮動性めまい	1 (25.0)	0	3 (42.9)
多幸気分	0	0	2 (28.6)
多汗症	0	0	2 (28.6)
不眠症	0	0	2 (28.6)

発現例数（発現割合（%））

③ 日本人又は外国人 NT1 患者

日本人又は外国人 NT1 患者を対象に、プラセボ又は本剤を空腹時に反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。本剤の用法・用量は、以下のとおりとされた。

- ・ 本剤 0.5 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与（0.5 mg QD 群、4 mg QD 群）
- ・ 本剤 4 mg を 1 日 2 回 28 日間反復経口投与（各投与日の投与間隔は約 3 時間）（4 mg BID 群）

薬物動態について、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 日本人及び外国人 NTI 患者に本剤を 28 日間反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

	測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)
本剤 0.5 mg QD 群	1 日目	5	2.712±0.6729	1.17 [1.00, 3.00]	23.85±6.106
	14 日目	5	4.508±0.8447	1.03 [1.00, 1.43]	35.08±10.14
	28 日目	5	4.458±0.9928	1.02 [1.00, 1.52]	50.77±17.61
本剤 4 mg QD 群	1 日目	3	16.00±2.456	1.10 [1.00, 3.00]	140, 155 ^{a)}
	14 日目	2	21.9, 25.1 ^{a)}	1.02, 1.13 ^{a)}	185, 193 ^{a)}
	28 日目	2	17.1, 20.7 ^{a)}	1.00, 2.87 ^{a)}	228, 286 ^{a)}
本剤 4 mg BID 群	1 日目	5	12.24±7.545 ^{b)}	1.07 [1.00, 3.00] ^{b)}	216.7±114.4
		5	17.07±9.119 ^{c)}	1.92 [0.00, 3.92] ^{c)}	—
	14 日目	3	31.17±14.69 ^{b)}	1.08 [1.00, 3.00] ^{b)}	382.2±83.74 ^{d)}
		4	36.33±7.447 ^{c)}	2.96 [1.62, 6.00] ^{c)}	—
	28 日目	3	29.33±16.84 ^{b)}	3.00 [0.97, 3.00] ^{b)}	563.8±220.7
		3	39.20±12.80 ^{c)}	3.92 [2.02, 4.00] ^{c)}	—

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]、—：算出せず

a) 2 例の個別値、b) 1 回目の投与、c) 2 回目の投与、d) 4 例

安全性について、有害事象の発現状況は表 26 のとおりであった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤 4 mg QD 群で 1 例（不眠症）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 26 日本人又は外国人 NTI 患者に本剤を 28 日間反復経口投与したときの有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (5 例)	本剤 0.5 mg QD 群 (5 例)	本剤 4 mg QD 群 (3 例)	本剤 4 mg BID 群 (5 例)
全有害事象	3 (60.0)	5 (100)	3 (100)	4 (80.0)
いずれかの群で 2 例以上に認められた事象				
不眠症	0	2 (40.0)	1 (33.3)	3 (60.0)
頻尿	0	3 (60.0)	3 (100)	1 (20.0)

発現例数（発現割合（%））

6.2.3 マスバランス試験（CTD 5.3.1.1-1: TAK-861-1003 試験<20 年 月～ 月>）

外国人健康成人（目標症例数 6 例）を対象に、本薬の [¹⁴C] 標識体を空腹時に単回経口投与したときのマスバランスを検討する目的で、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の [¹⁴C] 標識体 25 mg を単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 6 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

投与 168 時間後までの血漿中において、主に未変化体及び M4（酸化代謝物）が検出された（血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ 59.9%及び 5.1%）。投与 336 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 11.0%及び 80.5%であった。投与 336 時間後までの尿及び糞中における未変化体の割合（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 0.1%及び 0.5%であった。尿中の主な代謝物として M8（M4 及び M12（酸化代謝物）のグルクロン酸抱合体）、M9（M4 及び M12 のグルクロン酸抱合体）及び M29（M4 及び M12 の硫酸抱合体）が検出され（投与放射能に対する割合はそれぞれ 2.7%、2.0%及び 1.2%）、糞中の主な代謝物として M4、M16（カルボン酸誘導体）、M12、M19（酸化的脱フッ素誘導体）及び M17（カルボン酸誘導体）が検出された（投与放射能に対する割合はそれぞれ 27.3%、6.5%、5.0%、4.5%及び 4.2%）。

6.2.4 肝機能の影響（CTD 5.3.3.3-1: TAK-861-1004 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人の肝機能正常被験者及び軽度又は中等度（Child-Pugh 分類 A 又は B）の肝機能障害を有する被験者（目標症例数最大 40 例：肝機能正常被験者最大 20 例、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者各 10 例）を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施

された。

用法・用量は、本剤 2 mg を 3 時間以上の間隔を空けて 2 回経口投与¹⁶⁾することとされた。本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 33 例（肝機能正常被験者 13 例、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者各 10 例）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、肝機能正常被験者に対する①軽度及び②中等度肝機能障害を有する被験者における本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.16 [1.01, 1.33] 及び 1.38 [1.04, 1.83] 並びに②0.83 [0.65, 1.04] 及び 1.15 [0.91, 1.45] であった。なお、血漿タンパク非結合型分率は、肝機能正常被験者、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者のいずれにおいても約 2% であり、肝機能正常被験者に対する①軽度及び②中等度肝機能障害を有する被験者における非結合型本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.23 [1.07, 1.42] 及び 1.47 [1.11, 1.93] 並びに②0.89 [0.69, 1.14] 及び 1.24 [0.94, 1.63] であった。

安全性について、有害事象は肝機能正常被験者で 1 例（頻尿）、軽度肝機能障害を有する被験者で 5 例（頻尿 2 例、尿意切迫、背部痛、失声症各 1 例）及び中等度肝機能障害を有する被験者で 3 例（頻尿、頻尿・尿意切迫、背部損傷各 1 例）に認められ、頻尿及び尿意切迫はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.5 腎機能の影響（CTD 5.3.3.3-2: TAK-861-1005 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人の腎機能正常被験者（eGFR 90 mL/min 以上）及び重度（eGFR 30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する被験者（目標症例数 20 例：各 10 例）を対象に、腎機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 2 mg を 3 時間以上の間隔を空けて 2 回経口投与¹⁶⁾することとされた。本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 20 例（各 10 例）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血漿中薬物動態パラメータの、腎機能正常被験者に対する重度腎機能障害を有する被験者の幾何平均値の比 [90%CI] は、 $C_{\max}$: 0.84 [0.65, 1.07] 及び $AUC_{0-\infty}$: 1.45 [1.08, 1.96] であった。なお、血漿タンパク非結合型分率は、腎機能正常被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者のいずれにおいても約 2% であった。

安全性について、有害事象は腎機能正常被験者で 1 例（下痢）、重度腎機能障害を有する被験者で 3 例（下痢・尿意切迫、悪心、高血圧各 1 例）に認められ、重度腎機能障害を有する被験者で認められた下痢、尿意切迫及び悪心は治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.6 薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.1 : TAK-861-1007 試験<20 年 月～ 年 月>）

in vitro 試験より、本薬は CYP3A により代謝されることが示された（6.2.1.3 参照）。本剤とフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）及びフェニトイン（強い CYP3A 誘導剤）を併用したときの薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験が実施され、併用薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響は表 27 のとおりであった。

16) 1 回目の投与は空腹時投与とし、各投与のそれぞれ約 1 時間後に軽食を摂取することとされた。

表 27 併用薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響（本薬の被相互作用薬としての検討）

本剤の用法・用量 (経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (経口投与)	例数 ^{a)}	幾何平均値の比 [90%CI] ^{a)}	
				C _{max}	AUC _{0-∞}
第1及び9日目に10 mgを1日1回	フルコナゾール	第6日目に400 mgを1日1回 第7～13日目に200 mgを1日1回	12/12	1.50 [1.31, 1.72]	2.87 [2.55, 3.22]
第1及び9日目に1 mgを1日1回	イトラコナゾール	第6～22日目に200 mgを1日1回	3/3	1.67 [1.04, 2.68]	7.43 [5.62, 9.83]
第1及び19日目に10 mgを1日1回	フェニトイン	第6～23日目に100 mgを1日3回	11/12	0.44 [0.37, 0.52]	0.19 [0.15, 0.23]

a) 併用時／非併用時

6.2.7 QT/QTc 間隔に対する薬物濃度 - 反応解析 (CTD 5.3.4.1-2)

日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (TAK-861-1001 試験 (6.2.2 参照)) のデータに基づき、線形混合効果モデルを用いて薬物濃度－反応解析が実施された。その結果、検討された用法・用量範囲で、血漿中本薬濃度と QTcS (Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63: e00922-19) のベースラインからの変化量 (Δ QTcS) との間に明らかな相関は認められなかった。臨床最大用量である本剤 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与したときの本薬の C_{max,ss} における Δ QTcS の平均値は 5 msec 以下と推定された。また、臨床では想定されない最大曝露量 (中程度の CYP3A 阻害剤併用下で本剤 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与¹⁷⁾) での、本薬の C_{max,ss} における Δ QTcS の 90%CI の上限は 5 msec 以下と推定された。なお、本薬の血漿中濃度が 400 ng/mL (本剤 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与したときの C_{max,ss} の約 16 倍) までの範囲において、 Δ QTcS が 10 msec を超えることはない と推定された。

6.2.8 薬物乱用可能性評価試験 (CTD 5.3.5.4-1: TAK-861-1009 試験<20 年 月～ 月>)

外国人乱用経験者¹⁸⁾ (薬力学評価例数 43 例) を対象に、プラセボ、本剤 6、18、30 mg 及び陽性対照の phentermine 75 mg を単回経口投与し、クロスオーバー法にて乱用可能性を検討した結果、Drug Liking VAS スコア¹⁹⁾ の最大効果 (E_{max}) の最小二乗平均値は、それぞれ 52.2、66.9、72.8、78.0 及び 76.5 であった。Drug Liking VAS スコアの E_{max} における各群の群間差は表 28 のとおりであった。本剤各群はいずれもプラセボ群と比較して Drug Liking VAS スコアの E_{max} は高かったものの、本剤 6 mg 群では phentermine 75 mg 群と比較して低く、本剤 18 mg 群及び本剤 30 mg 群では phentermine 75 mg 群と同程度であった。なお、検討された本剤 6 mg 群は、臨床最大用量である本剤 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態と概ね同程度の曝露量である。

17) 本剤の添付文書において、中程度の CYP3A 阻害剤を併用する場合は本剤 0.5 mg を 1 日 2 回経口投与とするよう注意喚起する予定 (6.R.3 参照)。

18) 以下の①及び②に該当する者とされた。

① 過去 5 年以内に 10 回以上、治療以外の目的 (娯楽目的) で中枢刺激薬 (コカイン、アンフェタミン、メタンフェタミン、アンフェタミン/デキストロアンフェタミン、メチルフェニデート、フェンテルミン等) を使用。

② スクリーニングまでの 12 週間以内に中枢刺激薬を治療以外の目的で使用。

19) 薬剤に対する嗜好性を VAS (0 (最も嗜好しない) ～100 (最も嗜好する)、嗜好の程度が中間 (好きでも嫌いでもない場合) を 50 とする) で評価した。

表 28 Drug Liking VAS スコアの E_{max} における各群の群間差

	例数	最小二乗平均値の差 [95%CI] ^{a)}
phentermine 75 mg 群 vs プラセボ群	43	24.3 [20.16, 28.45]
phentermine 75 mg 群 vs 本剤 6 mg 群	43	9.6 [4.02, 15.24]
phentermine 75 mg 群 vs 本剤 18 mg 群	43	3.6 [-2.12, 9.40]
phentermine 75 mg 群 vs 本剤 30 mg 群	43	-1.5 [-6.79, 3.77]
本剤 6 mg 群 vs プラセボ群	43	14.7 [9.79, 19.56]
本剤 18 mg 群 vs プラセボ群	43	20.7 [15.59, 25.75]
本剤 30 mg 群 vs プラセボ群	43	25.8 [21.22, 30.41]

a) 投与薬剤、時点、群、first-order carryover 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により算出。自由度は Kenward-Roger 法により調整された。

6.2.9 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-2)

TAK-861-1001 試験、TAK-861-1004 試験、TAK-861-1005 試験、TAK-861-1007 試験、2001 試験、2002 試験、3001 試験及び 3002 試験で得られた本薬の薬物動態データ (494 例、8,535 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM version 7.5.1)。なお、本薬の薬物動態は、ラグタイムのある 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、共変量として、年齢、体重、性別、人種/民族、肝機能 (ALP、AST、ALT、ビリルビン及び GGT)、肝機能障害、 CL_{cr} 、 $eGFR$ 、腎機能障害、1 日あたりの投与量及び製剤 (T1 錠、T2 錠又は T3 錠) が検討された。その結果、① CL/F 、② V_c/F 、③ Q_1/F 、④ V_{p1}/F 、⑤相対的バイオアベイラビリティ及び⑥ k_a に対する共変量として、それぞれ①肝機能障害及び腎機能障害、②体重、性別及び人種、③④体重及び性別、⑤製剤及び⑥1 日あたりの投与量が選択された。

最終モデルを用いたシミュレーションの結果、肝機能障害 (軽度又は中等度) 及び腎機能障害 (中等度又は重度) 並びに製剤 (T1 錠) の影響を除き、本薬の曝露量パラメータ ($C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$) に対する共変量の影響について、各曝露量パラメータの参照被験者との比較 (体重についてはデータセットの最大値及び最小値を有する被験者の中央値を有する被験者との比較) における幾何平均値の比及びその 90%CI はいずれも 0.8~1.25 の範囲内であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討した臨床試験 (TAK-861-1004 試験) において、本剤 2 mg を 3 時間以上の間隔を空けて 2 回経口投与したときの本薬の $AUC_{0-\infty}$ は、肝機能正常被験者と比較して、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者では最大 38% の増加が認められた (6.2.4 参照)。また、PPK 解析 ²⁰⁾ の結果、本薬の CL/F に対する軽度又は中等度の肝機能障害の影響は同程度であり、肝機能正常被験者と比較して本薬の $C_{avg,ss}$ が 43% 高いと推定された。なお、血漿タンパク非結合型分率は、肝機能正常被験者、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者のいずれにおいても約 2% であった。

これらの結果を踏まえ、肝機能障害に伴う曝露量の増加の程度及び PPK モデルの最終モデルを用いたシミュレーションに基づき、軽度又は中等度の肝機能障害を有する NT1 患者に対して本剤 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与したときの本薬の曝露量を推定した結果、本薬の $C_{avg,ss}$ の中央値 [5 パー

20) PPK 解析のデータセットには、軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) を有する被験者が各 10 例含まれる。

センタイル値,95 パーセンタイル値] は、最大で 20.7 [11.6, 36.9] ng/mL と推定された。これは、第Ⅱ相試験（2001 試験及び 2002 試験）で安全性が確認された本剤 7 mg/日反復経口投与時の曝露量（本薬の $C_{avg,ss}$ の中央値 [最小値, 最大値] の推定値はそれぞれ、2001 試験本剤 2 mg/5 mg 群 : 22.0 [10.8, 43.7] ng/mL、2001 試験本剤 7 mg QD 群 : 23.7 [13.1, 77.5] ng/mL 及び 2002 試験本剤 2 mg/5 mg 群 : 25.2 [12.0, 52.2] ng/mL) の範囲内と考えられた。なお、健康成人及び NT1 患者を対象とした第Ⅰ相試験 (TAK-861-1001 試験) では、本剤 75 mg までの単回経口投与及び本剤 30 mg/日までの反復経口投与において安全性が確認されている (6.2.2 参照)。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害を有する NT1 患者においては本薬の曝露量が増加すると考えられるものの、本剤の臨床試験において安全性が確認されている曝露量の範囲内であり、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は不要と考える。

なお、重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした試験は実施しておらず、重度の肝機能障害を有する患者における本薬の薬物動態及び安全性は不明であること並びに本薬は主に肝代謝により消失することを考慮し、本剤の添付文書（案）において重度の肝機能障害を有する患者は禁忌とする。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

腎機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討した臨床試験（TAK-861-1005 試験）において、本剤 2 mg を 3 時間以上の間隔を空けて 2 回経口投与したときの本薬の $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者では 45% の増加が認められた (6.2.5 参照)。また、PPK 解析²¹⁾の結果、軽度の腎機能障害を有する患者では本薬の薬物動態に及ぼす影響は認められなかったが、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者では、腎機能正常被験者と比較して本薬の $C_{avg,ss}$ が 49% 高いと推定された。なお、血漿タンパク非結合型分率は、腎機能正常被験者又は重度の腎機能障害を有する被験者のいずれにおいても約 2% であった。

これらの結果を踏まえ、腎機能障害に伴う曝露量の増加の程度及び PPK モデルの最終モデルを用いたシミュレーションに基づき、中等度又は重度の腎機能障害を有する NT1 患者に対して本剤 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与したときの本薬の曝露量を推定した結果、本薬の $C_{avg,ss}$ の中央値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値] は、最大で 21.6 [12.1, 38.4] ng/mL と推定された。これは、第Ⅱ相試験（2001 試験及び 2002 試験）で安全性が確認された本剤 7 mg/日反復経口投与時の曝露量（本薬の $C_{avg,ss}$ の中央値 [最小値, 最大値] の推定値はそれぞれ、2001 試験本剤 2 mg/5 mg 群 : 22.0 [10.8, 43.7] ng/mL、2001 試験本剤 7 mg QD 群 : 23.7 [13.1, 77.5] ng/mL 及び 2002 試験本剤 2 mg/5 mg 群 : 25.2 [12.0, 52.2] ng/mL) の範囲内と考えられた。なお、健康成人及び NT1 患者を対象とした第Ⅰ相試験 (TAK-861-1001 試験) では、本剤 75 mg までの単回経口投与及び本剤 30 mg/日までの反復経口投与において安全性が確認されている (6.2.2 参照)。したがって、中等度又は重度の腎機能障害を有する NT1 患者においては本薬の曝露量が増加すると考えられるものの、本剤の臨床試験において安全性が確認されている曝露量の範囲内であり、腎機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は不要と考える。

なお、第Ⅱ相試験（2001 試験及び 2002 試験）、第Ⅲ相試験（3001 試験及び 3002 試験）及び第Ⅱ/Ⅲ

21) PPK 解析のデータセットには、軽度の腎機能障害 (eGFR 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満)、中等度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満) 及び重度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min 未満) を有する被験者がそれぞれ 83 例、4 例及び 10 例含まれる。

相試験（2003 試験）では中等度以上の腎機能障害を有する患者はいなかったものの、軽度の腎機能障害を有する患者における安全性について、腎機能が正常の患者と比較して、尿関連事象も含め有害事象の発現状況に明らかな違いは認められず、また軽度の腎機能障害を有する被験者で特定の有害事象が増加する傾向も認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本剤と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）において、フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）及びフェニトイン（強い CYP3A 誘導剤）との併用投与が本薬の曝露量に影響を及ぼしたことから、PBPK モデルを用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 23 を使用した。構築したモデルの予測性能確認は、第 I 相試験（TAK-861-1001 試験、TAK-861-1004 試験、TAK-861-1005 試験及び TAK-861-1007 試験）のデータを用いて行われ、本剤とフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）又はフェニトイン（強い CYP3A 誘導剤）併用時の曝露量について、予測値と実測値を比較し、構築されたモデルの妥当性が確認された。PBPK モデルを用いたシミュレーションに基づく、本剤 0.5 mg 又は 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与したときの CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与時の本剤単独投与時に対する本薬の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24h,ss}$ の幾何平均値の比は表 29 のとおりであった。

表 29 PBPK モデルを用いたシミュレーションに基づく併用薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響（本薬の被相互作用薬としての検討）

本剤の 用法・用量	併用薬	併用薬の 用法・用量	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{0-24h,ss} (ng・h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] ^{a)}	
					C _{max,ss}	AUC _{0-24h,ss}
CYP3A 阻害剤又は CYP3A 誘導剤の併用なし						
本剤 1 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与			16.4 [15.6, 17.2]	213 [199, 227]		
本剤 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与			33.0 [31.4, 34.7]	430 [403, 460]		
CYP3A 阻害剤併用						
本剤 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与	シメチジン (弱い CYP3A 阻害剤)	400 mg を 1 日 3 回 反復経口投与	37.7 [35.9, 39.7]	521 [487, 558]	1.15 [1.15, 1.16]	1.22 [1.21, 1.22]
本剤 0.5 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与	フルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤)	200 mg を 1 日 1 回 反復経口投与	16.8 [15.9, 17.7]	290 [271, 309]	2.05 [2.02, 2.08]	2.74 [2.69, 2.78]
本剤 0.5 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与	イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)	200 mg を 1 日 1 回 反復経口投与	42.8 [40.0, 45.7]	896 [831, 967]	5.24 [5.05, 5.44]	8.48 [8.15, 8.82]
CYP3A 誘導剤併用						
本剤 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与	モダフィニル (弱い CYP3A 誘導剤)	200 mg を 1 日 1 回 反復経口投与	26.9 [25.5, 28.3]	316 [294, 339]	0.335 [0.320, 0.350]	0.219 [0.206, 0.233]
本剤 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与	エファビレンツ (中程度の CYP3A 誘導剤)	600 mg を 1 日 1 回 反復経口投与	14.8 [14.1, 15.6]	118 [110, 127]	0.450 [0.435, 0.465]	0.275 [0.262, 0.289]
本剤 2 mg を 3 時間間隔で 1 日 2 回反復経口投与	フェニトイン (強い CYP3A 誘導剤)	100 mg を 1 日 3 回 反復経口投与	11.0 [10.3, 11.7]	93.9 [86.5, 102]	0.815 [0.803, 0.827]	0.734 [0.719, 0.749]

幾何平均値 [90%CI]

a) 併用時／非併用時

強い CYP3A 阻害剤との併用について、薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）において、強い CYP3A 阻害剤併用時の非併用時に対する本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（併用時／非併用時）はそれぞれ 1.67 及び 7.43 であったことから、強い CYP3A 阻害剤と本剤の併用は禁忌とすることが適切と考

える。

中程度の CYP3A 阻害剤との併用について、第Ⅱ相試験（2001 試験及び 2002 試験）、第Ⅲ相試験（3001 試験及び 3002 試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（2003 試験）では中程度の CYP3A 阻害剤は併用禁止としており、薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）において、中程度の CYP3A 阻害剤併用時の非併用時に対する本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（併用投与時／非併用投与時）はそれぞれ 1.50 及び 2.87 であったことから、中程度の CYP3A 阻害剤を併用時における本剤の 1 回あたりの用量は半量とすることが適当と考える。PBPK モデルを用いたシミュレーションにおいて、中程度の CYP3A 阻害剤の併用下で本剤 0.5 mg を 1 日 2 回反復経口投与（各投与日の投与間隔は 3 時間）したときの本薬の曝露量（ $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24h,ss}$ ）は、本剤 1 mg 及び 2 mg を同一の用法で単独投与したときの曝露量（ $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24h,ss}$ ）の範囲内となると予測されたこと（表 29）から、中程度の CYP3A 阻害剤を併用時における本剤の 1 回あたりの用量は 0.5 mg に減量することは支持される。

弱い CYP3A 阻害剤との併用について、弱い CYP3A 阻害剤（シメチジン）の併用の影響を予測した結果、弱い CYP3A 阻害剤併用時の非併用時に対する本薬の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24h,ss}$ の幾何平均値の比（併用時／非併用時）はそれぞれ 1.15 及び 1.22 であった。第Ⅱ相試験（2001 試験及び 2002 試験）、第Ⅲ相試験（3001 試験及び 3002 試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（2003 試験）では、2 例（2001 試験の本剤 7 mg QD 群 1 例及び 2003 試験の本剤 1 mg BID 群 1 例）で弱い CYP3A 阻害剤が併用されたが、投与中止に至った有害事象、重度の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。したがって、弱い CYP3A 阻害剤の併用時における本剤の用量調節は不要と考える。

CYP3A 誘導作用を有する薬剤との相互作用については、薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）において強い CYP3A 誘導剤（フェニトイン）の併用の影響を評価した結果、フェニトイン併用時の非併用時に対する本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（併用時／非併用時）はそれぞれ 0.44 及び 0.19 であった。また、PBPK モデルを用いたシミュレーションにおいて、中程度の CYP3A 誘導剤（エファビレンツ）の併用下で本剤 0.5 mg を 1 日 2 回反復経口投与（各投与日の投与間隔は 3 時間）したときの本薬の曝露量（ $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24h,ss}$ ）は、55%及び 73%減少すると予測された。したがって、中程度以上の CYP3A 誘導剤は併用注意とし、本剤の曝露量が低下し、効果が減弱するおそれがある旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 30 に示す臨床試験が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 30 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD (jRCT 番号等)	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	TAK-861-2001 試験 5.3.5.1-1 (jRCT2031220644)	II	NT1 患者	112	プラセボ又は以下のいずれかの用量で本剤を 1 日 2 回 8 週間経口投与。投与間隔は 3 時間。 本剤群の用量 (1 回目/2 回目) : ・ 0.5 mg/0.5 mg ・ 2 mg/2 mg ・ 2 mg/5 mg ・ 7 mg/0 mg (プラセボ)	有効性 安全性
参考		TAK-861-2002 試験 5.3.5.4-2 (jRCT2031230050)	II	NT2 患者	71	プラセボ又は以下のいずれかの用量で本剤を 1 日 2 回 8 週間経口投与。投与間隔は 3 時間。 本剤群の用量 (1 回目/2 回目) : ・ 2 mg/2 mg ・ 2 mg/5 mg	有効性 安全性
評価		TAK-861-2003 試験 5.3.5.2-1 (jRCT2031230135)	II/III	NT1 患者及び NT2 患者 ^{a)}	356 ^{b)}	プラセボ又は以下のいずれかの用量で本剤を 1 日 2 回 複数年 ^{c)} 経口投与。投与間隔は 3 時間。 本剤群の用量 (1 回目/2 回目) : ・ 0.5 mg/0.5 mg ^{d)} ・ 1 mg/1 mg ・ 2 mg/2 mg ・ 2 mg/5 mg ^{e)} ・ 7 mg/0 mg (プラセボ) ^{e)}	安全性
評価		TAK-861-3001 試験 5.3.5.1-2 (jRCT2051240083)	III	NT1 患者	168	プラセボ、本剤 1 mg 又は 2 mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与。投与間隔は 3 時間以上。	有効性 安全性
参考		TAK-861-3002 試験 5.3.5.1-3 (NCT06505031)	III	NT1 患者	105	プラセボ又は本剤 2 mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与。投与間隔は 3 時間以上。	

a) 本申請は NT1 のデータに基づく申請であり、中間報告書 (20 年 月 日データカットオフ) には NT2 患者のデータは含まれないが、NT2 患者における安全性等のデータは必要に応じて提出された。なお、試験実施中に開発方針が変更され、NT2 患者は本試験を中止することとされた。

b) 20 年 月 日データカットオフ時点

c) 2023 年第 1 四半期から約 5 年間、又は治験依頼者の判断により試験が中止された場合、若しくは本剤が製造販売承認及び上市された時点まで (予定)。

d) 試験実施中に本剤 1 mg を 1 日 2 回に変更された。

e) 試験実施中に本剤 2 mg を 1 日 2 回に変更された。

7.1 第 II 相試験

7.1.1. 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: TAK-861-2001 試験<2023 年 1 月~12 月>)

日本人を含む 18 歳以上²²⁾の NT1 患者 (目標症例数約 100 例²³⁾: 各群 20 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 12 カ国²⁴⁾で実施された。

主な選択基準は、過去 10 年以内に実施された睡眠ポリグラフ (PSG) / 反復睡眠潜時検査 (MSLT) により、ICSD-3 基準に基づき NT1 と診断²⁵⁾され、治験薬投与前日のエプワース眠気尺度 (ESS) スコ

22) 日本人被験者は 16 歳以上とされた。

23) プラセボ群とある一つの本剤群の比較において、群間差を 14 分、標準偏差を 11 分と仮定し、有意水準を両側 5%としたとき、検出力 90%を達成するためには 8 週評価完了例として各群 16 例が必要と算出されたことから、20%の脱落を考慮し、目標症例数は各群 20 例とされた。

24) 日本、米国、オーストラリア、スイス、ドイツ、スペイン、フィンランド、フランス、イタリア、オランダ、ノルウェー及びスウェーデン

25) 睡眠検査・脳脊髄液中のオレキシン濃度検査は、臨床試験参加前に臨床で得られた結果を利用可能とされ、臨床試験参加に当たって改めて再検査をすることは必須ではないとされた。

ア²⁶⁾が 12 超、1 週間あたりの部分的及び／又は全身のカタプレキシーエピソード数が 4 回以上とされた。

本試験は、スクリーニング期（最長 50 日間）、投与期（56 日間）、継続投与期²⁷⁾（28 日間）及び後観察期²⁸⁾（28 日間）で構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 1 日 2 回 8 週間経口投与することとされた。本剤群の 1 日あたりの用量（1 回目/2 回目）は 0.5 mg/0.5 mg（本剤 0.5 mg BID 群）、2 mg/2 mg（本剤 2 mg BID 群）、2 mg/5 mg（本剤 2 mg/5 mg 群）又は 7 mg/0 mg²⁹⁾（本剤 7 mg QD 群）とされ、投与間隔は 3 時間あけることとされた。

無作為化され治験薬が 1 回以上投与された 112 例（プラセボ群 22 例、本剤 0.5 mg BID 群 23 例、本剤 2 mg BID 群 21 例、本剤 2 mg/5 mg 群 23 例、本剤 7 mg QD 群 23 例、以下同順）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主な有効性解析対象集団とされた。中止例は 3 例（1 例、1 例、0 例、1 例、0 例）であり、主な中止理由はいずれもプロトコル逸脱であった。

有効性について、主要評価項目である「覚醒維持検査（MWT）による平均睡眠潜時³⁰⁾のベースラインから Week 8 までの変化量」は表 31 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤各群で延長する傾向が認められた。

表 31 MWT による平均睡眠潜時^{a)}のベースラインから Week 8 までの変化量（FAS）

	ベースライン	Week 8	ベースラインから Week 8 までの変化量 [95%CI] ^{b), c)}	プラセボ群との 群間差 [95%CI] ^{b), c)}
プラセボ群	6.10 ± 8.82 (22)	4.70 ± 8.87 (21)	-1.16 [-5.25, 2.93]	
本剤 0.5 mg BID 群	5.59 ± 7.89 (23)	16.47 ± 11.40 (19)	12.49 [8.27, 16.71]	13.65 [7.74, 19.57]
本剤 2 mg BID 群	3.94 ± 5.98 (21)	27.57 ± 9.51 (21)	23.50 [19.45, 27.56]	24.67 [18.87, 30.46]
本剤 2 mg/5 mg 群	4.19 ± 3.63 (22)	30.70 ± 9.28 (21)	25.42 [21.31, 29.52]	26.58 [20.81, 32.35]
本剤 7 mg QD 群	3.65 ± 4.87 (23)	19.46 ± 9.65 (23)	14.96 [11.09, 18.84]	16.13 [10.49, 21.76]

単位：分、平均値±標準偏差（評価例数）

a) 1 日 4 回の MWT による睡眠潜時の平均値。1 回目の治験薬投与を 8 時とし、MWT の測定時間は 10、12、14 及び 16 時とされた。

b) 最小二乗平均値

c) 投与群、評価時点（Week 4、Week 8）、投与群－評価時点間の交互作用、ベースライン時の平均睡眠潜時、ベースライン時の年齢、ナルコレプシー治療薬の使用歴を固定効果とする MMRM に基づく。

安全性について、全有害事象及び全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 32 のとおりであった。

26) 被験者に日常生活の 8 つの異なる状況を提示し、これらの状況で眠りに落ちる可能性がどの程度であったのかそれぞれ 0～3 でスコア化。スコアが高いほど主観的な日中の眠気が強いことを示し、本剤の臨床試験では合計スコアが 10 以下であれば基準値範囲内とみなした。

27) 2003 試験の登録を予定している被験者のうち、8 週目の来院を完了した時点で、当該被験者の治験実施医療機関で 2003 試験への登録が開始されていない被験者のみ。

28) 2003 試験に移行しなかった被験者のみ。

29) プラセボが投与された。

30) 1 日 4 回の MWT による睡眠潜時の平均値。MWT 測定日は、8 時に 1 回目の治験薬投与をし、10、12、14 及び 16 時に MWT を測定することとされた。

表 32 全有害事象及び全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全集団					日本人集団				
	プラセボ群 (22 例)	本剤 0.5 mg BID 群 (23 例)	本剤 2 mg BID 群 (21 例)	本剤 2 mg/5 mg 群 (23 例)	本剤 7 mg QD 群 (23 例)	プラセボ群 (1 例)	本剤 0.5 mg BID 群 (0 例)	本剤 2 mg BID 群 (0 例)	本剤 2 mg/5 mg 群 (2 例)	本剤 7 mg QD 群 (2 例)
全有害事象	7 (31.8)	13 (56.5)	15 (71.4)	21 (91.3)	21 (91.3)	1 (100)	—	—	2 (100)	2 (100)
全集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた事象										
不眠症	1 (4.5)	5 (21.7)	10 (47.6)	13 (56.5)	15 (65.2)	0	—	—	1 (50.0)	1 (50.0)
尿意切迫	1 (4.5)	5 (21.7)	4 (19.0)	12 (52.2)	9 (39.1)	0	—	—	1 (50.0)	0
頻尿	1 (4.5)	3 (13.0)	7 (33.3)	7 (30.4)	12 (52.2)	1 (100)	—	—	2 (100)	1 (50.0)
流涎過多	1 (4.5)	2 (8.7)	2 (9.5)	6 (26.1)	2 (8.7)	0	—	—	0	0
中期不眠症	0	1 (4.3)	0	3 (13.0)	0	0	—	—	0	0
頭痛	1 (4.5)	1 (4.3)	3 (14.3)	2 (8.7)	2 (8.7)	0	—	—	0	0
上咽頭炎	0	0	2 (9.5)	2 (8.7)	2 (8.7)	0	—	—	0	1 (50.0)
食欲亢進	1 (4.5)	0	2 (9.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	—	—	1 (50.0)	0
食欲減退	0	0	0	1 (4.3)	2 (8.7)	0	—	—	0	0
鼻出血	0	0	2 (9.5)	0	0	0	—	—	0	0
便秘	0	0	0	0	2 (8.7)	0	—	—	0	0
悪心	0	0	0	0	2 (8.7)	0	—	—	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (8.7)	0	—	—	0	0
発熱	0	2 (8.7)	0	0	0	0	—	—	0	0

発現例数（発現割合（%））

死亡又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は本剤 2 mg/5 mg 群 1 例（足関節部骨折）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: TAK-861-3001 試験＜2024 年 7 月～2025 年 6 月＞）

日本人を含む 18 歳以上²²⁾の NT1 患者（目標症例数 128 例³¹⁾：プラセボ群 32 例、本剤各群 48 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 11 カ国³²⁾で実施された。

主な選択基準は、過去 15 年以内に実施された PSG により、ICSD-3 基準又は ICSD-3-TR 基準に基づき NT1 と診断²⁵⁾され、スクリーニング時の ESS スコアが 11 以上、1 週間あたりの部分的又は全身のカタプレキシーエピソード数が 4 回以上とされた。

本試験は、スクリーニング期（最長 50 日間）、投与期（84 日間）及び後観察期²⁸⁾（28 日間）で構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 1 mg 又は 2 mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与することとされ、投与間隔は 3 時間以上空けることとされた。

無作為化された 168 例（プラセボ群 41 例、本剤 1 mg BID 群 61 例、本剤 2 mg BID 群 66 例、以下同順）全例が FAS とされ、FAS が主な有効性解析対象集団とされた。治験薬が 1 回以上投与された 167 例（41 例、60 例、66 例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は 10 例（5 例、3 例、2 例）であり、主な中止理由は有害事象 4 例（1 例、3 例、0 例）、プロトコル逸脱 3 例（2 例、0 例、1 例）、被験者による中止 3 例（2 例、0 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「MWT による平均睡眠潜時³⁰⁾のベースラインから Week 12 ま

31) プラセボ群とある一つの薬剤群の比較において、群間差を 12 分、標準偏差を 11 分と仮定し、有意水準を両側 2.5%としたとき、検出力 95%を達成するためには、プラセボ群 32 例、各薬剤群 48 例が必要と算出されたことから、目標症例数は合計 128 例とされた。

32) 日本、米国、カナダ、スイス、ドイツ、スペイン、フランス、イギリス、イタリア、オランダ及びノルウェー

での変化量」は表 33 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤各群の統計学的な有意差が認められた。

表 33 MWT による平均睡眠潜時^{a)}のベースラインから Week 12 までの変化量 (FAS)

	ベースライン	Week 12	ベースラインから Week 12 までの変化量 [95%CI] ^{b), c)}	プラセボ群との 群間差 [95%CI] ^{b), c)}	p 値 ^{d)}
プラセボ群	5.11±6.78 (41)	4.52±7.56 (36)	-1.32 [-4.27, 1.62]		
本剤 1 mg BID 群	5.50±7.69 (59)	19.30±11.36 (56)	12.51 [9.99, 15.02]	13.83 [10.23, 17.44]	<0.001
本剤 2 mg BID 群	4.41±5.52 (66)	21.76±9.77 (62)	15.87 [13.51, 18.24]	17.20 [13.66, 20.73]	<0.001

単位：分、平均値±標準偏差（評価例数）

a) 1 日 4 回の MWT による睡眠潜時の平均値。1 回目の治験薬投与を 8 時とし、MWT の測定時間は 10、12、14 及び 16 時とされた。

b) 最小二乗平均値

c) 評価時点 (Week 8、Week 12)、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの平均睡眠潜時、及び EDC に基づくウォッシュアウトを要するナルコレプシー治療薬の使用歴を固定効果とし、共分散構造を Unstructured とした MMRM に基づき算出。欠測値はプラセボ群に基づき多重補完された。

d) 検定の多重性はグラフィカルアプローチにより調整され、結果として本剤 1mg BID 群とプラセボ群の比較では有意水準両側 2%、本剤 2mg BID 群とプラセボ群の比較では有意水準両側 3%で帰無仮説が棄却された。

安全性について、全有害事象及び全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 全有害事象及び全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (41 例)	本剤 1 mg BID 群 (60 例)	本剤 2 mg BID 群 (66 例)	プラセボ群 (6 例)	本剤 1 mg BID 群 (9 例)	本剤 2 mg BID 群 (10 例)
全有害事象	22 (53.7)	52 (86.7)	59 (89.4)	2 (33.3)	8 (88.9)	10 (100)
全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた事象						
不眠症	0	32 (53.3)	38 (57.6)	0	4 (44.4)	6 (60.0)
頻尿	3 (7.3)	32 (53.3)	36 (54.5)	0	4 (44.4)	6 (60.0)
尿意切迫	1 (2.4)	9 (15.0)	12 (18.2)	0	1 (11.1)	0
上咽頭炎	6 (14.6)	6 (10.0)	10 (15.2)	1 (16.7)	2 (22.2)	3 (30.0)
頭痛	5 (12.2)	4 (6.7)	10 (15.2)	0	0	1 (10.0)
流涎過多	0	5 (8.3)	4 (6.1)	0	1 (11.1)	2 (20.0)
体重増加	3 (7.3)	2 (3.3)	4 (6.1)	1 (16.7)	0	0
インフルエンザ	1 (2.4)	3 (5.0)	3 (4.5)	0	1 (11.1)	0
副鼻腔炎	0	3 (5.0)	2 (3.0)	0	0	0
食欲亢進	1 (2.4)	3 (5.0)	1 (1.5)	0	0	0
血中 CPK 増加	2 (4.9)	3 (5.0)	0	0	0	0
片頭痛	3 (7.3)	0	1 (1.5)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 1 mg BID 群 1 例（尿管結石）、本剤 2 mg BID 群 1 例（非特異的胸痛）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例（AST 増加・ALT 増加）、本剤 1 mg BID 群 3 例（頻尿、尿失禁及び肝機能検査値上昇各 1 例）に認められ、本剤 1 mg BID 群の頻尿及び尿失禁は治験薬との因果関係が否定されず、いずれも転帰は未回復であった。

7.2.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2-1: TAK-861-2003 試験<20 年 月 日データカットオフ³³⁾、20 年 月 日データカットオフ³⁴⁾>)

本剤の臨床試験³⁵⁾を完了した NT1 患者又は NT2 患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性を検討するため、用量盲検試験が 18 カ国³⁶⁾で実施された。

本試験は、スクリーニング期（最長約 28 日間）、投与期（複数年³⁷⁾）及び後観察期（28 日間）で構成された。

本剤の用法・用量³⁸⁾は、本試験移行前の臨床試験における用量³⁹⁾で 1 日 2 回経口投与することとされ（本剤 0.5 mg BID、本剤 1 mg BID、本剤 2 mg BID、本剤 2 mg/5 mg 及び本剤 7 mg QD）、投与間隔は 3 時間空けることとされた。

なお、20 年 月 日に開発方針を変更し、NT2 患者は本試験を中止⁴⁰⁾することとされ、NT1 患者の用法・用量について、本剤 0.5 mg BID、本剤 2 mg/5 mg 及び本剤 7 mg QD の投与は中止し、本剤 0.5 mg BID が投与されていた被験者は本剤 1 mg BID に、本剤 2 mg/5 mg 又は本剤 7 mg QD が投与されていた被験者は本剤 2 mg BID に変更⁴¹⁾することとされた。

20 年 月 日データカットオフ時点までに、TAK-861-1001 試験を完了した 2 例、2001 試験を完了した 104 例、3001 試験を完了した 150 例及び 3002 試験を完了した 100 例が本試験に組み入れられ、本試験で治験薬が 1 回以上投与された NT1 患者 356 例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 40 例であり、主な中止理由は有害事象 17 例、同意撤回 13 例であった。なお、20 年 月 日データカットオフ時点までの投与期間の中央値（最小値，最大値）は、185.0（1, 878）日であった。

安全性について、20 年 月 日データカットオフ時点までの全有害事象及び全集団で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は表 35 のとおりであった。

33) 2001 試験及び 2002 試験完了後に最初のデータカットを実施し、以降は半年ごとに追加のデータカットを実施することがあるとされ、第 3 回目のデータカットオフ（3001 試験及び 3002 試験終了後）時点。本中間解析では NT2 患者のデータは含まれない。

34) FDA との協議に基づく 90-day Safety Update Report を作成するために実施された。

35) TAK-861-1001 試験（プラセボ又は本剤 4 mg BID を投与した中国人 NT1 患者）、2001 試験、2002 試験、3001 試験及び 3002 試験。

36) 日本、米国、カナダ、オーストラリア、中国、韓国、オーストリア、ベルギー、スイス、ドイツ、スペイン、フィンランド、フランス、イタリア、オランダ、ノルウェー、ポーランド及びスウェーデン

37) 2023 年第 1 四半期から約 5 年間、又は治験依頼者の判断により試験が中止された場合、若しくは本剤が製造販売承認及び上市された時点まで実施する予定とされた。

38) 治験担当医師の判断により、Week 8 又は Week 12 に本剤の用量の増量又は減量を要請することが可能とされた。変更後の用量は規定された最大用量を超えることはできず、また最小用量を下回ることとはできないとされた。

39) 本試験移行前の臨床試験においてプラセボ群であった被験者は、いずれかの本剤の用法・用量に無作為に割付けすることとされた。

40) 2002 試験において、臨床的ベネフィットを示すことができなかったため、NT2 患者を対象とする本剤の開発を中止が決定された。

41) 2001 試験成績を踏まえ、3001 試験では本剤の用法・用量を 1 mg BID 及び 2 mg BID の 2 用量としたため、2003 試験における本剤の用法・用量も当該 2 用量（1 mg BID 及び 2 mg BID）に変更することとした。

表 35 全有害事象及び全集団で 5%以上に認められた有害事象の発現状況
(20 年 月 日データカットオフ、安全性解析対象集団)

	全集団 (356 例)	日本人集団 (25 例)	全集団における本剤の用法・用量別				
			0.5 mg BID (28 例)	1 mg BID (109 例)	2 mg BID (304 例)	2 mg/5 mg (39 例)	7 mg QD (40 例)
平均投与期間 (日)	297.8	259.8	194.8	119.9	238.0	199.7	183.8
全有害事象	252 (70.8)	18 (72.0)	12 (42.9)	63 (57.8)	183 (60.2)	23 (59.0)	29 (72.5)
全集団で 5%以上に認められた事象							
頻尿	53 (14.9)	4 (16.0)	3 (10.7)	15 (13.8)	30 (9.9)	2 (5.1)	3 (7.5)
不眠症	50 (14.0)	2 (8.0)	2 (7.1)	12 (11.0)	28 (9.2)	4 (10.3)	4 (10.0)
尿意切迫	35 (9.8)	3 (12.0)	2 (7.1)	10 (9.2)	18 (5.9)	1 (2.6)	5 (12.5)
インフルエンザ	28 (7.9)	3 (12.0)	0	5 (4.6)	17 (5.6)	5 (12.8)	2 (5.0)
頭痛	27 (7.6)	1 (4.0)	1 (3.6)	3 (2.8)	19 (6.3)	1 (2.6)	4 (10.0)
上咽頭炎	26 (7.3)	4 (16.0)	1 (3.6)	3 (2.8)	21 (6.9)	3 (7.7)	5 (12.5)
上気道感染	21 (5.9)	0	1 (3.6)	7 (6.4)	13 (4.3)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は 1 例 (心停止⁴²⁾) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は 5 例 (視神経炎、心筋梗塞、心停止、左膝損傷及び腓断裂各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は 18 例 (AST 増加・ALT 増加 3 例、乳癌及び不眠症悪化各 2 例、不眠症・頻尿、伝染性単核球症、血圧上昇、肝機能検査異常、心筋梗塞、金属味、不眠症、肝酵素増加、脱力発作、不眠症持続及び体重増加各 1 例) に認められ、不眠症悪化 2 例、不眠症・頻尿、金属味、不眠症、肝酵素増加、不眠症持続、体重増加各 1 例は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は不眠症悪化の 1 例を除き回復又は軽快であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。

① 有効性に関する主な評価項目の結果について

NT1 の主症状は、日中の過度の眠気 (EDS) 及び情動により誘発されるカタプレキシーであり、国際的な診断基準である ICSD-3-TR ではこれら 2 つの症状が重要とされている。本剤の NT1 患者を対象とした 3001 試験における有効性評価項目は、EDS の客観的指標である MWT を主要評価項目とし、副次評価項目に EDS の主観的指標である ESS 及びカタプレキシーの主観的指標である 1 週間あたりのカタプレキシー発現率 (WCR) を設定した。なお、MWT について、公表文献 (J Clin Sleep Med 2021; 17: 2489-98、J Clin Sleep Med 2021; 17: 1895-945) を参考に、平均睡眠潜時の正常範囲は 20 分以上 (基準平均値 ±1 標準偏差の範囲内) と定義し、ベースラインから 2 分を超える延長がみられた場合に、臨床的に意味のある改善とした。

NT1 患者を対象とした 3001 試験において、主要評価項目である「MWT による平均睡眠潜時³⁰⁾のベースラインから Week 12 までの変化量」について、プラセボ群と比較して本剤 1 mg BID 群及び本剤 2 mg BID 群の統計学的な有意差が認められた (表 33)。本剤 1 mg BID 群及び本剤 2 mg BID 群のいずれにおいても、臨床的に意味のある改善の基準を満たした。なお、患者背景因子 (性、NT1 治療薬の使用歴等) 別の部分集団解析を行ったが、特定の背景因子を有する患者集団において有効性が異なる傾向は認められ

42) 5 歳外外国人男性。本剤 2 mg BID で投与。Day 480 (本試験移行前の臨床試験における本剤投与から 18 カ月後) に心停止のため死亡した。高脂血症、高血圧、クラス 2 (WHO 基準) の肥満及び閉塞性睡眠時無呼吸の既往歴があり、治験担当医師により治験薬との関連性はなしと判断された。

なかった。

主な副次評価項目について、「ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量」及び「Week 12 における WCR」の結果はそれぞれ表 36 及び表 37 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤 1 mg BID 群及び本剤 2 mg BID 群で改善する傾向が認められた。

表 36 ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量 (3001 試験、FAS)

		ベースライン	Week 12	ベースラインから Week 12 までの変化量 [95%CI] a), b)	プラセボ群との 群間差 [95%CI] a), b)
全集団	プラセボ群	18.2±3.61 (41)	16.5±5.34 (36)	-1.42 [-2.97, 0.14]	
	本剤 1 mg BID 群	18.2±2.63 (61)	8.3±4.64 (57)	-9.42 [-10.75, -8.08]	-8.00 [-9.87, -6.13]
	本剤 2 mg BID 群	19.0±3.22 (66)	7.0±4.41 (64)	-11.17 [-12.38, -9.95]	-9.75 [-11.59, -7.90]
日本人集団	プラセボ群	19.5±1.05 (6)	17.7±3.78 (6)	-0.95 [-6.59, 4.69]	
	本剤 1 mg BID 群	18.1±2.20 (9)	9.0±5.17 (9)	-9.57 [-14.62, -4.53]	-8.62 [-13.56, -3.69]
	本剤 2 mg BID 群	19.5±2.76 (10)	6.3±3.56 (10)	-12.40 [-16.87, -7.93]	-11.45 [-16.25, -6.65]

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値

b) 評価時点 (Week 8、Week 12)、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの ESS スコア、及び EDC に基づくウォッシュアウトを要するナルコレプシー治療薬の使用歴を固定効果とし、共分散構造を Unstructured とした MMRM に基づき算出。欠測値はプラセボ群に基づき多重補完された。

表 37 Week 12 における WCR (3001 試験、FAS)

		Week 12 における WCR	Week 12 における WCR の比 (本剤群 vs プラセボ群)
全集団	プラセボ群	34.04 [22.70, 51.06] (41)	
	本剤 1 mg BID 群	11.50 [7.33, 18.03] (61)	0.34 [0.20, 0.57]
	本剤 2 mg BID 群	12.80 [9.24, 17.71] (66)	0.38 [0.23, 0.61]
日本人集団	プラセボ群	39.70 [12.62, 124.91] (6)	
	本剤 1 mg BID 群	14.81 [6.89, 31.84] (9)	0.37 [0.10, 1.38]
	本剤 2 mg BID 群	12.43 [7.57, 20.40] (10)	0.31 [0.08, 1.22]

週あたりの発現率 [95%CI] (評価例数)

負の二項分布に基づく対数リンク関数を用いた一般化推定方程式モデルを使用した。モデルには、評価時点、投与群、投与群と評価時点間の交互作用、ベースラインの WCR、ナルコレプシー薬の使用歴を固定効果として含めた。作業相関行列は exchangeable とされ、欠測値はプラセボ群に基づき多重補完された。

② 日本人集団の有効性について

3001 試験における日本人集団での主な有効性の結果は表 36～表 38 のとおりであった。日本人集団の被験者数は少なく、結果の解釈には限界があるが、全集団の有効性と比較して日本人集団における本剤の有効性が劣る傾向は認められなかった。

表 38 MWT による平均睡眠潜時^{a)}のベースラインから Week 12 までの変化量 (3001 試験)

		ベースライン	Week 12	ベースラインから Week 12 までの変化量 [95%CI] b), c)	プラセボ群との 群間差 [95%CI] b), c)
全集団	プラセボ群	5.11±6.78 (41)	4.52±7.56 (36)	-1.32 [-4.27, 1.62]	
	本剤 1 mg BID 群	5.50±7.69 (59)	19.30±11.36 (56)	12.51 [9.99, 15.02]	13.83 [10.23, 17.44]
	本剤 2 mg BID 群	4.41±5.52 (66)	21.76±9.77 (62)	15.87 [13.51, 18.24]	17.20 [13.66, 20.73]
日本人集団	プラセボ群	2.1±1.93 (6)	1.4±1.25 (6)	-7.80 [-18.23, 2.63]	
	本剤 1 mg BID 群	1.8±1.48 (9)	14.9±10.30 (9)	5.77 [-3.97, 15.51]	13.57 [5.09, 22.05]
	本剤 2 mg BID 群	4.1±7.84 (10)	17.6±8.83 (10)	8.97 [0.68, 17.25]	16.77 [8.21, 25.33]

単位：分、平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 1 日 4 回の MWT による睡眠潜時の平均値。1 回目の治験薬投与を 8 時とし、MWT の測定時間は 10、12、14 及び 16 時とされた。

b) 最小二乗平均値

c) 評価時点 (Week 8、Week 12)、投与群、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの平均睡眠潜時、及び EDC に基づくウォッシュアウトを要するナルコレプシー治療薬の使用歴を固定効果とし、共分散構造を Unstructured とした MMRM に基づく。欠測値はプラセボ群に基づき多重補完された。

③ 長期投与時の有効性について

2003 試験における 20 年 月 日データカットオフ時点までの MWT による平均睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR の推移は表 39～表 41 のとおりであり、いずれも評価期間を通して維持された。

表 39 3001 試験から 2003 試験に移行した被験者における MWT による平均睡眠潜時の推移
(3001 試験、2003 試験 (20 年 月 日データカットオフ))

評価時点		本剤 1 mg BID 投与例 ^{a)} (57 例)		本剤 2 mg BID 投与例 ^{b)} (59 例)		プラセボ／本剤 1 mg BID 投与例 ^{c)} (17 例)		プラセボ／本剤 2 mg BID 投与例 ^{d)} (17 例)	
		評価 例数	平均値±標準偏差	評価 例数	平均値±標準偏差	評価 例数	平均値±標準偏差	評価 例数	平均値±標準偏差
3001 試験	ベースライン	55	5.81±7.88	59	4.05±4.85	17	3.92±5.38	17	6.22±8.21
	Week 8	57	20.88±11.09	57	24.78±9.80	17	3.60±4.44	17	6.07±6.50
	Week 12 ^{e)}	56	19.30±11.36	57	21.43±9.65	17	3.00±2.97	17	6.39±10.45
2003 試験 ^{f)}	Week 26	28	23.17±13.31	31	21.63±8.63	11	16.19±9.19	9	23.42±10.99

a) 3001 試験の本剤 1 mg BID 群から 2003 試験に移行した被験者

b) 3001 試験の本剤 2 mg BID 群から 2003 試験に移行した被験者

c) 3001 試験のプラセボ群から 2003 試験の本剤 1 mg BID 群に移行した被験者

d) 3001 試験のプラセボ群から 2003 試験の本剤 2 mg BID 群に移行した被験者

e) 2003 試験のベースライン

f) 2003 試験移行後の評価時点

表 40 3001 試験から 2003 試験に移行した被験者における ESS 合計スコアの推移
(3001 試験、2003 試験 (20 年 月 日データカットオフ))

評価時点		本剤 1 mg BID 投与例 ^{a)} (57 例)		本剤 2 mg BID 投与例 ^{b)} (59 例)		プラセボ／本剤 1 mg BID 投与例 ^{c)} (17 例)		プラセボ／本剤 2 mg BID 投与例 ^{d)} (17 例)	
		評価 例数	平均値±標準偏差	評価 例数	平均値±標準偏差	評価 例数	平均値±標準偏差	評価 例数	平均値±標準偏差
3001 試験	ベースライン	57	18.1±2.60	59	18.8±3.25	17	19.5±2.76	17	17.0±3.71
	Week 4	57	6.7±4.32	59	5.7±4.48	17	16.8±5.87	17	15.5±5.00
	Week 8	57	8.0±4.74	59	6.7±4.39	17	17.6±5.03	17	15.8±5.57
	Week 12 ^{e)}	57	8.3±4.64	59	7.3±4.49	17	17.7±5.30	17	15.6±5.52
2003 試験 ^{f)}	Week 2	56	7.6±4.71	57	7.3±4.69	17	7.6±5.68	16	6.3±4.93
	Week 4	54	7.3±4.48	59	7.3±5.18	17	7.1±5.80	17	6.6±5.20
	Week 8	55	7.5±4.90	58	7.3±4.50	17	6.6±5.22	17	6.7±5.02
	Week 12	50	7.0±5.04	58	7.3±4.11	16	6.8±5.36	14	5.4±4.60
	Week 26	30	7.7±4.08	31	8.4±4.25	11	9.2±6.57	10	6.6±6.26
	Week 38	2	8, 12 ^{g)}	2	5, 6 ^{g)}	1	2 ^{h)}	2	1, 5 ^{g)}

a) 3001 試験の本剤 1 mg BID 群から 2003 試験に移行した被験者

b) 3001 試験の本剤 2 mg BID 群から 2003 試験に移行した被験者

c) 3001 試験のプラセボ群から 2003 試験の本剤 1 mg BID 群に移行した被験者

d) 3001 試験のプラセボ群から 2003 試験の本剤 2 mg BID 群に移行した被験者

e) 2003 試験のベースライン

f) 2003 試験移行後の評価時点

g) 2 例の個別値

h) 1 例の個別値

表 41 3001 試験から 2003 試験に移行した被験者における WCR の推移
(3001 試験、2003 試験 (20 年 月 日 データカットオフ))

評価時点		本剤 1 mg BID 投与例 ^{a)} (57 例)		本剤 2 mg BID 投与例 ^{b)} (59 例)		プラセボ/本剤 1 mg BID 投与例 ^{c)} (17 例)		プラセボ/本剤 2 mg BID 投与例 ^{d)} (17 例)	
		評価 例数	中央値 [Q1, Q3]	評価 例数	中央値 [Q1, Q3]	評価 例数	中央値 [Q1, Q3]	評価 例数	中央値 [Q1, Q3]
3001 試験	ベースライン	57	21.0 [9.0, 45.0]	59	30.2 [14.5, 53.5]	17	27.0 [17.5, 46.0]	17	37.5 [22.8, 59.5]
	Week 2	57	2.5 [0.6, 7.0]	59	2.5 [1.0, 7.0]	17	19.5 [10.0, 47.5]	16	22.3 [7.3, 35.5]
	Week 4	57	4.5 [1.5, 9.7]	58	4.3 [1.2, 12.5]	17	20.0 [12.9, 48.0]	17	21.0 [8.5, 28.0]
	Week 6	57	4.5 [1.5, 12.5]	59	4.2 [1.5, 12.4]	17	21.5 [10.5, 45.0]	17	11.3 [7.5, 29.5]
	Week 8	57	6.0 [1.0, 11.0]	59	5.4 [2.0, 19.0]	17	25.3 [10.5, 38.0]	17	13.2 [5.5, 25.5]
	Week 10	57	4.0 [1.0, 9.0]	59	4.8 [1.5, 16.2]	17	26.9 [16.5, 38.0]	17	11.8 [3.0, 31.2]
	Week 12 ^{e)}	57	5.5 [1.0, 10.2]	59	7.5 [1.4, 19.0]	17	23.5 [13.5, 43.0]	17	15.6 [1.0, 37.7]
2003 試験 ^{f)}	Week 12	53	6.0 [1.0, 15.0]	57	6.5 [1.8, 14.0]	16	14.3 [3.5, 27.8]	16	4.3 [0.6, 16.1]
	Week 26	35	4.5 [1.5, 17.0]	34	6.8 [1.8, 15.1]	11	22.2 [5.0, 39.4]	10	3.5 [0.0, 16.2]
	Week 38	5	1.5 [0.8, 7.0]	2	8.2, 8.5 ^{g)}	2	7.5, 28.0 ^{g)}	2	5.9, 7.6 ^{g)}

a) 3001 試験の本剤 1 mg BID 群から 2003 試験に移行した被験者

b) 3001 試験の本剤 2 mg BID 群から 2003 試験に移行した被験者

c) 3001 試験のプラセボ群から 2003 試験の本剤 1 mg BID 群に移行した被験者

d) 3001 試験のプラセボ群から 2003 試験の本剤 2 mg BID 群に移行した被験者

e) 2003 試験のベースライン

f) 2003 試験移行後の評価時点

g) 2 例の個別値

機構は、①～③の申請者の説明を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。

3001 試験において、主要評価項目である「MWT による平均睡眠潜時のベースラインから Week 12 までの変化量」について、プラセボ群に対する本剤 1 mg BID 群及び本剤 2 mg BID 群の優越性がそれぞれ検証された (表 33)。また、本剤 1 mg BID 群及び本剤 2 mg BID 群のいずれにおいても、事前に設定された臨床的に意味のある改善の基準を満たしたことを確認した。副次評価項目である「ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量」及び「Week 12 における WCR」について、いずれもプラセボ群と比較して本剤 1 mg BID 群及び本剤 2 mg BID 群で改善する傾向が認められた (表 36 及び表 37)。したがって、本剤の EDS に対する有効性は示され、カタプレキシーに対する本剤の有効性も期待できる。日本人 NT1 患者における本剤の有効性について、全集団の有効性と比較して劣る傾向は認められておらず、日本人集団についても本剤の有効性は期待できると考える。また、2003 試験の結果から、本剤長期投与により有効性が減弱する傾向は認められず、維持されていたことを確認した (表 39～表 41)。

以上より、提出された試験成績に基づき、本剤の NT1 患者に対する有効性は示されたと判断する。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 本剤の安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。

3001 試験における有害事象の発現状況は表 34 のとおりであった。プラセボ群と比較して本剤各群で有害事象の発現割合が高い傾向が認められ、本剤各群で認められた有害事象の多くは不眠症、尿関連事象に分類される頻尿及び尿意切迫であり、本薬の薬理作用に関連する事象であった。認められた不眠症及び尿関連事象は、いずれも非重篤であり、その多くは軽度又は中等度であった。本剤 1 mg BID 群及び本剤 2 mg BID 群で全有害事象の発現割合に明らかな用量依存性は認められなかった。日本人症例数は限られているものの、全集団と比較して臨床問題となる傾向はなかった。なお、NT1 患者を対象とした本剤のプラセボ対照試験の併合解析において患者背景因子 (性、年齢等) 別の部分集団解析を行ったが、特定の背景因子を有する患者集団において安全性が異なる傾向は認められなかった。

長期投与時の安全性について、2003 試験における 20 年 月 日データカットオフ時点までの有害事象の発現状況は表 35 のとおり、主に尿関連事象、不眠症が認められたが、いずれも非重篤であり、その多くは軽度又は中等度であった。投与時期別の有害事象の発現割合は表 42 のとおりであり、投与初期に有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められたものの、本剤 1 mg BID 群と本剤 2 mg BID 群で発現割合は同程度であった。また、本剤の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

なお、2003 試験における 20 年 月 日データカットオフ以降の安全性について、20 年 月 日データカットオフ時点において、新たに重篤な有害事象が 2 例（急性骨髄性白血病、多発骨折各 1 件）及び投与中止に至った有害事象が 1 例（カタプレキシー）認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。新たに死亡は認められていない。

表 42 投与時期別^{a)}の有害事象の概要（2003 試験、20 年 月 日データカットオフ、安全性解析対象集団）

	4 週以下			4 週超 8 週以下			8 週超 12 週以下		
	本剤 1 mg BID 投与例 (92 例)	本剤 2 mg BID 投与例 (185 例)	全体 ^{b)} (356 例)	本剤 1 mg BID 投与例 (89 例)	本剤 2 mg BID 投与例 (185 例)	全体 ^{b)} (352 例)	本剤 1 mg BID 投与例 (88 例)	本剤 2 mg BID 投与例 (184 例)	全体 ^{b)} (348 例)
有害事象	37 (40.2)	71 (38.4)	136 (38.2)	29 (32.6)	43 (23.2)	92 (26.1)	21 (23.9)	37 (20.1)	77 (22.1)
重篤な有害事象	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (0.6)
投与中止に至った有害事象	2 (2.2)	0	5 (1.4)	1 (1.1)	2 (1.1)	5 (1.4)	0	1 (0.5)	1 (0.3)
	12 週超 16 週以下			16 週超 20 週以下			20 週超 24 週以下		
	本剤 1 mg BID 投与例 (87 例)	本剤 2 mg BID 投与例 (181 例)	全体 ^{b)} (344 例)	本剤 1 mg BID 投与例 (80 例)	本剤 2 mg BID 投与例 (161 例)	全体 ^{b)} (317 例)	本剤 1 mg BID 投与例 (62 例)	本剤 2 mg BID 投与例 (121 例)	全体 ^{b)} (256 例)
有害事象	13 (14.9)	19 (10.5)	42 (12.2)	8 (10.0)	12 (7.5)	26 (8.2)	7 (11.3)	7 (5.8)	18 (7.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	1 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0
	24 週超 28 週以下			28 週超 32 週以下			32 週超 36 週以下		
	本剤 1 mg BID 投与例 (52 例)	本剤 2 mg BID 投与例 (91 例)	全体 ^{b)} (214 例)	本剤 1 mg BID 投与例 (34 例)	本剤 2 mg BID 投与例 (55 例)	全体 ^{b)} (160 例)	本剤 1 mg BID 投与例 (20 例)	本剤 2 mg BID 投与例 (39 例)	全体 ^{b)} (129 例)
有害事象	7 (13.5)	9 (9.9)	24 (11.2)	1 (2.9)	5 (9.1)	16 (10.0)	1 (5.0)	4 (10.3)	12 (9.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	36 週超 40 週以下			全期間					
	本剤 1 mg BID 投与例 (8 例)	本剤 2 mg BID 投与例 (26 例)	全体 ^{b)} (104 例)	本剤 1 mg BID 投与例 (92 例)	本剤 2 mg BID 投与例 (185 例)	全体 ^{b)} (356 例)			
有害事象	1 (12.5)	4 (15.4)	11 (10.6)	62 (67.4)	122 (65.9)	252 (70.8)			
重篤な有害事象	0	0	0	3 (3.3)	0	5 (1.4)			
投与中止に至った有害事象	0	0	0	4 (4.3)	7 (3.8)	18 (5.1)			

発現例数（発現割合（%））

2003 試験における初回投与量別に解析を実施し、試験期間中の用量変更は反映していない。

a) 2003 試験移行後の評価時点

b) 本剤 0.5 mg BID、本剤 1 mg BID、本剤 2 mg BID、本剤 2 mg/5 mg 及び本剤 7 mg QD

機構は、以下のように考える。

3001 試験においてプラセボ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が高い傾向が認められ、その多くは本薬の薬理作用に関連する尿関連事象及び不眠症であった。また、2003 試験においても本剤投与に

より認められた事象の多くは尿関連事象及び不眠症であった。これらは本薬の薬理作用に起因した事象と考えられ、特に注意すべき有害事象として、7.R.2.2において引き続き検討する。また、3001試験において日本人集団と全集団の有害事象の発現状況に明らかに異なる傾向は認められていないこと、並びに2003試験において長期投与に伴い全有害事象及び特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向はないことを確認した。

7.R.2.2 重要な有害事象について

機構は、本剤の作用機序及び臨床試験成績から特に注意すべき有害事象等を中心に、以下の検討を行った。

7.R.2.2.1 尿関連事象について

申請者は、尿関連事象について、以下のように説明した。

本剤のNT1患者を対象とした臨床試験（3001試験、3002試験及び2003試験）では、国際前立腺症状スコア改変版（mIPSS）による評価⁴³⁾を含む有害事象の把握をするとともに、膀胱出口部閉塞又は尿閉をきたす疾患（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）を有する被験者を除外基準に設定した上で実施した。

3001試験及び2003試験における尿関連事象⁴⁴⁾の発現割合は表43のとおりであり、投与初期に発現割合が高い傾向であった。3001試験において、プラセボ群と比較して本剤各群で発現割合が高くなる傾向が認められ、本剤各群間ではその発現割合は同程度であった。3001試験及び2003試験で認められた尿関連事象の多くは、軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。

43) 2003試験のみ

44) MedDRA HLT「膀胱および尿道症状」に該当する事象及びMedDRA PT「夜間頻尿」

表 43 尿関連事象の発現状況 (3001 試験及び 2003 試験^{a)}、安全性解析対象集団)

	3001 試験 ^{a)}			2003 試験 ^{b)}		
	プラセボ群 (41 例)	本剤 1 mg BID 群 (60 例)	本剤 2 mg BID 群 (66 例)	本剤 1 mg BID 投与例 (92 例)	本剤 2 mg BID 投与例 (185 例)	全体 ^{c)} (356 例)
全有害事象	3 (7.3)	38 (63.3)	40 (60.6)	25 (27.2)	40 (21.6)	88 (24.7)
軽度	3 (7.3)	26 (43.3)	29 (43.9)	22 (23.9)	35 (18.9)	76 (21.3)
中等度	0	12 (20.0)	10 (15.2)	3 (3.3)	4 (2.2)	10 (2.8)
重度	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.5)	2 (0.6)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った 有害事象	0	2 (3.3)	0	0	0	1 (0.3)
1 例以上に認められた有害事象						
頻尿	3 (7.3)	32 (53.3)	36 (54.5)	17 (18.5)	24 (13.0)	53 (14.9)
尿意切迫	1 (2.4)	9 (15.0)	12 (18.2)	9 (9.8)	17 (9.2)	35 (9.8)
遺尿	0	1 (1.7)	1 (1.5)	1 (1.1)	0	3 (0.8)
膀胱不快感	0	0	1 (1.5)	1 (1.1)	0	1 (0.3)
尿失禁	0	2 (3.3)	0	0	0	1 (0.3)
排尿困難	0	1 (1.7)	0	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)
尿流量減少	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
排尿躊躇	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
夜間頻尿	0	0	0	0	0	1 (0.3)
時期別の発現割合 ^{d), e)}						
Day 1～2	2/41 (4.9)	29/60 (48.3)	34/66 (51.5)	11/92 (12.0)	21/185 (11.4)	43/356 (12.1)
Day 3～7	0/40	4/60 (6.7)	3/65 (4.6)	0/90	5/185 (2.7)	5/353 (1.4)
Day 8～14	0/39	0/60	1/65 (1.5)	3/90 (3.3)	4/185 (2.2)	7/353 (2.0)
Day 15～28	1/39 (2.6)	4/60 (6.7)	1/65 (1.5)	3/89 (3.4)	3/185 (1.6)	6/352 (1.7)
Day 29～56	0/38	3/60 (5.0)	2/65 (3.1)	5/89 (5.6)	4/185 (2.2)	11/352 (3.1)
Day 57～84	0/37	1/58 (1.7)	0/65	2/88 (2.3)	3/184 (1.6)	9/348 (2.6)
Day 85～182	0/7	0/18	0/16	2/87 (2.3)	0/180	5/343 (1.5)
Day 183～	0/1	0/1	0/1	0/46	1/73 (1.4)	7/190 (3.7)

発現例数（発現割合（%））

a) 20 年 月 日データカットオフ

b) 2003 試験における初回投与量別に解析を実施し、試験期間中の用量変更は反映していない。

c) 本剤 0.5 mg BID、本剤 1 mg BID、本剤 2 mg BID、本剤 2 mg/5 mg 及び本剤 7 mg OD

d) 各期間での発現例数／評価例数（発現割合（%））

e) 2003 試験は 2003 試験移行後の評価時点

本剤の臨床試験では、健康成人を対象とした TAK-861-1001 試験において、尿閉が 4 例認められたが、治験担当医師は真の尿閉を示唆するものではなく、頻尿に関連している可能性が高いと判断している。

[illegible]

本剤の臨床試験で除外した前立腺肥大、神経因性膀胱、閉塞性排尿障害を伴う骨盤臓器

脱又は尿道狭窄を併発する NT1 患者においては、頻尿及び尿意切迫等の尿貯留に関連する症状ではなく、主に排尿障害のリスクが高まることが想定される。NT1 患者を対象とした本剤の臨床試験で認められた尿関連事象は頻尿及び尿意切迫等の尿貯留に関連する事象であり、尿閉は報告されなかったこと、並びに 2003 試験における mIPSS の結果は、本剤投与による尿関連事象は排尿障害でなく、主に尿貯留が難しかったことによるものであると示唆されていることを踏まえると、これらの患者において、本剤の投与が臨床上問題になる可能性は低い。また、

、OX2R 作動薬の作用機序の観点から

は報告されておらず、本剤の臨床試験においてこれらの事象は認められていない。

、本剤の臨床試験で認められた尿関連事象は、多くが投与開始後早期に発現する軽度又は中等度の頻尿及び尿意切迫であり、投与中止に至った症例は少なく、その多くは無治療で回復したことから、これらの患者についても実臨床においては一律に除外するのではなく、個々の患者の状態に合わせて医師の判断で投与の可否を判断できるようにすることが適切と考える。

以上より、製造販売後の本剤投与にあたり、本剤及び類薬の臨床試験で除外した尿関連疾患を有する患者に対する注意等の安全対策を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

3001 試験及び 2003 試験において、本剤投与により尿関連事象が多く認められ、特に投与初期に発現割合が高い傾向であった。3001 試験において、尿関連事象の発現割合は本剤 1 mg BID 群と本剤 2 mg BID 群で同程度であったものの、重度の有害事象は本剤 2 mg BID 群のみで認められた。また、

。本剤の臨床試験において、薬理作用に起因した尿関連事象が認められたこと、

等も踏まえると、尿関連事象は既知のリスクであり、本剤の投与に際して尿関連事象の発現に注意が必要である。

したがって、本剤の添付文書において、臨床試験における尿関連事象の発現状況について、注意喚起する必要があると考える。また、本剤の臨床試験では、尿閉のリスク因子となりうる基礎疾患（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 患者は除外されていたことから、市販後においてこれらの患者に対して本剤を投与した場合に尿閉を起こす可能性は否定できない。したがって、本剤の添付文書において、これらの患者に投与する場合には、尿閉等の副作用の発現するリスクがある旨を注意喚起する必要がある。

7.R.2.2.2 不眠症について

申請者は、不眠症について、以下のように説明した。

3001 試験及び 2003 試験における不眠症の有害事象は、表 44 のとおりであり、投与初期に発現割合が高い傾向であった。本剤群で認められた不眠症の多くは軽度又は中等度、かつ非重篤であり、その多くで転帰は回復であった。

表 44 不眠症の発現状況 (3001 試験及び 2003 試験^{a)}、安全性解析対象集団)

	3001 試験			2003 試験 ^{b)}		
	プラセボ群 (41 例)	本剤 1 mg BID 群 (60 例)	本剤 2 mg BID 群 (66 例)	本剤 1 mg BID 投与例 (92 例)	本剤 2 mg BID 投与例 (185 例)	全体 ^{c)} (356 例)
全有害事象	0	33 (55.0)	38 (57.6)	21 (22.8)	31 (16.8)	68 (19.1)
軽度	0	22 (36.7)	21 (31.8)	14 (15.2)	20 (10.8)	41 (11.5)
中等度	0	10 (16.7)	16 (24.2)	4 (4.3)	9 (4.9)	21 (5.9)
重度	0	1 (1.7)	1 (1.5)	3 (3.3)	2 (1.1)	6 (1.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った 有害事象	0	0	0	0	2 (1.1)	5 (1.4)
1 例以上に認められた有害事象						
不眠症	0	32 (53.3)	38 (57.6)	15 (16.3)	24 (13.0)	50 (14.0)
初期不眠症	0	1 (1.7)	0	5 (5.4)	4 (2.2)	11 (3.1)
中期不眠症	0	0	0	1 (1.1)	3 (1.6)	8 (2.2)
時期別の発現割合 ^{d), e)}						
Day 1～2	0/41	31/60 (51.7)	36/66 (54.5)	13/92 (14.1)	15/185 (8.1)	35/356 (9.8)
Day 3～7	0/40	1/60 (1.7)	1/65 (1.5)	1/90 (1.1)	2/185 (1.1)	3/353 (0.8)
Day 8～14	0/39	0/60	0/65	2/90 (2.2)	0/185	2/353 (0.6)
Day 15～28	0/39	0/60	2/65 (3.1)	2/89 (2.2)	1/185 (0.5)	3/352 (0.9)
Day 29～56	0/38	1/60 (1.7)	1/65 (1.5)	3/89 (3.4)	7/185 (3.8)	13/352 (3.7)
Day 57～84	0/37	0/58	1/65 (1.5)	1/88 (1.1)	6/184 (3.3)	9/348 (2.6)
Day 85～182	0/7	0/18	0/16	0/87	5/180 (2.8)	7/343 (2.0)
Day 183～				0/46	0/73	3/190 (1.6)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 20 年 月 日データカットオフ

b) 2003 試験における初回投与量別に解析を実施し、試験期間中の用量変更は反映していない。

c) 本剤 0.5 mg BID、本剤 1 mg BID、本剤 2 mg BID、本剤 2 mg/5 mg 及び本剤 7 mg QD

d) 各期間での発現例数/評価例数 (発現割合 (%))

e) 2003 試験は 2003 試験移行後の評価時点

なお、NT1 患者を対象とした本剤の臨床試験 (2001 試験、3001 試験、3002 試験及び 2003 試験) において、重度の不眠症が 13 例 (重度の不眠症発現時の本剤の用法・用量は、本剤 1 mg BID : 4 例、本剤 2 mg BID : 6 例、本剤 2 mg/5 mg : 1 例、本剤 7 mg QD : 2 例) に認められた。

機構は、以下のように考える。

3001 試験及び 2003 試験において、本剤投与により不眠症が多く認められ、特に投与初期に発現割合が高い傾向であった。3001 試験において、不眠症の発現割合は本剤 1 mg BID 群と本剤 2 mg BID 群で同程度であったものの、本剤 1 mg BID 群と比較して、本剤 2 mg BID 群では中等度の有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。3001 試験及び 2003 試験を含む本剤の臨床試験において、薬理作用に起因した不眠症が一定の割合で認められ、投与中止に至った不眠症、重度の不眠症が認められたこと等を踏まえ、本剤の添付文書において、臨床試験における不眠症の発現状況について、注意喚起する必要があると考える。

7.R.2.2.3 依存・乱用について

本剤の乱用・依存性について、申請者は以下のように説明した。

非臨床依存性試験において、身体依存性形成は認められなかった (5.6.2 参照)。

薬物乱用可能性評価試験 (TAK-861-1009 試験) において、本剤各群はいずれもプラセボ群と比較して Drug Liking VAS スコアの最大効果 (平均値) は高かったものの、本剤 6 mg 群では phentermine 75 mg 群と比較して低く、本剤 18 mg 群及び本剤 30 mg 群では phentermine 75 mg 群と同程度であった (6.2.8 及び図 1 参照)。

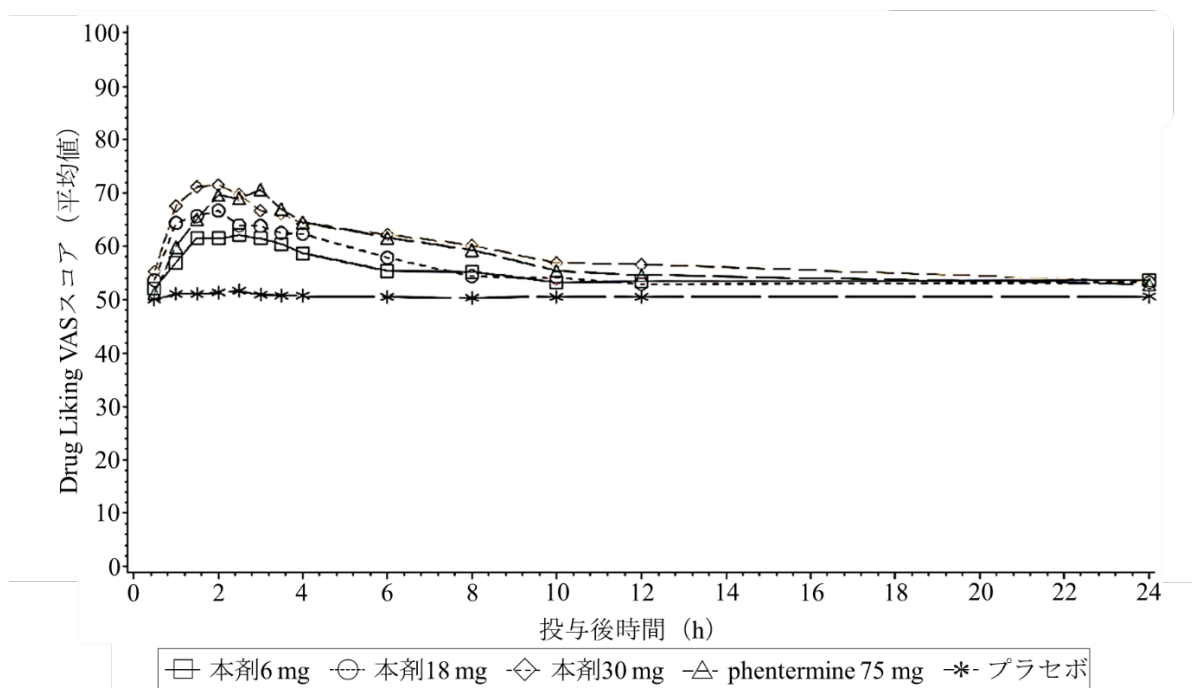


図1 Drug Liking VAS スコア推移 (TAK-861-1009 試験)

本剤の臨床試験において、乱用に関連する有害事象⁴⁶⁾は、2001 試験のプラセボ群 4.5% (1/22 例)、本剤 2 mg/5 mg 群 13.0% (3/23 例) 及び本剤 7 mg QD 群 8.7% (2/23 例)、3001 試験のプラセボ群 4.9% (2/41 例)、本剤 1 mg BID 群 1.7% (1/60 例) 及び本剤 2 mg BID 群 1.5% (1/66 例)、3002 試験の本剤 2 mg BID 群 4.3% (3/70 例) 並びに 2003 試験の本剤投与例 5.9% (21/356 例) に認められたが、重篤な有害事象は認められず、1 例 (2001 試験の本剤 2 mg/5 mg 群) を除き軽度又は中等度であった。

以上より、本剤の乱用及び依存性の可能性は低いと考えられた。ただし、薬物乱用可能性評価試験 (TAK-861-1009 試験) において、Drug Liking VAS スコアの最大効果 (平均値) は、本剤 18 mg 及び 30 mg 単回投与と陽性対照の phentermine 75 mg 単回投与で同程度であったことから、本剤の添付文書において、薬物又はアルコール乱用の既往歴のある患者に対して、本剤投与中は注意深く観察し、本剤の誤用又は乱用の兆候 (投与量の増加及び薬物探索行動等) がないか確認するよう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

薬物乱用可能性評価試験 (TAK-861-1009 試験) 及び NT1 患者を対象とした臨床試験成績を踏まえると、NT1 患者に対して本剤を 1 回 2 mg の用量で 1 日 2 回経口投与した場合には、依存性及び乱用の発現リスクは低いと考えられる。しかしながら、薬物乱用可能性評価試験 (TAK-861-1009 試験) において、臨床用量を超える用量では依存傾向が認められること、日常診療においては薬物の乱用又は薬物依存傾

46) MedDRA SMQ「薬物乱用、依存および離脱」及び HLT「幻覚 (睡眠関連異常を除く)」に該当する事象、並びに MedDRA 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」、「不相应的情動」、「激越」、「落ち着きのなさ」、「攻撃性」及び「失見当識」

向のリスクがある患者等、様々な背景を有する患者に投与されることが想定されることから、本剤の添付文書において、薬物の乱用又は薬物依存傾向のある患者に対して投与するに当たっては、投与中の観察を十分に行うよう注意喚起する必要がある。

7.R.2.2.4 肝機能障害について

申請者は、肝機能障害について、下記のように説明した。

本薬と類似構造の OX2R 作動薬 (TAK-994) の臨床試験では、免疫性の薬剤性肝障害 (DILI) が認められた。当該化合物投与で認められた肝酵素値の上昇は、代謝を介した共有結合の形成により惹起されたネオアベ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。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 $\blacksquare$ mg 未満の化合物では、免疫介在性 DILI のリスクが低いことが示されている ($\blacksquare$)。本剤の *in vitro* 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 3001 試験で検討した最大用量 (本剤 2 mg BID) で予測される 1 日あたりの CVB burden は $\blacksquare$ mg 未満であることが示された。

これまで実施された本剤の臨床試験では、Hy's Law の定義に該当する肝機能検査値の異常又は重篤な肝障害に関連する有害事象⁴⁷⁾は認められなかった。また、全肝機能検査値データ及び肝機能検査値上昇を評価した結果、薬剤性肝毒性のリスクは認められなかった。3001 試験で認められた肝障害に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群 2.4% (1/41 例: ALT 増加・AST 増加)、本剤 1 mg BID 群 5.0% (3/60 例: ALT 増加・AST 増加、ALT 増加・GGT 増加、肝機能検査値上昇各 1 例)、本剤 2 mg BID 群 3.0% (2/66 例: GGT 増加及び代謝機能障害関連脂肪肝炎各 1 例) であり、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、治験薬との因果関係は否定された。

また、本剤の臨床試験では、定期的な肝機能検査並びに肝機能検査値異常に基づく被験者及び試験全体の中止基準を設定した上で実施した。3001 試験及び 3002 試験における本剤投与例で ALT/AST の顕著な異常値の基準に該当した被験者は 5 例に認められ、このうち 2 例は AST の異常値が認められたが、一過性であり、治験薬投与期間中に回復した。他の 3 例は治験実施計画書で規定した中止基準に従い試験を中止したが、筋肉損傷、感染症等の他の要因によるものと考えられた。2003 試験では、19 例に肝機能検査値の顕著な異常値が認められ、ALT/AST の顕著な異常値が 14 例に認められたが、いずれも他の要因 (身体活動、脂肪肝、感染症等) によるものと考えられた。14 例中 6 例は治験実施計画書で規定した中止基準に該当したため本剤の投与を中止したが、投与中止に至らなかった 8 例について、7 例は本剤の投与期間中に回復し、1 例は軽快した。ALT/AST 以外の肝機能検査値の顕著な異常値の多くは、臨床的に問題にならないビリルビン増加又は GGT 増加であった。

以上より、現時点で得られている情報からは、本剤投与による肝機能への影響が臨床問題となる可能性は低く、添付文書における注意喚起は不要と考える。

機構は、本剤の臨床試験において、本剤投与により Hy's Law の定義に該当する肝機能検査値の異常又は重篤な肝障害に関連する有害事象は認められていないこと、3001 試験においてプラセボ群と比較して本剤群で肝障害に関連する有害事象の発現割合が高い傾向は認められていないことを確認した。

以上を踏まえ、現時点で本剤の添付文書において肝機能障害について注意喚起する必要はないと考え

47) MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害」に該当する事象

る。

7.R.2.2.5 心血管系事象について

申請者は、血圧上昇及び心拍数増加について、下記のように説明した。

オレキシンは、主に 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 (Int J Clin Pract 2011; 65; 552-8) がある。本薬の *in vivo* 心血管系に及ぼす影響の検討では、本薬投与により覚醒下のサルにおいて血圧、左室収縮期圧、左心室内圧最大上昇速度及び心拍数の上昇が認められた (3.3 参照)。

潜在的な心血管系リスクに対応するために、本剤の臨床試験では心血管系リスクの軽減策として、除外基準に血圧/心拍数のカットオフ値を設定するとともに、試験期間を通してのバイタルサイン及び心電図評価のモニタリング、並びに血圧/心拍数に基づく中止基準を設定した。

NT1 患者を対象とした本剤の臨床試験において、重篤な心血管系事象⁴⁸⁾は 2003 試験の 2 例 (心停止及び心筋梗塞各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

3001 試験では、本剤 1 mg BID 群の 1 例に血圧上昇が認められたが、軽度かつ非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。また、本剤 1 mg BID 群及び本剤 2 mg BID 群の第 10 週時点における自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、いずれも 2 mmHg 未満であった。

なお、本剤の臨床試験において、高血圧の病歴を有する被験者において、臨床的に問題となる血圧又は心拍数の変化は認められていない。

以上より、現時点で、本剤投与によって心血管系事象のリスクが高くなる懸念は認められておらず、本剤投与時の心血管系事象の発現が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、現時点までに得られている本剤の臨床試験成績を踏まえると、心血管系事象の発現状況に臨床的に問題となる傾向は認められていないと考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、ナルコレプシー治療における本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のよう

に説明した。

ナルコレプシーは、ICSD-3-TR の診断基準では、日中の過度の眠気に加え、情動脱力発作 (カタプレキシー) の症状が認められる又は髄液中オレキシシン濃度の低下 (脳内オレキシシンの欠乏) が認められる場合には NT1、情動脱力発作の症状は認められず、髄液中オレキシシン濃度が正常値の場合には NT2 に分類される。

本邦においてナルコレプシーの症状 (日中の過度の眠気及び情動脱力発作) に関連した効能・効果を有する薬剤として、中枢神経刺激薬 (モダフィニル、メチルフェニデート塩酸塩及びペモリン) 及び三環系抗うつ薬 (クロミプラミン塩酸塩) が承認されているが、いずれも個々の症状に対する対症療法である。本剤は、OX2R 作動薬であり、NT1 の病因と考えられている脳内オレキシシンの欠乏に対して、オレキシシンを介した神経伝達を回復させることで、日中の過度の眠気及び情動脱力発作のいずれの症状に対しても改善することが期待される。

48) MedDRA SOC「心臓障害」に該当する事象

本剤は、NT1 患者を対象とした 3001 試験において日中の過度の眠気及び情動により誘発される突然の筋脱力（カタプレキシー）の改善が認められ（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であることから（7.R.2 参照）、本剤は NT1 の薬物治療において新たな選択肢となり得ると考える。

現在、本邦では、ICSD の診断基準に基づき診断され、治療を行うこととされている（日本神経治療学会「不眠・過眠と概日リズム障害に関する治療指針」（神経治療学 2016; 33: 573-609））ことを踏まえ、申請効能・効果を「ナルコレプシータイプ 1」とすることは妥当と考える。医学文献の蓄積等により、医療現場で NT1 を含む過眠症の疾患概念は広がっており、診断が睡眠検査設備のある施設を中心に行われることで、適切な診断・治療方針が担保できている。

機構は、以下のように考える。

3001 試験及び 2003 試験において、本剤の NT1 に対する有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能と考えられた（7.R.2 参照）ことから、本剤は、NT1 に対する新たな治療選択肢として医療現場に提供する意義はある。

現在、本邦の臨床現場において ICSD の診断基準に基づき、診断・治療が行われていることを前提とすれば、本剤の効能・効果を「ナルコレプシータイプ 1」とすることは差し支えない。ただし、本剤の投与に当たっては、ナルコレプシーの病態、診断、治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで本剤による治療がなされることが重要であり、また、本剤の投与対象について ICSD 等の適切な診断基準に基づき NT1 の診断がなされ、基準を満たす場合にのみ投与されるよう、添付文書等で注意喚起するとともに、関連学会等とも連携して、本剤の投与対象に関する医療現場への周知及び徹底をしていくことが重要である。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

NT1 患者を対象とした 3001 試験における本剤の用法・用量は、TAK-861-1001 試験成績、2001 試験成績及び NT1 患者の曝露－反応解析の結果に基づき検討した。2001 試験において、本剤 0.5 mg BID 投与により、MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアは改善が認められた一方で、WCR については明確な改善傾向が認められなかった。また、ESS 合計スコア及び WCR の曝露－反応関係は、本剤 2 mg BID 以上の用量では概ね平坦であったこと、本剤を 1 日 1 回投与したときと比較して、本剤を 1 日 2 回投与したときでは MWT による睡眠潜時の延長が 1 日を通じてより持続する傾向が認められたこと等を踏まえ、NT1 患者を対象とした 3001 試験における本剤の用法・用量は、1 回 1 mg 又は 2 mg を 1 日 2 回経口投与することとした。

3001 試験の結果、主要評価項目である「MWT による平均睡眠潜時³⁰⁾のベースラインから Week 12 までの変化量」について、プラセボ群と比較して本剤 1 mg BID 群及び本剤 2 mg BID 群の統計学的な有意差が認められた（表 33）。また、副次評価項目である「ESS 合計スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量」及び「Week 12 における WCR」は、それぞれ表 36 及び表 37 のとおりであり、いずれの用量においてもプラセボ群と比較して良好な傾向が認められた。2003 試験においても、本剤 1 mg BID 群及び本剤 2 mg BID 群いずれも、評価期間を通して有効性が維持される傾向が確認された（表 39～表 41）。本剤 2 mg BID 群では、評価項目によって本剤 1 mg BID と比較してより高い有効性が示された。安全性について、3001 試験において、全有害事象の発現割合はプラセボ群より本剤 1 mg BID 群及び本剤 2 mg BID 群で高かったものの、本剤 1 mg BID 群及び本剤 2 mg BID 群で明らかな違いは認められて

いない。不眠症及び尿関連事象は、NT1 患者を対象とした本剤の臨床試験の併合解析及び曝露－反応解析の結果より、本剤の用量／曝露量の増加に伴って上昇する傾向が認められたものの、3001 試験において、これらの有害事象の発現までの期間及び持続期間に本剤 1 mg BID 群と本剤 2 mg BID 群で明らかな差は認められなかった。以上より、2 mg BID についても推奨用法・用量の一つに設定することは妥当であり、複数の用量を選択可能とすることで、臨床現場において個々の患者ニーズに応じて用量を調整できる柔軟性を提供することができると考えた。

機構は、以下のように考える。

3001 試験における用法・用量の規定、並びに得られた有効性及び安全性の成績等を踏まえると、本剤の通常用量を 1 mg BID とすることに問題はない。3001 試験において、尿関連事象及び不眠症の発現割合は本剤 1 mg BID 群と本剤 2 mg BID 群で同程度であったものの、尿関連事象では重度の有害事象は本剤 2 mg BID 群のみで認められたこと、及び不眠症では本剤 1 mg BID 群と比較して、本剤 2 mg BID 群では中等度の有害事象の発現割合が高い傾向が認められ、本剤 1 mg BID 群においても重度の不眠症が認められていること等を踏まえると（7.R.2 参照）、安易に増量を行うべきでない。したがって、本剤 2 mg BID 群への増量については慎重に判断すべきであり、本剤 1 mg BID で効果不十分で、本剤 2 mg BID に増量しても安全性に問題がないと考えられる場合にのみ、本剤 2 mg BID の投与とすることが適切である。

なお、増量する場合は、中等度以上の尿関連事象や不眠症等の副作用の増加や重症化することがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこととし、減量も含め適切な用量を考慮する旨を注意喚起する必要がある。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

本剤の臨床試験における安全性情報等に基づき、現時点では製造販売後に明らかにすべき安全性上の懸念事項はないと考えるため、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により情報収集し、新たな懸念事項が認められた場合には、追加の医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。

機構は、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本剤投与時に特に注意を要する有害事象（尿関連事象、不眠、薬物乱用）に関する医療現場への情報提供、本剤に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、NT1 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。ただし、本剤の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後の調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

7.R.6 小児開発について

申請者は、本剤の小児開発について、6 歳以上の小児 NT1 患者を対象とした国際共同試験に日本人小児患者も組み入れる予定であると説明した。

機構は、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、申請者から提示された本剤の小児開発計画を確認した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のナルコレプシータイプ 1 に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 7 月 21 日

申請品目

〔販 売 名〕	オーゼイフル錠 0.5 mg、同錠 1 mg、同錠 2 mg
〔一 般 名〕	オベボレクストン
〔申 請 者〕	武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	令和 8 年 3 月 4 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 効能・効果について

本剤の効能・効果について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

- ・ 現時点で本邦では、ナルコレプシーの診療にあたる精神科医であれば、ICSD に基づいて NT1 を適切に診断することは可能である。本剤の添付文書の「効能・効果に関連する注意」の項において、ICSD の診断基準に基づき NT1 の診断がなされ、本剤の投与基準を満たす患者にのみ投与されるよう注意喚起するとの機構の方針は妥当である。
- ・ ナルコレプシーの治療は長期間に及ぶことから、本剤の投与継続に当たっては、病態、診断、治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで本剤による治療がなされることが重要である。添付文書における注意喚起だけでなく資材等を用いて、本剤の投与対象となる患者選択の判断及び治療管理等について適切に情報提供する必要がある。
- ・ 関連学会とも連携して、疾患概念の啓発活動を行うとともに、本剤の不適正使用の防止、また、使用状況の情報収集・評価を行い、継続して適正使用が確保されるよう対策を講じることが重要である。

機構は、申請者に、本剤の製造販売後における適正使用を推進するための方策について、関連学会等との連携も含めて検討するよう求めたところ、申請者から以下の点等の検討を進めている旨が説明された。

- ・ NT1 を含む過眠症の診療に携わる医師や医療関係者等が所属する学会と連携し、ナルコレプシーの病態、診断、治療等について医療現場の認識・理解を深め、その上で本剤の特性を踏まえて対象となる患者に投与されるよう周知徹底を図る。また、地域一般医療機関も含め、適正使用に関する情報提供活動及び資材を通して、適正使用の理解促進及び安全使用の徹底を行うとともに、使用状況について情報収集し、必要に応じて注意喚起を行うことで継続的な適正使用の確保に努める。
- ・ 添付文書に加えて、外部の医学専門家からの意見も踏まえて、医療従事者向け資材及び患者向け資材を作成し、医師等の医療関係者及び患者が、本剤の有効性・安全性、適正使用に必要な情報並びに治療上の留意点を十分に理解し、適切な治療管理を行うことができるよう情報提供を実施する。

機構は、以上の専門協議での議論及び「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の検討を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・効果]

ナルコレプシータイプ 1

[効能・効果に関連する注意]

- ・ 本剤の投与は、ナルコレプシータイプ 1 に関する病態、診断、治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで行うこと。
- ・ ナルコレプシータイプ 1 の診断は、ICSD^{注)} の診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

注) ICSD : International Classification of Sleep Disorders (睡眠障害国際分類)

1.2 用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・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。

[用法・用量に関連する注意]

- ・ 投与量を増加した場合に、不眠症、頻尿等の副作用の発現頻度が増加するおそれがある。オベポレクストンとして 2 mg を 1 日 2 回に増量した場合は、有効性及び副作用の状況を踏まえ、減量も含め適切な用量を考慮すること。
- ・ 中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用する場合は、オベポレクストンの血漿中濃度が上昇し、不眠症、頻尿等の副作用の発現頻度が増加するおそれがあるため、オベポレクストンとして

0.5 mg を 1 日 2 回経口投与とすること。

1.3 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の製造販売後の検討事項について、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 45 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 46 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 45 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
該当なし	・心血管系事象 ・肝障害 ・乱用の可能性	・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 ・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
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 46 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・医療従事者向け資材の作成、提供 ・患者向け資材の作成、提供 ・市販直後調査による情報提供

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

ナルコレプシータイプ 1

[用法・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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABT	1-aminobenzotriazole	1-アミノベンゾトリアゾール
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与後 0 から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h,ss}	Area under the concentration-time curve at steady state from time 0 to 24 hours	定常状態における投与後 0 から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-48h}	Area under the concentration-time curve from time 0 to 48 hours	投与後 0 から 48 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-72h}	Area under the concentration-time curve from time 0 to 72 hours	投与後 0 から 72 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	－
BID	Twice daily	1 日 2 回
BSEP	Bile salt export pump	－
Caco	Human colon adenocarcinoma	ヒト結腸癌由来
C _{avg,ss}	Average concentration during a dosing interval, at steady state	定常状態における平均濃度
CB1	Cannabinoid receptor type 1	カンナビノイド受容体タイプ 1
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent clearance after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C _{max,ss}	Maximum concentration at steady state	定常状態における最高濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attributes	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CVB	Covalent binding	共有結合
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DILI	Drug-induced liver injury	薬剤性肝障害
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	Half-maximal effective concentration	50%有効濃度
EDC	Electronic data capture	電子的データ収集

EDS	Excessive daytime sleepiness	日中の過度の眠気
EEG	Electroencephalogram	脳波
eGFR	estimated Glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
E _{max}	Maximum effect	最大効果
EMG	Electromyogram	筋電図
EOG	Electrooculogram	眼電図
ESS	Epworth sleepiness scale	エプワース眠気尺度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	Gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
hERG	human Ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジエタンスルホン酸
HLT	High level term	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC/BPS	—	間質性膀胱炎／膀胱疼痛症候群
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICSD	International classification of sleep disorders	睡眠障害国際分類
ICSD-3	International classification of sleep disorders, third edition	睡眠障害国際分類第3版
ICSD-3-TR	International classification of sleep disorders, third edition, text revision	睡眠障害国際分類第3版改訂版
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
IR	Infrared spectroscopy	赤外吸収スペクトル測定法
k _a	first order absorption rate constant	一次吸収速度定数
K _I	Inhibition concentration causing half-maximal inactivation	最大不活化速度の50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k _{inact}	Maximal inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDPE	Low density polyethylene	低密度ポリエチレン
LV dP/dt _{max}	Maximum rate of left ventricular pressure rise	左心室内圧最大上昇速度
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger Ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
mIPSS	modified International prostate symptom score	国際前立腺症状スコア改変版
MMRM	Mixed model for repeated measures	反復測定による線形混合効果モデル
MS	Mass spectrum	質量スペクトル

MSLT	Multiple sleep latency test	反復睡眠潜時検査
MWT	Maintenance of wakefulness test	覚醒維持検査
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ ン酸
NZW	New Zealand white	—
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴スペクトル測定法
NT1	Narcolepsy type 1	ナルコレプシータイプ 1
NT2	Narcolepsy type 2	ナルコレプシータイプ 2
OAT	Organic anion transporter	—
OATP	Organic anion transporting polypeptide	—
OCT	Organic cation transporter	—
OX-A	Orexin A	オレキシン A
OX-B	Orexin B	オレキシン B
OX1R	Orexin receptor type 1	オレキシン 1 受容体
OX2R	Orexin receptor type 2	オレキシン 2 受容体
P _{app}	Apparent permeability	見かけの透過係数
P _{app} A→B	Apical-to-basolateral apparent permeability	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
P _{app} B→A	Basolateral-to-apical apparent permeability	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PPK	Population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PR-B	Progesterone receptor B	プロゲステロン受容体 B
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ
PT	Preferred term	基本語
PTP	Press through packaging	—
QD	Once daily	1 日 1 回
QSAR	Quantitative structure-activity relationship	定量的構造活性相関
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 間隔
Q1	1st quartile	第 1 四分位群
Q ₁ /F	Apparent intercompartmental clearance after extravascular administration	見かけのコンパートメント間クリアランス
Q3	3rd quartile	第 3 四分位群
RAF	Relative activity factor	—
REM	Rapid eye movement	急速眼球運動
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SD	Sprague Dawley	—
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
Tg	Transgenic	トランスジェニック
TID	Three times daily	1 日 3 回
t _{max}	Time of first occurrence of C _{max}	最高濃度到達時間
t _{1/2}	Half life	半減期
UV	Ultraviolet spectrophotometry	紫外吸光度測定法

UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログスケール
V_c/F	Apparent central volume of distribution after extravascular administration	見かけの中心コンパートメントの分布容積
V_{pl}/F	Apparent peripheral volume of distribution after extravascular administration	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
WCR	Weekly cataplexy rate	1 週間あたりのカタプレキシー発現率
WHO	World health organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
2001 試験	—	国際共同第Ⅱ相試験 (TAK-861-2001 試験)
2002 試験	—	国際共同第Ⅱ相試験 (TAK-861-2002 試験)
2003 試験	—	国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (TAK-861-2003 試験)
3001 試験	—	国際共同第Ⅲ相試験 (TAK-861-3001 試験)
3002 試験	—	海外第Ⅲ相試験 (TAK-861-3002 試験)
本剤	—	オーゼイフル錠 0.5 mg、同錠 1 mg、同錠 2 mg
本薬	—	オベポレクストン