目次

略号一覧表 3
2.4 非臨床試験の概括評価 5
2.4.1 非臨床試験計画概略 5
2.4.2 薬理試験 7
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 7
2.4.2.1.1 In vitro 試験 7
2.4.2.1.2 In vivo 試験 7
2.4.2.2 副次的薬理試験 9
2.4.2.2.1 In vitro 副次的薬理試験 9
2.4.2.2.2 規制物質に対する oveporexton のコンピューショナル構造類似性解析 9
2.4.2.2.3 C57BL/6J マウスの排尿に対する oveporexton の作用 9
2.4.2.3 安全性薬理試験 10
2.4.2.3.1 中枢神経系 10
2.4.2.3.2 薬物依存性 11
2.4.2.3.3 心血管系 12
2.4.2.3.4 呼吸系 13
2.4.3 薬物動態試験 14
2.4.3.1 分析法 14
2.4.3.2 吸収 14
2.4.3.3 分布 15
2.4.3.4 代謝 16
2.4.3.5 排泄 17
2.4.3.6 薬物動態学的相互作用 17
2.4.3.6.1 CYP 誘導 17
2.4.3.6.2 CYP 阻害 18
2.4.3.6.3 トランスポーターとの相互作用 18
2.4.4 毒性試験 19
2.4.4.1 単回及び用量漸増投与毒性試験 19
2.4.4.2 反復投与毒性試験 20
2.4.4.2.1 ラット 20
2.4.4.2.2 サル 24
2.4.4.3 遺伝毒性試験 25
2.4.4.4 がん原性試験 26
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 27
2.4.4.5.1 受胎能及び初期胚発生 27
2.4.4.5.2 胚・胎児発生に関する試験 28
2.4.4.5.3 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 29
2.4.4.5.4 幼若動物を用いた毒性試験 30

2.4.4.6 その他の毒性試験 30
2.4.4.6.1 光毒性 30
2.4.4.6.2 肝毒性に関する機作検討試験 31
2.4.5 総括及び結論 31
2.4.5.1 結論及び oveporexton の安全域 37
2.4.6 参考文献一覧 38

表

表 2.4.5.1-1 MRHD（4 mg/日）における oveporexton の安全域 37

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
5-HT	5-hydroxytryptamine（セロトニン）
ABT	1-aminobenzotriazole（1-アミノベンゾトリアゾール）
AGP	alpha(1)-acid glycoprotein（α_1-酸性糖タンパク質）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
APDM	aminopyrine N-demethylase（アミノピリン N－脱メチル化酵素）
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（血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{24}	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours（投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{24,ss}$	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours at steady state（定常状態における投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{all}	area under the concentration-time curve including all timepoints（全時点を含めた血漿中濃度－時間曲線下面積）
BCRP	breast cancer resistance protein（－）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BSEP	bile salt export pump（－）
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）
CLF	cholyl-lysyl-fluorescein（－）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血漿中濃度）
$C_{max,ss}$	maximum observed concentration at steady state（定常状態における最高血漿中濃度）
$C_{max,ss,unbound}$	maximum observed concentration at steady state, unbound（定常状態における非結合型最高血漿中濃度）
CSA	Controlled Substances Act（規制物質法）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DDI	drug-drug interaction（薬物間相互作用）
DILI	drug-induced liver injury（薬物性肝障害）
EC_{50}	half-maximal effective concentration（50%有効濃度）
ECG	electrocardiogram（心電図）
EFD	embryo-fetal development（胚・胎児発生）
$E_2$17βG	estradiol-17-β-glucuronide（エストラジオール-17-β-グルクロニド）
E_{max}	maximal induction effect（最大誘導効果）
equiv	equivalent(s)（当量）
EROD	7-ethoxyresorufin O-deethylase（7-エトキシレゾルフィン O-ジエチル化酵素）
F	female(s)（雌）
f_{cvb}	fraction of metabolism leading to covalent binding（共有結合を引き起こす代謝反応の割合）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FEED	fertility and early embryonic development（受胎能及び着床までの初期胚発生）
GABA	gamma-aminobutyric acid（γ-アミノ酪酸）
GLDH	glutamate dehydrogenase（グルタミン酸脱水素酵素）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
hERG	human ether-à-go-go-related gene（ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子）
HSA	human serum albumin（ヒト血清アルブミン）
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration（50%阻害濃度）
ICH	International Council for Harmonisation（医薬品規制調和国際会議）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
K_I	concentration of compound producing 50% of the k_{inact} value（k_{inact} の 50%をもたらす化合物濃度）
k_{inact}	maximal inactivation rate constant（最大不活性化速度定数）
KO	knockout（ノックアウト）
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LE	Long Evans（－）
LOEL	lowest-observed-effect level（最小影響量）
LV dP/dt max	maximum rate of left ventricular pressure rise（左心室内圧最大上昇速度）
M	male(s)（雄）
MATE	multidrug and toxin extrusion（－）
MC	methylcellulose（メチルセルロース）
MDR	multidrug resistance protein（－）
MRHD	maximum recommended human dose（ヒトでの最大推奨用量）
MRP	multidrug resistance associated protein（－）
NA	not applicable（－）
NAC	N-acetyl-L-cysteine（N-アセチル-L-システイン）
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）
NMDA	N-methyl-D-aspartate（N-メチル-D-アスパラギン酸）
NOAEL	no-observed-adverse-effect level（無毒性量）
NOEL	no-observed-effect level（無影響量）
NT1	narcolepsy type 1（ナルコレプシータイプ 1）
OAT	organic anion transporter（－）
OATP	organic anion transporting polypeptide（－）
OCT	organic cation transporter（－）
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development（経済協力開発機構）
OX	orexin（オレキシン）
OX-A	orexin A（オレキシン A）
OX-B	orexin B（オレキシン B）
OX1R	orexin receptor 1（オレキシン 1 受容体）
OX2R	orexin receptor 2（オレキシン 2 受容体）
P_{app}	apparent permeability（見かけの透過係数）
Pgp	P-glycoprotein（P-糖タンパク質）
PPND	pre- and post-natal development（出生前及び出生後の発生）
PR-B	progesterone receptor B（プロゲステロン受容体 B）
REM	rapid eye movement（急速眼球運動）
SD	Sprague Dawley（－）
Tg	transgenic（トランスジェニック）
TK	toxicokinetic(s)（トキシコキネティクス）
$t_{1/2}$	half-life（半減期）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中濃度到達時間）
TRA	total radioactivity（総放射能）
UDPGT	uridine diphosphate-glucuronosyltransferase（ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素）
WT	wild type（野生型）

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

Oveporexton（TAK-861）は新規作用機序を有するファースト・イン・クラスの NT1 治療薬として開発されている。Oveporexton は、脳移行性を有する低分子化合物であり、経口投与可能な OX2R 選択的作動薬である。OX 神経ペプチドは OX 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（de Lecea et al., 1998）。また、OX は注意力、気分、代謝及び呼吸機能を調節する（Peyron et al., 1998）。NT1 は、脳内の OX 産生神経細胞の脱落が原因となって引き起こされる（Krahn et al., 2002; De la Herrán-Arita and García-García, 2014）。Oveporexton は OX2R を活性化することにより、覚醒状態を持続させ、カタプレキシーを含む異常な REM 睡眠関連症状を減少させる。

2 つの OX 神経ペプチドである OX-A 及び OX-B は共通の前駆ペプチドを由来とし（Sakurai, 2007）、ヒトとマウスの間で高度に保存されており、OX-A のアミノ酸配列は同一で、OX-B には 2 つのアミノ酸置換が存在する（Sakurai et al., 1998）。OX の作用は、2 つのシナプス後タンパク質共役型受容体である OX1R 及び OX2R によって介在される（Sakurai et al., 1998）。OX-A は OX1R と OX2R に同程度の結合親和性を示し、OX-B は OX1R と比較し OX2R に高い結合親和性を示す（Sakurai et al., 1998）。OX2R は哺乳類全体で高度に保存されており、ヒトとラットでアミノ酸配列 95%が一致し（Sakurai et al., 1998）、ヒトとサルで 98%～99%が一致する（米国国立衛生研究所、米国国立医学図書館、Protein BLAST、2025 年 3 月閲覧）。この高い類似性から、OX2R の機能特性はこれらの動物種全体で高度に保存されており、これらの動物種で oveporexton の薬力学的作用に関連があると考えられる。

一連の包括的な非臨床試験で、oveporexton の薬理学的、薬力学的及び毒性学的特性を評価した。Oveporexton の効力を裏付ける試験は、in vitro 及び in vivo の両モデルを用いて実施した。In vitro では、ヒト OX2R 又は OX1R を安定的に発現した CHO-K1 細胞において、oveporexton の選択性が確認された。In vivo では、WT マウス、OX2R KO マウス、NT1 のモデルマウスである OX/ataxin-3 Tg マウスを用いて oveporexton の薬力学的作用を評価した。OX の生理的濃度が低いと想定される睡眠期（Narita et al., 2023）に、マウスの覚醒時間に対する oveporexton の作用を評価した。また、OX/ataxin-3 Tg マウスを用いて、覚醒／睡眠の断片化及びカタプレキシー様症状などのナルコレプシーのいくつかの特徴が認められる活動期に、oveporexton の作用を更に評価した。さらに、ヒトと類似した単相性の睡眠／覚醒パターンを示す昼行性の動物であるカニクイザルで、oveporexton の覚醒作用を評価した。

Oveporexton の副次的薬理試験では、安全性を評価するために推奨される重要な標的を含む様々な受容体、イオンチャネル及び酵素に対する in vitro でのオフターゲット作用を評価した。排尿機能への影響は C57BL/6J マウスを用いて評価した。Oveporexton の安全性薬理試験では、oveporexton が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を in vitro 及び in vivo で評価した。これらの試験は ICH S7A「安全性薬理試験ガイドライン（2001）」及び S7B「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価（2009）」のガイドラインに従い GLP 適用下で実施した。さらに、FDA 及び EMA のガイドラインに従って薬物依存性試験（GLP 適用）により、ラットにおける oveporexton の依存性を評価した（2.6.2）。

In vitro 試験並びにマウス、ラット及びサルを用いた経口又は静脈内投与試験において、oveporexton の薬物動態特性を評価した。Caco-2 細胞を用いて、oveporexton の膜透過性を評価した。アルビノラット及び有色ラットで oveporexton の分布を評価した他、in vitro 及び in vivo での oveporexton の血球への移行を評価した。さらに、妊娠中のラット又は授乳中のラット及びその胎児又は出生児を用いて、組織分布試験及び代謝物同定試験を実施した。In vitro でのラット、サル及びヒトの血漿タンパク結合率並びに HSA、AGP 及びヒト肝ミクロソームに対する oveporexton のタンパク結合率も評価した。In vitro 及び in vivo 試験で、マウス、ラット、サル及びヒトにおける[^{14}C]oveporexton の代謝を評価した。マウス、ラット、サル及びヒトの肝ミクロソーム並びにヒト肝細胞で oveporexton の共有結合性を評価した。マウス、ラット及びサルに単回経口投与したときの oveporexton の排泄を評価した。加えて、in vitro での oveporexton による CYP 誘導試験及び阻害試験並びにトランスポーターとの相互作用試験を実施した。

Oveporexton の毒性を評価するための動物種として、げっ歯類では SD ラットを、非げっ歯類ではカニクイザルを選択した。いずれも、毒性評価に汎用される動物種で、十分に特性が明らかにされており、ヒトとの薬理学的関連性も高いと考えられることから、適切な動物種と考えられた。Oveporexton の薬理活性は、げっ歯類（マウス）及びサルで確認されている（2.6.2）。Oveporexton の非臨床安全性を評価した毒性試験には、ラットを用いた単回投与毒性試験、サルを用いた用量漸増投与毒性試験、ラット及びサルを用いた 2 週間の予備的な用量設定試験、ラットを用いた 4、13 及び 26 週間の反復投与毒性試験、並びにサルを用いた 4、13 及び 39 週間の反復投与毒性試験（TK 評価を含む）が含まれる。細菌を用いた復帰突然変異試験、in vitro 及び in vivo 小核試験並びにコメットアッセイを実施し、oveporexton の遺伝毒性を評価した。rasH2-nonTg マウスを用いた 1 及び 4 週間用量設定試験、rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間反復投与がん原性試験並びに SD ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験で、oveporexton のがん原性を評価した。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の他、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験及び最終的な胚・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を実施した。幼若ラットに対する毒性評価では、予備試験として単回及び 2 週間反復投与試験、並びに本試験として 6 週間反復投与試験を実施した。光毒性を評価するため、紫外～可視光領域の吸収スペクトルを測定した。肝毒性を評価するための機作検討試験として、細胞毒性、ミトコンドリア毒性、CLF 排出阻害及び肝微小組織を用いた本質性肝毒性を評価した。

Oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$ の平均値（3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの母集団薬物動態モデルの最終モデルに基づく予測値の平均値、以下同様）はそれぞれ 26.4 ng/mL 及び 369.6 h*ng/mL である（TAK-861_PopPK_Analysis_FINAL）。血漿中の oveporexton の非結合型分率はラット、サル及びヒトで同程度であったことから（ラット=0.045、サル=0.028、ヒト=0.037）（[redacted]）、in vivo 試験については、特に記載がない場合、母集団薬物動態モデルに基づく定常状態における曝露量の予測値及び非臨床試験における定常状態での曝露量[a]に

[a] いずれも血漿中oveporextonの総濃度に基づく。

基づき安全域を算出した。In vitro 試験については、各 in vitro 試験における oveporexton 濃度及び oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss,unbound}$（0.98 ng/mL）に基づき安全域を算出した。

主要な毒性試験は、ICH 基準及び OECD 相互承認データプログラムの加盟国で厚生省令第 21 号（1997 年 3 月 26 日）、これを一部改正した厚生労働省令第 114 号（2008 年 6 月 13 日）及び GLP 基準に関する省令を遵守して実施した。

結論として、包括的な非臨床薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験で得られた結果から、MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）での oveporexton の承認申請が裏付けられると考えられた。

2.4.2 薬理試験

一連の非臨床薬理試験で oveporexton の薬理学的及び薬力学的特性を評価した。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詳細を 2.6.2 及び 2.6.3 に示した。

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 In vitro 試験

ヒト OX2R 又は OX1R のいずれかを安定的に発現した CHO-K1 細胞を用いて、oveporexton のヒト OX2R 及び OX1R に対する作動薬活性を in vitro で評価した（[redacted] 及び [redacted]）。OX2R 及び OX1R 発現細胞において、oveporexton は濃度依存的に細胞内 Ca^{2+}の動員を誘導し、その EC_{50} はそれぞれ 0.0025 µmol/L 及び 7.5 µmol/L であった。結論として、oveporexton が OX2R に対し OX1R より 3,000 倍高い選択性を示すこと及び oveporexton のオフターゲット作用の評価（2.4.2.2）から、oveporexton が強力かつ選択性の高い OX2R 作動薬であることが示された。

2.4.2.1.2 In vivo 試験

初めに、OX の生理的濃度が低いと想定される睡眠期（Narita et al., 2023）に、マウスの覚醒時間に対する oveporexton の作用を評価した。C57BL/6J マウスの睡眠期に oveporexton を 10 mg/kg で投与したとき、媒体を投与したマウスと比較して、投与後最初の 1 時間の覚醒時間が有意に増加した（$p<0.001$）（[redacted]）。一方、OX2R KO マウスの睡眠期に oveporexton を 10 mg/kg で投与したとき、覚醒時間に対する影響はなかった（[redacted]）。これらの結果から、覚醒に対する oveporexton の作用は OX2R によって介在されることが示された。

さらに、視床下部における OX 産生神経細胞の 99%超が第 12 週までに選択的に脱落する導入遺伝子を発現させた NT1 のモデルマウスである OX/ataxin-3 Tg マウス（Hara et al., 2001）を用いて、oveporexton の作用を評価した。OX/ataxin-3 Tg マウスは、覚醒／睡眠の断片化及びカタプレキシーに似た行動停止など、NT1 の複数の表現型の特徴を示す（Hara et al., 2001）。OX/ataxin-3 Tg マウスの睡眠期に oveporexton を 0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg で投与したとき、媒体を投与したマウスと比較して、投与後 1 時間の覚醒時間が有意（いずれの用量でも $p<0.001$）かつ用量依存的に増加した（[redacted]）。また、同

腹仔 non-Tg マウスの睡眠期に oveporexton を 0.3、1 及び 3 mg/kg で投与したときも、覚醒時間が用量依存的に増加し、1 mg/kg（$p<0.01$）及び 3 mg/kg（$p<0.001$）では有意な作用が認められた。Oveporexton は OX/ataxin-3 Tg マウス及びその同腹仔 non-Tg マウスの睡眠期において、それぞれ 0.03 mg/kg 以下及び 1 mg/kg の最小有効用量で有意な覚醒作用を示したことから、OX/ataxin-3 Tg マウスとその同腹仔 non-Tg マウスで 30 倍以上の感受性の差があることが示唆された。しかし、同程度の覚醒作用を示すために必要な oveporexton の用量は、non-Tg マウスと比較して、OX/ataxin-3 Tg マウスでは約 10 分の 1 であった。以上より、NT1 のモデルマウスにおいて、oveporexton による覚醒作用がより低用量で認められた。

また、OX/ataxin-3 Tg マウスを用いて、覚醒／睡眠の断片化及びカタプレキシー様症状などのナルコレプシーのいくつかの特徴が認められる活動期に、oveporexton の作用を更に評価した。OX/ataxin-3 Tg マウスの活動期に oveporexton を 0.3 及び 1 mg/kg で投与したとき、投与後最初の 1 時間の覚醒時間が有意かつ用量依存的に増加した（$p<0.001$）（[redacted]）。また、0.3 及び 1 mg/kg のいずれの用量においても oveporexton は用量依存的かつ有意に覚醒の回数を減少させ（0.3 mg/kg で $p<0.01$、1 mg/kg で $p<0.001$）、覚醒の持続時間を延長させた（$p<0.001$）。

マウスのカタプレキシー様症状は覚醒状態から筋緊張消失及び REM 睡眠と区別できない脳波活動状態への突発的かつ直接的な移行である（Scammell et al., 2009）。OX/ataxin-3 Tg マウスを用いて、チョコレート誘発性カタプレキシー様症状に対する oveporexton の抑制作用を評価した（[redacted]）。OX/ataxin-3 Tg マウスの活動期に oveporexton を 0.1、0.3 及び 1 mg/kg で投与したとき、投与後最初の 3 時間のカタプレキシー様症状の発現は用量依存的に抑制され、その作用は 1 mg/kg では統計学的に有意であった（$p<0.01$）。以上より、oveporexton は NT1 の特徴であるカタプレキシー様症状を改善できることが示された。

Oveporexton を反復投与することにより OX2R の脱感作が生じる可能性を評価するため、成熟した雄性 OX/ataxin-3 Tg マウスの活動期に oveporexton 及び媒体を単回投与（oveporexton のみ）及び 14 日間反復投与し、覚醒時間を測定した（[redacted]）。OX/ataxin-3 Tg マウスに oveporexton を 1 mg/kg で単回投与及び反復投与したとき、媒体を投与したマウスと比較して、いずれも覚醒時間が有意に増加した（$p<0.001$）。さらに、oveporexton を単回投与したマウスと oveporexton を 14 日間反復投与したマウス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。これらの結果から、NT1 のモデルマウスに oveporexton を反復投与したとき、oveporexton の有効性が持続し、OX2R の脱感作が生じるリスクは低いことが示された。

マウスを用いた試験では、oveporexton の投与により覚醒時間が有意に増加し、これらの作用は OX2R の活性化を介していることが示された。しかし、マウスは多相性の睡眠／覚醒パターンを示す夜行性動物であるのに対し、ヒトは単相性の睡眠／覚醒パターンを示す昼行性動物である。したがって、ヒトと類似した単相性の睡眠／覚醒パターンを示す昼行性動物のカニクイザルを用いて、テレメトリーシステムを装着した自由行動下で、睡眠期における oveporexton の覚醒作用を評価した（[redacted]）。カニクイザルの睡眠期に oveporexton を投与したとき、覚醒時間が用量依存的に増加し、1 mg/kg で有意に増加した（$p<0.001$）。本試験から、正常な OX 濃度を有すると想定される昼行性の非ヒト

霊長類の睡眠期に oveporexton を投与したとき、有意な覚醒作用が認められることが示された。

2.4.2.2 副次的薬理試験

2.4.2.2.1 In vitro 副次的薬理試験

Oveporexton の副次的薬理試験では、安全性を評価するために推奨される重要な標的を含む様々な受容体、イオンチャネル及び酵素に対する in vitro でのオフターゲット作用を評価した（[redacted]、[redacted]）。本評価には、オピオイド受容体、5-HT 及びドパミンのトランスポーター及び受容体、並びに NMDA、GABA、ニコチン性アセチルコリン及びカンナビノイドの受容体などの乱用に関連する標的を含めた。Oveporexton 10 µmol/L（5,205 ng/mL）は、CB1 及び PR-B（それぞれ 58%及び 62%阻害）を除き、評価したいずれの受容体、イオンチャネル又は酵素にも有意な作用を示さなかった。Oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss}$ は 26.4 ng/mL、$C_{max,ss,unbound}$ は 0.98 ng/mL（ヒト血漿中の非結合型分率 0.037 に基づく）であることから、oveporexton が CB1 及び PR-B 受容体に影響を及ぼす濃度（5,205 ng/mL）は臨床使用で予想される $C_{max,ss,unbound}$ の 5,000 倍超であることを考慮すると、臨床使用において oveporexton がオフターゲット作用を及ぼす可能性は低いと考えられた。

さらに、oveporexton の潜在的なオフターゲット作用を評価するための in vitro 評価を実施した。この評価ではヒトの受容体、イオンチャネル及び酵素（計 47 種）をターゲットとし、安全性を評価するために推奨される重要な標的が含まれていた（Bowes et al., 2012）。CB1 拮抗作用に対する oveporexton の IC_{50} は 3.2 µmol/L（1,666 ng/mL）であり、oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss,unbound}$（0.98 ng/mL）に比べて 1,700 倍高い濃度であった。

総合すると、臨床使用において oveporexton がオフターゲット作用による影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.4.2.2.2 規制物質に対する oveporexton のコンピューテーショナル構造類似性解析

薬物依存性評価の一環として、コンピューテーショナルアプローチにより、oveporexton とスケジュール I～V の物質を含む米国 CSA で規定された各規制物質との構造的類似性を評価した（[redacted]）。スケジュール I～V の規制物質中に oveporexton と完全に一致するものはなく、また、「合成薬物乱用防止法（Synthetic Drug Abuse Prevention Act 2012）」又は「フェンタニル関連物質」の一時的なスケジューリングに関連する一般的な（Markush）構造とも一致するものはなかったことから、CSA で規定された規制物質と oveporexton の構造的類似性はないことが示された。

2.4.2.2.3 C57BL/6J マウスの排尿に対する oveporexton の作用

OX2R 作動薬は、患者の尿意切迫及び頻尿の増加に関連することから（Mignot et al., 2023）、成熟した雄性 C57BL/6J マウスを用いて oveporexton の排尿機能への影響を評価した（[redacted]）。覚醒時間は睡眠期で、排尿機能は活動期で評価した。Oveporexton を 3 及び 10 mg/kg で投与したとき、睡眠期の投与後最初の 3 時間に、マウ

スの覚醒時間が用量依存的かつ有意に延長した（p<0.001）。さらに、oveporexton を 3 及び 10 mg/kg で投与したとき、活動期に排尿頻度が有意に増加（3 mg/kg で p<0.05、10 mg/kg で p<0.01）したが、総尿量及び総飲水量に有意な影響はなかった。これらの結果は、マウスに対する oveporexton の投与が総尿量及び総飲水量に影響を及ぼすことなく排尿頻度の増加を誘発する可能性があることを示している。

2.4.2.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系機能に対する oveporexton の影響を GLP 適用下で評価した。心血管系への影響は、in vitro 試験に加え、覚醒下のサルにおけるテレメトリーシステムを用いた単回投与試験及び反復投与毒性試験（テレメトリーシステム不使用）において評価した。呼吸系への影響はラットを用いて評価した。強化効果を評価するために実施した静脈内投与による薬物依存性試験を除き、すべての in vivo 試験は強制経口投与により実施した。心血管系における予備的な試験を除き、すべての試験は GLP 適用下で実施した。また、ラットを用いて薬物依存性を評価した。中枢神経系、心血管系及び呼吸系機能に関する試験は、ICH S7A「安全性薬理試験ガイドライン（2001）」及び S7B「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価（2009）」に従って実施された。薬物依存性試験は、FDA ガイダンス「Center for Drug Evaluation and Research：Assessment of Abuse Potential of Drugs, Guidance for Industry, January 2017」及び EMA「Guideline on the Non-clinical Investigation of the Dependence Potential of Medicinal Products, March 2006」に従って実施された。依存性評価に関する非臨床試験は、FDA の Controlled Substance Staff によるプロトコールレビュー（20[redacted] 年 [redacted] 月受領）に基づき計画及び実施された。

心血管系に対する予備的安全性薬理試験の結果の詳細については、2.6.2.4.3 及び 2.6.3.4 に示した。

2.4.2.3.1 中枢神経系

雄性 SD ラットに、oveporexton を 0〔0.5%（w/v）MC 溶液〕、20、100 又は 1,000 mg/kg の用量で単回経口投与したときの、中枢神経系に対する影響を、Irwin 多次元観察に準じて検討した（[redacted]）。投与後 1 及び 2 時間には、20 及び 100 mg/kg 群の全動物（6 匹）及び 1,000 mg/kg 群の 3 匹で軽度の落ち着きのなさが認められた。20 mg/kg 群では、投与後 1 時間に 3 匹で軽度の警戒性の亢進が認められ、20 及び 100 mg/kg 群では、投与後 1～2 時間に 1 又は 2 匹で自発運動のわずかな増加が認められた。これらの所見は、いずれの用量でも投与後 4 時間以降には認められなかった。20 及び 100 mg/kg 群では、投与後 1 及び 2 時間に体温が上昇し、対照群の平均値との差の最大値はそれぞれ 1°C 及び 0.5°C であった。一方、1,000 mg/kg 群では投与 2、4 及び 8 時間後に体温が低下し、対照群の平均値との差の最大値は 0.7°C であった。

結論として、oveporexton は 20 mg/kg 以上で活動量の亢進を誘発し、体温に対する影響は用量範囲全体で一貫性がなかった。ラットにおける 4 週間反復投与毒性試験（[redacted]）で oveporexton 20 mg/kg を投与したときの Day 1 の雄の C_{max} は、oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss}$ の 127 倍であった。

2.4.2.3.2 薬物依存性

Oveporexton の薬物依存性を GLP 適用下で評価した。非臨床薬物依存性試験の結果を総合的に評価した結果、oveporexton は弱い強化効果を有するが、中枢神経刺激薬であるアンフェタミンと弁別刺激を般化せず、oveporexton そのものによる弁別刺激効果も引き起こさなかった。また、oveporexton による身体依存性は認められなかった。

2.4.2.3.2.1 薬物弁別試験

薬物弁別試験を 2 試験実施した。最初の試験は、2 レバー選択オペラント条件付け法により、アンフェタミンと媒体（生理食塩水）を弁別するよう訓練された雄性 Lister Hooded ラットを用い、ドパミン作動性刺激薬であるアンフェタミンによって生じる摂取感覚効果に対して oveporexton が般化する可能性を検討した（[redacted]）。陽性対照薬としてアンフェタミン、比較薬としてメチルフェニデート、ブプロピオン、モダフィニル及び phentermine を用いた。その結果、ラットにおける oveporexton の血漿中濃度が、oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss}$ と同程度又は 20 倍超の曝露量となる用量においても、oveporexton がアンフェタミンと類似の弁別刺激効果を示す可能性は低いことが示された。また、これらの結果は、ナルコレプシーの治療薬として承認されている薬剤を含む各種中枢神経刺激薬の作用と oveporexton は異なることを示している。

雄性 Lister Hooded ラットを用いた追加の薬物弁別試験を実施し、2 レバー選択オペラント条件付け法を用いて、oveporexton に対する薬物弁別能が確立するか否かを検討した。Oveporexton に対する薬物弁別能が確立した場合は、既知乱用薬物との摂取感覚効果の類似性を評価することとした（[redacted]）。Oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss}$ の約 5～20 倍超高い全身曝露量となる用量をラットに投与しても、oveporexton は薬物弁別刺激効果を引き起こさないことが示された。

2.4.2.3.2.2 自己投与試験

Oveporexton の強化効果を、コカインの静脈内自己投与を訓練させた雄性成熟 Lister Hooded ラットの静脈内自己投与モデルで評価した。Oveporexton の用量を 0.01、0.03、0.1 又は 0.3 mg/kg/0.2 mL infusion とし、FR5 のスケジュールで自己投与セッションを行い、媒体対照群と比較した（[redacted]）。

Oveporexton を 0.01、0.1 又は 0.3 mg/kg/0.2 mL infusion の用量で自己投与（静脈内 infusion）させたとき、強化効果は認められなかった。一方、0.03 mg/kg/0.2 mL infusion の用量では、媒体対照群と比較して弱いものの統計学的に有意な自己投与回数の増加が認められた。この反応は、陽性対照であるコカインと比較して統計学的に有意に低かった。コカイン（陽性対照）を 0.32 mg/kg/0.2 mL infusion の用量で静脈内自己投与させた結果、媒体対照群と比較して統計学的に有意な投与回数の増加が認められ、試験系の妥当性が確認された。

結論として、oveporexton はラット自己投与モデルにおいて弱い強化効果を有することが示唆された。

2.4.2.3.2.3 身体依存性試験

雌性 SD ラットに oveporexton を 28 日間反復経口投与し、投与を中止して oveporexton に関連した身体依存性を引き起こす可能性を検討した（[redacted]）。ラットに、媒体対照（0.5% MC）又は oveporexton を 2、10 又は 50 mg/kg BID（4、20 又は 100 mg/kg/日）で 28 日間強制経口投与した。1 日のうち 2 回目の投与は 1 回目の投与後 7 時間に行った。陽性対照としてリン酸コデイン（以下、コデイン）を 100 mg/kg BID（200 mg/kg/日）で投与した。コデイン、媒体対照又は oveporexton の投与中止後 7 日間にわたり退薬症候の有無を評価した。

Oveporexton の投与中止後、いずれの用量でも身体依存性を示す退薬症候は認められなかった。Oveporexton を最低用量（2 mg/kg BID）で投与したときのラットにおける曝露量（C_{max}）は、oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける曝露量の約 30 倍であったことから、oveporexton は身体依存性を示さないと考えられた。この結論は、oveporexton を MRHD で投与したときのヒトにおける曝露量の 400 倍を超える曝露量となる 50 mg/kg の用量で動物に BID 投与したときに退薬症候が認められなかったことによっても裏付けられた。

2.4.2.3.3 心血管系

2.4.2.3.3.1 In vitro での心血管系に対する影響

hERG 電流に対する oveporexton の影響を、hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞を用い、室温でのホールセルパッチクランプ法により評価した（[redacted]）。Oveporexton は 3 µg/mL まで hERG 電流に影響せず、IC_{50} は 3 µg/mL 超と推定された。Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay initiative で推奨された、組換え細胞株を用いた薬物－心臓イオンチャネル相互作用解析のための推奨電位プロトコル（20[redacted]）に準じた試験を、GLP 適用下で実施した。Oveporexton 0、0.3、1 及び 3 µg/mL の濃度で、ホールセルパッチクランプ法を用いて生理的温度で hERG チャネル電流を測定した（1 濃度あたりの細胞数：4）（[redacted]）。媒体対照の平均値で補正した 0.3、1 及び 3 µg/mL における阻害率は、それぞれ 2.2%、-0.2%及び 9.0%であり、媒体対照と比較して 3 µg/mL で統計学的に有意（$p<0.025$）であった。結論として、生理学的条件において、oveporexton は 3 µg/mL の濃度で hERG 電流に対してわずかであるが統計学的に有意（$p<0.025$）な阻害作用を示したが、50%阻害には達しなかった。IC_{50} は 3 µg/mL 超と推定された。Oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss,unbound}$（0.98 ng/mL）と比較すると、3 µg/mL での曝露量比は 3,000 倍超であった。

生理的温度での遅延性 Nav1.5 及び Cav1.2 電流の振幅に対する oveporexton の影響を、Nav1.5 及び Cav1.2 チャネルを安定発現させた HEK293 細胞を用い、1、3、10 及び 100 µmol/L の濃度で評価した（[redacted]）。Oveporexton は、検討した最高濃度である 100 µmol/L まで遅延性 Nav1.5 電流を阻害しなかった。100 µmol/L では遅延性 Nav1.5 電流に対して 1.4%±1.4%（ステップパルス）及び 1.7%±1.0%（ランプパルス）の低下がみられた。一方、oveporexton は Cav1.2 電流を阻害し、IC_{50} は 85.8 µmol/L（ステップパルス）及び 7.9 µmol/L（ランプパルス）であった。Oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）

で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss,unbound}$（0.98 ng/mL）と比較すると、7.9 μmol/L での曝露量比は 4,000 倍超であった。

2.4.2.3.3.2 In vivo での心血管系に対する影響

心血管系に対する oveporexton の影響を、テレメトリー送信機を埋め込んだ雄性カニクイザルを用いて GLP 適用下で検討した。Oveporexton を 0〔0.5%（w/v）MC 溶液〕、3、30 及び 300 mg/kg の用量で、ラテン方格法により、各動物に週 1 回、経口投与した（[redacted]）。

いずれの用量でも、左室拡張末期圧、ECG パラメータ又は ECG 波形の定性的評価において oveporexton に関連した変化はなかった。一般状態観察では、300 mg/kg の投与後約 15～17 時間に 4 匹中 1 匹で嘔吐が認められた。

全用量で、投与後 1～4 時間に全身血圧及び左室収縮期圧の上昇が認められ、300 mg/kg では、収縮期圧、拡張期圧、平均血圧及び左室収縮期圧の対照群との差は投与後 1 時間で最大となり、それぞれ+27、+19、+23 及び+28 mmHg であった。LV dP/dt max 及び心拍数でそれぞれ+1,618 mmHg/秒及び+42 拍／分であった。これらの変化はいずれも軽微、及び／又は一過性であったことから、有害な変化ではないと判断された。300 mg/kg の投与後 8～18 時間に LV dP/dt max の低下（投与後 8 時間で最大 639 mmHg/秒の低下）が認められたが、同時点で他の血行動態パラメータ（血圧又は心拍数）に影響がなかったため、これらは有害な変化ではないと判断された。

結論として、雄性カニクイザルに oveporexton を 3～300 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、全身血圧及び左室収縮期圧の上昇が認められた。300 mg/kg では LV dP/dt max 及び心拍数一過性に上昇し、その後、LV dP/dt max は低下した。いずれも、有害な変化ではないと判断された。Oveporexton を LOEL である 3 mg/kg で投与したときの C_{max} は、oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss}$ の 17 倍であった。

サルを用いた 4、13 及び 39 週間 GLP 適合反復投与毒性試験において、ECG 及び ECG 波形を評価した結果、ECG パラメータ又は波形に oveporexton に関連する変化は認められなかった（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）。

2.4.2.3.4 呼吸系

呼吸系に対する oveporexton の影響を、非拘束覚醒下の雄性 SD ラットを用いて検討した。呼吸数、1 回換気量及び分時換気量は、全身プレチスモグラフィーシステムを用いて測定した（[redacted]）。Oveporexton を 0〔0.5%（w/v）MC 溶液〕、20、100 又は 1,000 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与前及び投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に呼吸機能を評価した。

Oveporexton を投与したいずれの群においても、投与後 1、2 及び 4 時間の呼吸系パラメータは、oveporexton の薬理作用によるものと考えられる活動性亢進のため測定できなかった。しかし、本試験の投与量における oveporexton の血漿中濃度は、先行試験では投与後 1～8 時間までほぼ一定であったことを考慮すると、呼吸系パラメータに対する oveporexton の影響は、投与後 8 及び 24 時間の時点で適切に評価可能と考えられた。

対照群と比較して、20 及び 100 mg/kg の投与後 8 時間に呼吸数が、100 mg/kg の投与後 8 時間に分時換気量が、統計学的に有意に増加した（$p<0.05$）。1,000 mg/kg 群では、呼吸数及び分時換気量に統計学的有意差は認められなかった。いずれの投与量及び時点においても、1 回換気量に oveporexton に関連する変化は認められなかった。ラットにおける 4 週間反復投与毒性試験（[redacted]）で、oveporexton を呼吸系への影響に関する LOEL 20 mg/kg で投与したときの Day 1 の雄の C_{max}（3,350 ng/mL）は、oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss}$ の 127 倍であった。

2.4.3 薬物動態試験

Oveporexton の薬物動態特性を、in vitro 試験、毒性試験で使用した主な動物種のラット及びサルを用いた経口及び静脈内投与試験、並びにマウスを用いた試験で評価した。ラットを用いて、oveporexton の組織分布を評価した。In vitro 及び in vivo での oveporexton の血球への移行を評価した。In vitro で、血漿、HSA、AGP 及びヒト肝ミクロソームに対する oveporexton のタンパク結合率を測定した。In vitro 及び in vivo 試験で、マウス、ラット、サル及びヒトにおける[^{14}C]oveporexton の代謝を評価し、in vitro 試験で oveporexton の共有結合性を評価した。また、oveporexton の Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験、in vitro での代謝試験、トランスポーター相互作用試験並びに CYP 誘導試験及び阻害試験も実施した。マウス、ラット及びサルを用いて、oveporexton の排泄を評価した。吸収、分布、代謝、排泄及び DDI 試験並びにバリデーションを実施した生体試料分析法の詳細を 2.6.4 及び 2.6.5 に示した。

2.4.3.1 分析法

マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける oveporexton の血漿中濃度並びにマウス、ラット及びウサギにおける代謝物 M4 の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法により測定した（[redacted]）。バリデーションを実施した分析法は、すべての GLP 適用の非臨床試験を裏付けるものであった。結論として、バリデーションを実施した分析法は判定基準を満たした。

2.4.3.2 吸収

Oveporexton の薬物動態を評価するため、ラット（[redacted]）及びサル（[redacted]）を用いた単回投与試験を実施した。また、血液及び血漿中の TRA 及び oveporexton の薬物動態パラメータを評価するため、マウス（[redacted]）、ラット（[redacted]）及びサル（[redacted]）を用いた[^{14}C]oveporexton の単回投与試験も実施した。

ラット及びサルに oveporexton を経口投与したとき、oveporexton は速やかに吸収され、oveporexton の t_{max} は約 2～3 時間以内であった。Oveporexton を静脈内投与したときの oveporexton の $t_{1/2}$ は、ラットで 0.7 時間、サルで 3.5 時間であった。ラットに oveporexton を 10 mg/kg で経口投与時の oveporexton のバイオアベイラビリティは 320.2%であった。ラットでの oveporexton の曝露量は、10～30 mg/kg で用量比を上回って増加した。ラットでは oveporexton を経口投与したときの薬物動態が非線形であり、静脈内投与時の用量が 1 mg/kg

と低かったため、バイオアベイラビリティが過大評価されていると考えられたため、結果の解釈には注意が必要である。サルに oveporexton を経口投与時の oveporexton のバイオアベイラビリティは 32.3%であった。サルでの oveporexton の曝露量は、1～3 mg/kg で経口投与したとき、用量に比例して増加した。[^{14}C]oveporexton を単回経口投与したとき、[^{14}C]oveporexton 関連物質の吸収は良好であり、[^{14}C]oveporexton 関連物質の $t_{1/2}$ はマウスで 2.3 時間、ラットで 5.6 時間、サルで 21.1 時間であった。

Caco-2 細胞を用いて、oveporexton の P_{app} 及び排出比を評価した（[redacted]）。[^{14}C]oveporexton（1 μmol/L）の管腔側から基底膜側への P_{app} は 17.0×10^{-6} cm/sec、基底膜側から管腔側への P_{app} は 27.8×10^{-6} cm/sec であった。[^{14}C]oveporexton の P_{app} 比は 1.6 であった。管腔側から基底膜側への[^{14}C]oveporexton の P_{app} は、[^{3}H]ミノキシジル（高透過性マーカー）の 3 倍であった。以上より、oveporexton は高い透過性を示し、Pgp 及び BCRP の基質ではないことが示された。

2.4.3.3 分布

[^{14}C]oveporexton 関連物質は LE（有色）ラットの組織に広く分布した（[redacted]）。[^{14}C]oveporexton 関連物質の曝露量が最も大きかった（AUC_{all} が 3,000 h*μg equiv/g 超）組織は、副腎皮質、副腎及び肝臓であった。[^{14}C]oveporexton 関連物質の曝露量が小さかった（AUC_{all} が 100 h*μg equiv/g 未満）組織は、脊髄、脳（小脳、大脳及び髄質）、水晶体及び骨であった。メラニンへの結合を示す所見は認められなかった。さらに、SD（非有色）ラットにおける[^{14}C]oveporexton 関連物質の組織分布及び曝露量のパターンは、LE ラットと類似していた。

In vitro 試験において、[^{3}H]oveporexton の血漿タンパク結合率は、ラット、サル及びヒトで 95.5%～97.8%であった。0.5～5 μg/mL の範囲で、ラットでは濃度依存性がわずかに認められたが、サル及びヒトでは濃度依存性は認められなかった（[redacted]）。[^{14}C]oveporexton はヒト血漿中の HSA 及び AGP のいずれにも結合した（[redacted] 及び [redacted]）。ラット、サル及びヒトにおける[^{14}C]oveporexton の血球移行率は低く、12.4%～24.9%であった（[redacted]）。In vivo 試験で[^{14}C]oveporexton 関連物質の AUC 比（血液／血漿）は 0.681～0.781 であり、マウス、ラット及びサルにおいて[^{14}C]oveporexton 関連物質の血球への分布は小さいことが示唆された（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）。

授乳中及び妊娠中の雌アルビノ SD ラットを用いて、[^{14}C]oveporexton の乳汁分泌及び胎盤通過性を評価した。すべての母動物に[^{14}C]oveporexton を 100 mg/kg（目標放射能量：約 200 μCi/kg）で単回経口投与した（[redacted]）。妊娠中のラット及び胎児で、[^{14}C]oveporexton 関連物質が羊膜、羊水、胎児血液、胎児組織及び胎盤に広く分布したことから、[^{14}C]oveporexton 関連物質は妊娠中のラットの胎盤を通過して胎児に移行することが示された。また、授乳中のラットでは[^{14}C]oveporexton 関連物質が乳汁中に分泌されることも示された。

2.4.3.4 代謝

ラット、サル及びヒトの肝細胞において、[^{14}C]oveporexton は時間依存的に消失した（[redacted]）。ヒト肝細胞を用いて ABT を添加して又は非添加で[^{14}C]oveporexton の代謝安定性を評価した試験で、oveporexton は CYP により代謝され、oveporexton の代謝に対する CYP の相対的寄与率は 100%であった。

CYP 発現ミクロソーム（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）を用いた試験で、oveporexton（1 µmol/L）は、NADPH 生成系の存在下で CYP2C9、2D6 及び 3A4 により代謝されることが示された（[redacted]）。CYP2C9、2D6 及び 3A4 の固有クリアランスはそれぞれ 0.0165、0.0147 及び 0.275 µL/min/pmol P450 であった。relative activity factor を用いて算出した CYP2C9、2D6 及び 3A4 の相対的寄与率は、それぞれ 2.6%、0.1%及び 97.3%であった。

マウス、ラット、サル及びヒトの肝細胞を用いて、oveporexton の in vitro での代謝物プロファイルを評価した（[redacted]）。ヒト及び非臨床動物種の肝細胞で、[^{14}C]oveporexton は M1、M4、M5、M6、M7、M8、M9、M10、M11、M12 及び M13 に代謝された。Oveporexton は、一酸化代謝により M4、M5、M6 及び M12 に、酸化的開環及び一酸化代謝により M11 に、グルクロン酸抱合により M13 に、一酸化代謝及びグルクロン酸抱合により M8 及び M9 に、一酸化代謝及び硫酸抱合により M10 に、酸化的脱フッ素化及びグルタチオン抱合により M1 及び M7 に代謝されると推定された。酸化的脱フッ素化及びグルタチオン抱合により生成される 2 つの代謝物（M1 及び M7）は、マウス、ラット、サル及びヒトの肝細胞において同定されたすべての代謝物の合計のそれぞれ 51.8%、70.8%、19.4%及び 14.9%を占めた。ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

マウス、ラット及びサルに[^{14}C]oveporexton を単回経口投与し、非臨床動物種における in vivo での代謝経路を評価した（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）。すべての動物において、血漿中の主な構成成分は oveporexton（未変化体）であり、TRA に占める割合は、マウスで 95.6%、ラットで 92.5%、サルでは 75.5%であった。マウス、ラット及びサルに[^{14}C]oveporexton を経口投与したとき、血漿、尿、糞及び胆汁中に 44 の代謝物が検出され、液体クロマトグラフィー／高分解能質量分析により代謝物の化学構造解析を実施した。マウスにおける in vivo での推定代謝経路は、脱フッ素を伴う及び伴わない酸化、それに続くグルクロン酸抱合並びに酸化的脱フッ素化に続くメチルチオ抱合であった。ラットにおける in vivo での推定代謝経路は、脱フッ素を伴う及び伴わない酸化、それに続くグルクロン酸抱合、酸化を伴う硫酸抱合及び酸化的脱フッ素化（又は更なる酸化）に続くグルタチオン関連抱合であった。サルにおける in vivo での推定代謝経路は、脱フッ素を伴う及び伴わない酸化、それに続くグルクロン酸抱合並びに酸化的脱フッ素化に続くメチルチオ抱合であった。

探索的な評価として、TAK-861-1001 試験で得られたヒトにおける血漿中及び尿中の代謝物の同定を実施し、半定量的液体クロマトグラフィー／質量分析法により各代謝物の相対量を測定した（[redacted]）。健康被験者に oveporexton を 25 mg の用量で単回経口投与後（コホート A5）及び 20 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与後（コホート B2）の血漿検体では 3 つの代謝物（M4、M12 及び M30）が、尿検体では 12 の代謝物（M4、M6、M8、M9、M11、M12、M13、M16、M17、M20、M29 及び M31）が検出された。コホート B2

（Day 14）の血漿中での oveporexton（未変化体）に対する代謝物 M4 の割合は 11.9%であったことから、代謝物 M4 はヒト血漿中の主要な代謝物（TRA に占める割合が 10%超）であることが示唆された。しかし、その後の最終的なヒトマスバランス試験（TAK-861-1003 試験）において、ヒトにおける血漿中の TRA に占める代謝物の割合はいずれも 10%未満であることが確認されたため（2.7.2、[redacted]）、その後の oveporexton の臨床試験で代謝物 M4 の血漿中濃度は測定しなかった。

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が [redacted] mg 未満である薬物は、免疫介在性 DILI のリスクが低いことが示されている（[redacted]）。ヒト肝細胞を用いた 4 つの試験で[^{14}C]oveporexton の共有結合性を評価した。4 つの試験それぞれについて、臨床試験で評価したヒトにおける 1 日投与量である 4 及び 7 mg、吸収率（値は 1 に設定）、代謝により消失する割合（値は 1 に設定）及び f_{cvb} を用いて 1 日あたりの共有結合量を算出した（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）。Oveporexton の MRHD である 4 mg/日に基づく 1 日あたりの共有結合量の推定値は 0.211～0.566 mg/日であった。以上より、予定される臨床用量での oveporexton の 1 日あたりの共有結合量の推定値は [redacted] mg/日未満であった。

ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、ヒト肝ミクロソームタンパク質との[^{14}C]oveporexton 関連物質の共有結合には主に CYP3A4 が関与していることが示され、評価した他のすべての主な CYP の寄与はわずかであることが示された（[redacted]）。また、トラッピング試薬であるグルタチオンを用いて[^{14}C]oveporexton の代謝活性化の機序を評価したところ、グルタチオン存在下で[^{14}C]oveporexton を CYP3A4、CYP2C19 及び CYP3A5 発現ミクロソームとともにインキュベーションしたとき、グルタチオンにトラップされた反応性代謝物として M1 及び M7 が認められた（[redacted]）。さらに、oveporexton の代謝活性化は主にエポキシ化反応によって引き起こされ、反応性代謝物であるエポキシドはグルタチオンによって捕捉される可能性があることが示された（[redacted]）。

2.4.3.5 排泄

マウス、ラット及びサルを用いて、oveporexton の排泄を評価した（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）。マウス、ラット及びサルに[^{14}C]oveporexton を経口投与したとき、[^{14}C]oveporexton 関連物質は主に糞中へ排泄され、[^{14}C]oveporexton 関連物質の尿中への排泄はわずかであった。胆管カニュレーションを施したラットでは、[^{14}C]oveporexton 関連物質のほとんどが胆汁中に排泄されていたことから、oveporexton は主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された。

2.4.3.6 薬物動態学的相互作用

2.4.3.6.1 CYP 誘導

ドナー3 例から調製したヒト凍結肝細胞を用いて、5 つの CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4）の遺伝子発現に対する oveporexton（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L）の誘導作用を評価した（[redacted]）。Oveporexton 30 µmol/L における CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4 の遺伝子発現の変化倍率の平均値は、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。ドナー3 例から調製した肝細胞の間に顕著な差は認められなかった。CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4 の E_{max} の平均値はそれぞれ 1.89、4.38、4.41、4.62 及び 44.1 であり、CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4 の EC_{50} の平均値はそれぞれ 6.21、2.87、3.54、50.1 及び 2.75 μmol/L であった。以上より、oveporexton に CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4 に対する誘導作用があることが示された。

2.4.3.6.2 CYP 阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて、7 つの CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5）のマーカー活性に対する oveporexton の阻害作用を評価した（[redacted]）。また、NADPH 存在下で oveporexton（0、0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μmol/L）とともにヒト肝ミクロソームを 30 分間プレインキュベートしたときの CYP 活性に対する oveporexton の時間依存的阻害作用を検討した。プレインキュベーションなしの評価では、oveporexton は CYP2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5（ミダゾラム 1'-水酸化）活性を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 21、18、13、4.6 及び 18 μmol/L であった。また、oveporexton は CYP1A2、2B6 及び 3A4/5（テストステロン 6β-水酸化）活性に対しては阻害作用を示さなかった（IC_{50}：30 μmol/L 超）。プレインキュベーションありの評価では、oveporexton は CYP2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5（ミダゾラム 1'-水酸化及びテストステロン 6β-水酸化）活性を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 29、22、16、3.7、4.0 及び 4.7 μmol/L であった。また、oveporexton は CYP1A2 及び 2B6 活性に対しては阻害作用を示さなかった（IC_{50}：30 μmol/L 超）。

別の試験で、ヒト肝ミクロソームを用いて、oveporexton による CYP3A4/5 の時間及び濃度依存的阻害の速度論パラメータを評価した（[redacted]）。NADPH 存在下で oveporexton（0～100 μmol/L）とともにヒト肝ミクロソームを 0、5、10、15、20 及び 30 分間インキュベーションしたとき、CYP3A4/5 活性の時間依存的な低下が認められ、k_{inact} は 0.05079/min、K_I は 11.83 μmol/L であった。

以上の結果から、oveporexton は CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 活性に対して直接的な阻害作用を有することが示された。また、oveporexton にはヒト肝ミクロソームで CYP3A4/5 活性に対する時間依存的阻害作用も認められた。

2.4.3.6.3 トランスポーターとの相互作用

ヒト排出トランスポーターである Pgp、BCRP、BSEP、MDR3、MRP2、MRP3 及び MRP4 並びにヒト取り込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して、oveporexton の阻害作用を検討した（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）。Oveporexton は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないものの、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した典型的基質の輸送に対して阻害作用を示した。Oveporexton は、BSEP、MDR3、MRP3 及び MRP4 を介した典型的基質の輸送も阻害したが、ヒト MRP2 を介した $E_2$17βG の輸送は阻害しなかった。

In vitro での DDI パラメータ、oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 投与後の oveporexton の定常状態における曝露量の予測値、及び ICH M12「薬物相互作用試験に関するガイドラ

イン（2024）」（以下、ICH M12 DDI ガイドライン）に記載されている基本モデルに基づき、oveporexton を介した DDI リスクとして、CYP3A4/5 に対する誘導作用及び時間依存的阻害作用を示す可能性が示された。また、oveporexton の代謝には CYP3A4 が大きく関与していることから、oveporexton は CYP3A4/5 阻害剤及び誘導剤との併用により DDI を受けるリスクがある。したがって、これらのリスクを、生理学的薬物速度論モデル及び臨床試験において更に評価した（2.7.2）。CYP3A4/5 を除き、oveporexton が直接的な CYP 阻害作用又は誘導作用により DDI を引き起こすリスクはないと考えられた。また、トランスポーターを介して oveporexton が DDI を受けるリスク又は DDI を引き起こすリスクもないと考えられた。

2.4.4 毒性試験

Oveporexton を用いて実施した包括的な毒性試験には、SD ラットを用いた単回投与毒性試験、カニクイザルを用いた用量漸増投与毒性試験並びにラット及びサルを用いたそれぞれ最長 26 及び 39 週間の反復投与毒性試験が含まれる。遺伝毒性は in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験で評価した。がん原性及び生殖発生毒性評価のための用量設定試験として、rasH2-nonTg マウスを用いた 1 及び 4 週間反復投与試験並びに非妊娠 New Zealand White ウサギを用いた 1 週間反復投与試験を実施した。がん原性は、rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間反復投与がん原性試験及び SD ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験で評価した。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・胎児発生に関する予備試験及び最終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を実施した。幼若ラットに対する毒性評価では、予備試験として単回及び 2 週間反復投与試験、並びに本試験として 6 週間反復投与試験を実施した。光毒性を評価するため、紫外～可視光領域の吸収スペクトルを測定した。肝毒性を評価するための機作検討試験として、細胞毒性、ミトコンドリア毒性、CLF 排出阻害及び肝微小組織を用いた本質性肝毒性を評価した。

主要な毒性試験は、GLP 適用下で実施した。非臨床毒性試験で得られた NOAEL における oveporexton の曝露量を、MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける曝露量と比較して算出した oveporexton の安全域を表 2.4.5.1-1 に示した。Oveporexton の毒性試験の詳細は 2.6.6 及び 2.6.7 に示した。

Oveporexton の一般毒性評価にはラット及びサルを用いた。OX2R は哺乳類全体で高度に保存されており、ヒトとラットでアミノ酸配列の 95%が一致し（Sakurai et al., 1998）、ヒトとサルで 98%～99%が一致する（米国国立衛生研究所、米国国立医学図書館、Protein BLAST、2025 年 3 月閲覧）。また、一連の効力を裏付ける試験で、げっ歯類（マウス）及びサルの薬理学的関連性が確認されている（2.4.2.1 及び 2.6.2）。

2.4.4.1 単回及び用量漸増投与毒性試験

SD ラットに oveporexton を単回経口投与したときの急性毒性を GLP 非適用下で評価した（19-341-ac）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、100、300 又は 1,000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。試験期間中の死亡は認められず、いずれの用量においても

oveporexton に起因する一般状態の異常は認められなかった。Oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は 100～1,000 mg/kg の範囲で用量比を下回って増加した。

カニクイザルに oveporexton を用量漸増投与したときの毒性を GLP 非適用下で評価した（19-340-ac）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、100、300 又は 1,000 mg/kg の用量で、5～6 日間隔で強制経口投与した。試験期間中に死亡は認められなかった。300 mg/kg 以上で嘔吐が、1,000 mg/kg で軽度な摂餌量の減少が認められた。Oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、100～1,000 mg/kg の範囲で用量比を下回って増加した。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

SD ラット（6 週齢）に対し、oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、1 日 1 回強制経口投与する 2、4、13 及び 26 週間の反復投与毒性試験を実施した。カニクイザル（2～5 歳）に対し、oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、1 日 1 回強制経口投与する 2、4、13 及び 39 週間の反復投与毒性試験を実施した。すべての反復投与試験で oveporexton の TK 評価を実施し、ラット 26 週間試験では血漿中の M4 濃度を測定した。Oveporexton はフッ素原子を含有する化合物であり、in vitro 代謝試験において脱フッ素代謝物が検出されたことから、一部の試験では血漿中のフッ化物イオンを測定した。

GLP 非適用下で実施した用量設定毒性試験の詳細については、2.6.6.3 並びに 2.6.7.6 及び 2.6.7.7 に示した。Oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける曝露量と主な毒性試験の曝露量を比較して算出した安全域を表 2.4.5.1-1 に示した。

2.4.4.2.1 ラット

ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験を GLP 適用下で実施した。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、20、100 又は 1,000 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 4 週間反復強制経口投与した（[redacted]）。C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は用量比を下回って増加し、C_{max} 及び AUC_{24} は Day 1 と Day 28 で同程度であったが、1,000 mg/kg/日の雄では、Day 28 の値は Day 1 に比べやや低かった。C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雌雄で同程度であったが、Day 28 における 1,000 mg/kg/日では、雌が雄より高値を示した。血漿中フッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、用量比を下回って増加し、雌雄で同程度であった。

切歯、肝臓、甲状腺、副腎及び卵巣に oveporexton に関連する変化が認められた。1,000 mg/kg/日では、切歯においてエナメル芽細胞の変性が認められたが、この変化は軽微であり、一般状態及び剖検時の肉眼的観察において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た。肝臓では、100 mg/kg/日以上で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、100 mg/kg/日以上で肉眼的な肝臓の腫大、100 mg/kg/日以上の雄及び 20 mg/kg/日以上の雌では肝重量の増加を伴っていた。肝薬物代謝酵素活性の測定では、100 mg/kg/日以上の雄及び 20 mg/kg/日以上の雌で APDM 及び EROD 活性の上昇が、100 mg/kg/日以上の雌雄で UDPGT 活性の上昇が認められた。以上の結果から、肝臓における所見は、肝薬物代謝酵素の誘導に起因する適応性変化であり、毒性ではないと判断された。さらに、100 mg/kg/日以上で甲状腺濾胞細胞の肥大が認められ、本所見も肝薬物代謝酵素誘導に関連するものと考えられたことから、毒性ではないと判断された。副腎では、100 mg/kg/日以上の雄及び 1,000 mg/kg/日

の雌で副腎皮質のびまん性空胞化の増加が、卵巣では、100 mg/kg/日以上で間質細胞の空胞化が認められた。これらの器官でみられた空胞化は、軽微であり、壊死性の変化及び器官重量の変化を伴わなかったことから、毒性ではないと判断された。

結論として、本試験における NOAEL は雌雄ともに 1,000 mg/kg/日と判断された。NOAEL を反復投与したときの Day 28 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 16,000 ng/mL 及び 203,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 32,200 ng/mL 及び 537,000 h*ng/mL であった。

SD ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験を GLP 適用下で実施した（[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、20、100 又は 1,500 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 13 週間反復強制経口投与し、その後 4 週間の休薬期間を設定した。Oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、Day 1 及び Week 13 ともに用量比を下回って増加した。反復投与後の Week 13 における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、1,500 mg/kg/日の雄における AUC_{24} を除き、Day 1 の値と同程度であった。Week 13 における 1,500 mg/kg/日の雄の AUC_{24} は、Day 1 より低値であった。C_{max} 及び AUC_{24} に明確な性差は認められなかったが、Week 13 における 1,500 mg/kg/日では雌が雄より高値を示した。

1,500 mg/kg/日の雌 1 匹を Day 10 の投与前に、動物の状態悪化のため安楽殺した。安楽殺直前（9 回目投与の約 24 時間後）の血漿中 oveporexton 濃度は、61,300 ng/mL であり、同用量の Day 1 における雌の C_{max} の平均値よりも高かった。この動物の体重は Day 4～10 にかけて徐々に減少し、Day 10 の安楽殺前には自発運動量の低下、呼吸緩徐、低体温及び削痩が認められた。Oveporexton に関連した剖検時の肉眼的所見として、栄養不良、腸間膜リンパ節、脾臓及び胸腺の小型化、並びに腺胃における多発性の暗赤色巣が認められた。病理組織学的所見としては、腎集合管の軽微な単細胞壊死及び軽度の再生が認められた。さらに、全身状態の悪化及び／又はストレスに起因すると考えられる種々の病理組織学的所見が認められた。すなわち、血液・リンパ系組織では造血細胞及び／又はリンパ球の細胞充実性低下、消化器系では腺胃の多発性びらん及び顎下腺の腺房萎縮、雌性生殖器系では卵巣の閉鎖卵胞数の増加並びに子宮及び膣の萎縮、内分泌系及び外表系では副腎のびまん性空胞化の減少及び皮下組織の脂肪細胞の萎縮が認められた。全身状態の悪化及び病理所見に関連する白血球パラメータの低下、腎パラメータの上昇及び電解質バランスの異常等の血液学的検査及び血液生化学的検査値の異常が認められたが、状態悪化の原因は不明であった。

Oveporexton はフッ素原子を含有する化合物であり、脱フッ素代謝物が in vitro 及び in vivo 試験で検出されている。一般状態観察において、1,500 mg/kg/日で Week 10 以降に切歯の白色化が認められ、Week 11 以降には切歯の欠損が認められた。切歯の欠損は休薬期間の初期にも同程度の頻度で認められ、病理組織学的にはエナメル芽細胞の変性と関連していた。休薬期間終了時には、新たな切歯の成長に伴い切歯の欠損の発現頻度は低下した。切歯の白色化は、1,500 mg/kg/日のすべての雄及び雌において投与期間終了時に認められ、休薬期間中も継続してみられた。これら切歯における所見は毒性と判断されたが、げっ歯類特有の代謝及び切歯の持続的成長に起因する種特異的なフッ素症と考えられた。したがって、ラットで観察された歯の所見はヒトへの外挿性はないと考えられた。なお、サルを用いた 39 週間までのいずれの反復投与毒性試験においても、フッ化物イオンに起因する毒性は認められなかった。

Oveporexton に関連する病理学的所見が、上述の切歯に加え腎臓、肝臓、甲状腺、副腎、卵巣、十二指腸、下垂体及び精巣で認められたが、いずれも毒性ではないと判断された。腎臓では、1,500 mg/kg/日の雌 1 匹に肉眼的に白色巣がみられた。1,500 mg/kg/日の雌で近位及び遠位尿細管の拡張がみられ、100 mg/kg/日以上では腎重量の増加を伴っていた。腎臓におけるこれらの所見は、病理組織学的に壊死性変化が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。肝臓では、20 mg/kg/日以上で器官重量の増加が、100 mg/kg/日以上で肉眼的な腫大及び小葉中心性肝細胞の肥大が認められた。これらの所見は、肝薬物代謝酵素の誘導に関連した適応性変化と考えられ、毒性ではないと判断された。同時に、100 mg/kg/日以上で認められた甲状腺濾胞細胞の肥大についても、肝薬物代謝酵素誘導に関連した変化と考えられたことから、毒性ではないと判断された。副腎では、1,500 mg/kg/日の雌で器官重量の増加が、100 mg/kg/日以上の雄並びに 1,500 mg/kg/日の雌で皮質のびまん性空胞化の増加が認められたが、その程度は軽微であり、副腎機能障害を示唆する所見は認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。卵巣では、100 mg/kg/日以上で間質細胞の空胞化が認められたが、壊死性変化ではなく、器官重量の変化も伴っていなかったことから、毒性ではないと判断された。十二指腸では、1,500 mg/kg/日の雌でびらんが自然発生性を上回る頻度で認められたが、変化は軽微であったことから、毒性ではないと考えられた。また、1,500 mg/kg/日の雌で下垂体重量の減少が、雄で精巣重量の増加が認められたが、いずれも変化は軽微であり、病理組織学的変化を伴っていないことから、毒性ではないと考えられた。

休薬期間中、退薬症候を示唆する一般状態変化又は体重減少は認められなかった。Oveporexton に関連するすべての変化は、1,500 mg/kg/日における切歯の白色化を除き、4 週間の休薬期間後に消失又は頻度及び程度が回復する傾向が認められた。

結論として、本試験における NOAEL は雌雄ともに 100 mg/kg/日と推定された。NOAEL を反復投与したときの Week 13 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24}の平均値は、雄でそれぞれ 9,090 ng/mL 及び 128,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 12,400 ng/mL 及び 164,000 h*ng/mL であった。

SD ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験を GLP 適用下で実施した（[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、10、100 又は 750 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 26 週間反復強制経口投与し、その後 13 週間の休薬期間を設定した。ヒト血漿を用いた探索的な代謝物検索（[redacted]）において M4 が主要な代謝物である可能性が示唆されたことから、TK 評価では Week 26 における血漿中 M4 の TK プロファイルを評価した。Oveporexton に関連する所見の回復性及び退薬症候の有無については、休薬期間に評価した。

Oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、Day 1 の 10～100 mg/kg/日の範囲では用量に比例して増加したが、それ以外の用量では用量比を下回って増加した。Day 1 及び Week 26 における C_{max} 及び AUC_{24} は同程度であったが、10 mg/kg/日では Week 26 の C_{max} 及び AUC_{24} は Day 1 より高かった。Week 26 における 750 mg/kg/日の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は雄で雌より低値を示したが、それ以外に TK パラメータにおける明確な性差（2 倍を超える）は認められなかった。

M4 の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄では 10～100 mg/kg/日の範囲で用量に比例して増加したが、100～750 mg/kg/日の範囲では用量比を下回って増加した。M4 の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雌では 10～100 mg/kg/日で用量比を上回って増加し、100～750 mg/kg/日の範囲では用量比を下回って増加した。M4 の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、10 mg/kg/日では雌雄で同程度であったが、100 及び 750 mg/kg/日では雄で雌よりも低かった。

以下に述べるように、oveporexton に関連するいくつかの所見は毒性ではないと判断された。100 及び 750 mg/kg/日においては体重増加抑制が認められ、これに伴って投与期間を通して摂餌量が減少した。これらの体重及び摂餌量の変化は軽微であり、全身状態の悪化や栄養不良を示唆する異常所見は認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。750 mg/kg/日の雌で尿量の増加が認められたが、血液生化学的検査で体液又は電解質バランスの異常を示唆する変化はなく、関連する腎臓の病理組織学的な異常所見が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。血液学的検査、凝固検査及び血液生化学検査における oveporexton 関連の変化はいずれも軽微であり、いずれの器官又は組織にも関連する病理組織学的所見は認められなかった。

病理組織学的検査における oveporexton に関連する所見として、750 mg/kg/日の切歯でエナメル芽細胞の変性が認められた。この所見は、切歯の白色化及び欠損と対応しており、フッ素症に関連する毒性と判断された。切歯の欠損及び白色化の発現頻度は新たな切歯の成長に伴い低下し、750 mg/kg/日のこれらの変化は休薬期間終了時には認められなかった。以上より、本試験で認められた切歯の異常所見はフッ素症に伴うものと考えられ、げっ歯類特有の変化で、ヒトへの外挿性はないと考えられた。さらに、oveporexton に関連する病理組織学的変化が、十二指腸、腎臓、肝臓、甲状腺、副腎、卵巣、胃及び膵臓において認められたが、いずれも毒性ではないと判断された。十二指腸では、雌の 750 mg/kg/日でびらんが認められたが、その程度は軽微であり、動物の全身状態に影響がみられなかったことから毒性ではないと考えられた。腎臓では、雌の 750 mg/kg/日で近位及び遠位尿細管の拡張が認められたが、尿細管傷害を示唆する病理組織学的変化は認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。肝臓では肝重量の増加、肉眼的な腫大並びに小葉中心性の肝細胞肥大が 100 mg/kg/日以上で認められた。これらの所見は、肝薬物代謝酵素の誘導に伴う適応性変化と考えられ、毒性ではないと判断された。また、甲状腺濾胞細胞の肥大が 100 mg/kg/日以上で認められたが、これも肝薬物代謝酵素誘導に関連した変化と考えられた。副腎では、皮質のびまん性空胞化の増加が 100 mg/kg/日以上で認められたが、その程度は軽微であり副腎機能不全を示唆する所見も認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。卵巣では、重量増加及び間質細胞の空胞化が 750 mg/kg/日で認められたが、壊死性又は炎症性変化ではなく、他の雌性生殖器に異常を示唆する変化は認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。また、胃腺の拡張及び膵臓で腺房細胞の空胞化が 750 mg/kg/日の雌で認められたが、いずれの変化も軽微であり、かつこれらの器官に壊死性病変は認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

休薬期間中、退薬症候を示唆する一般状態変化又は体重減少は認められなかった。Oveporexton に関連するすべての変化は、13 週間の休薬期間後には部分的又は完全に回復した。750 mg/kg/日の雌において休薬期間の Day 7 に摂餌量の増加が認められたが、この変化は軽微かつ一過性であったことから、毒性ではないと考えられた。

結論として、SD ラットに oveporexton を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したとき、750 mg/kg/日までの用量で忍容性は良好であった。主な毒性は、750 mg/kg/日で認められた切歯のエナメル芽細胞の変性であり、これは一般状態観察及び肉眼的所見で切歯の白色化及び欠損として認められ、フッ素症と関連するものと考えられた。Oveporexton に関連するすべての所見は、13 週間の休薬期間後に完全に又は部分的に回復した。さらに、休薬期間中に退薬症候は認められなかった。以上より、本試験における NOAEL は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断された。NOAEL を反復投与したときの Week 26 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 7,860 ng/mL 及び 115,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 11,800 ng/mL 及び 168,000 h*ng/mL であった。

2.4.4.2.2 サル

カニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton の毒性及び TK プロファイルを評価した（[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、30、100 又は 300 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 4 週間反復強制経口投与した。Day 1 及び Day 28 の oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雌雄ともに概ね用量に比例して増加したが、100～300 mg/kg/日の範囲では、雄の Day 28 の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は用量比を下回って増加した。反復投与後の Day 28 の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、Day 1 における値と同程度であった。C_{max} 及び AUC_{24} の平均値に明確な性差は認められなかった。血漿中フッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雌雄ともに概ね用量比を下回って増加した。いずれの用量においても、血漿中フッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24} の平均値に明確な性差は認められなかった。

30 mg/kg/日以上の用量で、血液学的検査及び血液生化学検査に所見が認められたが、いずれも軽微であり、関連する病理学的所見が認められなかったことから毒性ではないと考えられた。

軽微な肝細胞肥大が 100 mg/kg/日以上の雄及び 300 mg/kg/日の雌で認められ、この所見は肝薬物代謝酵素誘導と関連すると考えられた。肝ミクロソームを用いた薬物代謝酵素活性の評価では、30 mg/kg/日以上の雄で EROD、300 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌で APDM、300 mg/kg/日の雄及び 30 mg/kg/日以上の雌で UDPGT 活性の上昇が認められた。したがって、肝臓の病理組織学的所見は適応性変化であり、毒性ではないと判断された。

結論として、本試験における oveporexton の NOAEL は雌雄ともに 300 mg/kg/日であった。NOAEL を反復投与したときの Day 28 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 15,700 ng/mL 及び 181,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 23,100 ng/mL 及び 306,000 h*ng/mL であった。

カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton の毒性及び TK プロファイルを評価した（[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、30、100 又は 300 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 13 週間反復強制経口投与した。Oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雌雄ともに用量に依存して増加した。C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、100 mg/kg/日の雌における AUC_{24} 並びに、300 mg/kg/日の雄における C_{max} 及び AUC_{24} を除き、Day 1 と Week 13 で同程度であった。100 mg/kg/日の雌の AUC_{24} の平均値は、Day 1 よりも Week 13 で低値を示した。また、300 mg/kg/日の雄における C_{max} 及

び AUC_{24} の平均値は、反復投与により増加する傾向が認められた。さらに、C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雌で雄よりも低い傾向を示した。

嘔吐及び一過性の摂餌量減少（雌 1 匹）が 300 mg/kg/日で認められたが、発現頻度が低く、一般状態の異常及び血漿中電解質バランスの異常、体重変化を伴わなかったことから、毒性ではないと考えられた。

トリグリセリドの上昇が、30 mg/kg/日以上の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌で Week 1、8 及び／又は 13 に認められたが、これらの変化はいずれも軽微であり、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

肝細胞の軽微な肥大が 100 mg/kg/日以上の雄及び 300 mg/kg/日の雌に認められた。これらの所見は肝薬物代謝酵素の誘導を示唆するものであり、毒性ではないと考えられた。

いずれの評価項目にも毒性所見は認められず、NOAEL は雌雄ともに 300 mg/kg/日であった。NOAEL を反復投与したときの Week 13 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でぞれぞれ 35,100 ng/mL 及び 568,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 21,400 ng/mL 及び 290,000 h*ng/mL であった。

カニクイザルを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton の毒性及び TK プロファイルを評価した（[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、30、100 又は 300 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 39 週間反復強制経口投与した。Oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、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/日の範囲では概ね用量に比例して増加した。これらの傾向は雌雄とも、Day 1 及び Week 39 の両時点で認められた。反復投与後の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、100 mg/kg/日の雄及び 300 mg/kg/日の雌を除き、Day 1 と Week 39 で同程度であった。100 mg/kg/日の雄及び 300 mg/kg/日の雌では、Week 39 の AUC_{24} の平均値が Day 1 よりも低値を示した。TK パラメータに明確な性差は認められなかった。

一般状態の変化（嘔吐・吐物）及び摂餌量の減少が 300 mg/kg/日で認められた。嘔吐・吐物に関しては、発現頻度が低く、動物状態の異常及び血漿中電解質バランスの異常を伴わなかった。また、摂餌量の減少に関しては、一過性の変化であり、体重への影響も認められなかった。したがって、いずれも毒性ではないと考えられた。トリグリセリドの上昇が 30 及び 300 mg/kg/日の雄で Week 13、27 及び／又は 39 に認められたが、変化は軽微であり、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。軽微な肝細胞肥大が 300 mg/kg/日で認められたが、肝薬物代謝酵素の誘導に伴う変化であり、毒性ではないと考えられた。

結論として、カニクイザルに oveporexton を 1 日 1 回 39 週間反復経口投与したとき、300 mg/kg/日までの用量で忍容性は良好であった。本試験において毒性は認められなかったことから、本試験の NOAEL は雌雄ともに 300 mg/kg/日と判断された。NOAEL を反復投与したときの Week 39 における C_{max} 及び AUC_{24}（雌雄の平均値）は、それぞれ 15,000 ng/mL 及び 190,000 h*ng/mL であった。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

細菌復帰突然変異試験で、oveporexton は変異原性を示さなかった（[redacted]）。Oveporexton は TK6 細胞を用いた in vitro 小核試験において、小核形成を誘導したことから

遺伝毒性の可能性があると考えられた。代謝活性化非存在下の連続処理では 60 μg/mL で、同時対照群に比べ小核誘発頻度の上昇が認められた（[redacted]）。しかし、雄ラットを用いた in vivo 骨髄小核試験及びコメットアッセイ（3 日間投与、用量 0、250、500、1,000 及び 2,000 mg/kg/日）では、遺伝毒性作用は認められなかった（[redacted]）。したがって、oveporexton に遺伝毒性はないと判断された。

2.4.4.4 がん原性試験

Oveporexton のがん原性を、CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウス（rasH2-Tg マウス）を用いた 26 週間反復投与がん原性試験及びラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験により評価した。これらのがん原性試験の試験計画には、マウス試験に対しては 2022 年 6 月 16 日付、ラット試験に対しては 2022 年 3 月 3 日付で受領した、FDA による試験計画及び用量設定に関する評価結果が反映されている。

rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton のがん原性及び TK プロファイルを評価した（[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、雄では 0、6、20、60 又は 600 mg/kg/日、雌では 0、3、30 又は 300 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 26 週間反復強制経口投与した。本試験で使用した rasH2-Tg マウスの発がん感受性を確認するため、陽性対照群を設定し、N-Methyl-N-nitrosourea を 75 mg/kg/日の用量で、クエン酸緩衝液を媒体として単回腹腔内投与した。

試験期間中に oveporexton は生存率に影響を及ぼさず、一般状態、触診可能な腫瘤及び体重の変化に oveporexton に関連する所見は認められなかった。

60 mg/kg/日以上の雄で Day 63 から、30 mg/kg/日以上の雌で Day 49 から投与期間終了まで、摂餌量の減少（媒体対照群と比較して最大 19%減少）が認められたが、体重に影響を及ぼさなかったことから、毒性ではないと考えられた。さらに、600 mg/kg/日の雄及び 300 mg/kg/日の雌で網状赤血球数及び血漿グルコースの軽微な減少が、60 mg/kg/日以上の雄及び 300 mg/kg/日の雌で血小板数の軽微な増加が認められたが、毒性ではないと判断された。

Oveporexton に関連する腫瘍は、評価した最高用量である 600 mg/kg/日（雄）又は 300 mg/kg/日（雌）まで認められなかったことから、oveporexton にはがん原性はないと考えられた。

肝臓及び雌の生殖器官において非腫瘍性の所見が認められた。肝臓では、600 mg/kg/日の雄及び 300 mg/kg/日の雌で、門脈周囲の肝細胞の単細胞壊死が観察され、血漿中 AST、ALT、ALP 及び GLDH の上昇を伴っていた。また、肝細胞傷害による再生反応と考えられる門脈周囲の卵円形細胞の過形成、及び肝薬物代謝酵素誘導に関連すると考えられる肝細胞の核の巨大化も認められた。さらに、60 mg/kg/日の雄においても ALT 及び ALP の上昇が認められたが、これらの変化は軽微であり、肝細胞傷害を示唆する病理学組織学的所見は認められなかった。雌の生殖器官では、oveporexton に関連する所見として、300 mg/kg/日で卵巣における黄体数の減少又は欠如、子宮における萎縮の増加、嚢胞性腺過形成の減少、及び膣の萎縮が認められた。

SD ラットを用いた 2 年間経口投与がん原性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton のがん原性及び TK プロファイルを評価した（[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液

に懸濁し、0、1、20 又は 100 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 24 ヵ月間反復強制経口投与した。

いずれの用量においても、oveporexton に関連した腫瘍性又は非腫瘍性の病変は認められなかった。

Oveporexton は生存率に影響を及ぼさず、一般状態、触診可能な腫瘤の発生率、又は血液学的検査パラメータに oveporexton に関連する所見は認められなかった。100 mg/kg/日の雌雄で媒体対照群と比較して体重が減少し、投与終了時の体重の平均値は、媒体対照群と比較して雄で 7%、雌で 17%低値であった。雌では、100 mg/kg/日で観察された体重減少は摂餌量の減少と相関していた。摂餌量の減少は 20 mg/kg/日の雌においても認められた。これらの体重及び摂餌量の変化は軽微であり、動物状態の悪化や栄養不良を示す異常を伴っておらず、生存率にも影響を及ぼさなかったことから、毒性ではないと考えられた。

結論として、SD ラットに 100 mg/kg/日（評価した最高用量）までの用量で 1 日 1 回 24 ヵ月間強制経口投与したがん原性試験では、oveporexton に関連するがん原性は認められなかった。Oveporexton を 100 mg/kg/日の用量で反復投与したときの Day 363 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 8,500 ng/mL 及び 124,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 13,100 ng/mL 及び 178,000 h*ng/mL であった。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

2.4.4.5.1 受胎能及び初期胚発生

SD 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を GLP 適用下で実施した（[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、10、100 又は 750 mg/kg/日の用量で、雄には 6 週齢から、雌には 10 週齢から 1 日 1 回反復強制経口投与した。

雄では、交配能、交尾成立までの日数、交尾率及び受胎率に影響は認められなかった。Oveporexton を投与された雄と交配した無処置の雌においても、黄体数、着床数、生存胚数及び死亡胚数、並びに着床前死亡率、着床率及び着床後死亡率に oveporexton に関連する変化は認められなかった。750 mg/kg/日では、Week 11 以降、切歯の欠損及び白色化が認められ、剖検日まで継続した。750 mg/kg/日では、体重増加抑制及び摂餌量の減少を伴う低体重が認められた。100 mg/kg/日では一過性の体重増加抑制が認められ、10 及び 100 mg/kg/日では摂餌量の減少が認められた。これらの雄における体重及び摂餌量の変化は、軽微であったことから、毒性ではないと考えられた。剖検時、750 mg/kg/日のすべての雄で肝臓の腫大が認められたが、肝薬物代謝酵素誘導に起因する適応性変化であり、毒性ではないと考えられた。いずれの群においても、雄の生殖器官の重量に oveporexton に関連する変化は認められなかった。

雌では、oveporexton に関連する死亡又は一般状態所見は認められなかった。また、発情周期及び交配能に影響は認められず、死亡胚数、着床前死亡率、着床率及び着床後死亡率に oveporexton に関連する変化は認められなかった。750 mg/kg/日では、体重増加抑制及び摂餌量の減少を伴う低体重が認められた。100 mg/kg/日では摂餌量の減少が、100 及び 10 mg/kg/日では交配前の投与期間中に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。これらの雌における体重及び摂餌量の変化は軽微であったことから、毒性ではないと考えられた。剖検時、750 mg/kg/日の雌 20 匹中 11 匹で肝臓の腫大が認められたが、肝薬物代謝酵素誘導に起因す

る適応性変化であり、毒性ではないと考えられた。750 mg/kg/日では、黄体数が媒体対照群と比較して減少し、着床数及び生存胚数の減少を伴っていた。

以上より、雄における oveporexton の一般毒性の NOAEL は、750 mg/kg/日で切歯の白色化及び欠損が認められたことから、100 mg/kg/日と判断された。一方、受胎能及び初期胚発生に関する NOAEL は 750 mg/kg/日と判断された。雌における oveporexton の一般毒性の NOAEL は 750 mg/kg/日と判断され、受胎能及び初期胚発生の NOAEL は、750 mg/kg/日で認められた黄体数の減少とそれに伴う着床数及び生存胚数の減少を考慮し、100 mg/kg/日と判断された。

2.4.4.5.2 胚・胎児発生に関する試験

ラット

妊娠 SD ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験を GLP 適用下で実施した（2.6.6.6.2.2、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、10、100 又は 750 mg/kg/日の用量で、妊娠 6～17 日まで、1 日 1 回反復強制経口投与した。

母動物では、10 mg/kg/日で投与初期の妊娠 8 日に体重増加抑制が認められたが、一過性かつ軽微な変化であったことから、毒性ではないと考えられた。100 mg/kg/日では、妊娠 8～14 日にかけて低体重が認められ、これは妊娠 7～16 日までの投与期間の初期及び中期における摂餌量の減少を伴っていた。これらの変化は一過性又は軽微なものであったことから、毒性ではないと考えられた。750 mg/kg/日では、投与期間中に顕著な低体重及び体重増加抑制が摂餌量の減少を伴って認められた。剖検時には肝臓の腫大が認められたが、これは oveporexton による肝薬物代謝酵素誘導に起因する適応性変化であり、毒性ではないと考えられた。

胚・胎児では、胎児体重及び骨化中足骨数の減少傾向が 750 mg/kg/日で認められたが、これらは摂餌量の減少を伴う母体の低体重に起因する二次的な変化であると考えられた。いずれも oveporexton に関連する変化であったが、影響が軽微であったことから毒性ではないと考えられた。この用量では、転位臍動脈の発現頻度の上昇が認められたが、この変異は本系統ラットに自然発生的に観察され得るものであり（Kuwagata et al., 2019）、他の血管に異常が認められず、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、毒性ではないと考えられた。

以上より、母動物における oveporexton の NOAEL は、750 mg/kg/日で認められた母体の体重減少に基づき、100 mg/kg/日と判断された。一方、胎児に対する有害な変化がいずれの用量でも認められなかったことから、胚・胎児発生に対する NOAEL は 750 mg/kg/日と判断された。母動物に oveporexton を反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、100 mg/kg/日でそれぞれ 8,580 ng/mL 及び 128,000 h*ng/mL、750 mg/kg/日でそれぞれ 24,900 ng/mL 及び 431,000 h*ng/mL であった。

ウサギ

New Zealand white ウサギ（17～18 週齢）を用いた胚・胎児発生に関する試験を GLP 適用下で実施した（2.6.6.6.2.5、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁して、0、4、20 又は 100 mg/kg/日の用量で、妊娠 7～20 日まで、1 日 1 回反復強制経口投与した。

母動物では、100 mg/kg/日で、妊娠 9 日に媒体対照群と比較して体重の減少及び体重増加抑制が認められ、妊娠 8～10 日における糞量の減少及び摂餌量の減少を伴っていた。加えて、投与期間全体において体重増加抑制が認められた。4 及び 20 mg/kg/日では、妊娠 9 日に体重増加抑制が認められ、妊娠 8 日における糞量の減少及び／又は摂餌量の減少を伴っていた。また、20 mg/kg/日では、投与期間全体における体重増加抑制が認められた。これらの変化は、いずれも軽微であったこと、また投与初期のみにみられた一過性の変化であり、投与終了時点における体重に影響を及ぼさなかったことから、毒性ではないと考えられた。

胚・胎児では、100 mg/kg/日で、内臓変異である副肺葉欠損及び骨格変異である仙椎前椎骨数 27 の頻度上昇が認められた。これらの変化は、ウサギにおいて一般的に認められる変異であり、本試験の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た。

結論として、New Zealand white ウサギに oveporexton を、妊娠 7～20 日まで 1 日 1 回反復強制経口投与したとき、20 mg/kg/日までの用量で忍容性は良好であった。100 mg/kg/日では、摂餌量の減少、母動物の体重減少及び体重増加抑制による母動物の毒性が示唆された。また、いずれの用量においても胎児に有害な形態学的異常は認められなかった。以上から、本試験における oveporexton の NOAEL は、母動物の毒性に関しては 20 mg/kg/日、胚・胎児発生に関しては 100 mg/kg/日と判断された。母動物毒性の NOAEL（20 mg/kg/日）における妊娠 20 日の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値はそれぞれ 1,500 ng/mL 及び 13,900 h*ng/mL、胚・胎児毒性の NOAEL（100 mg/kg/日）における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値はそれぞれ 4,770 ng/mL 及び 56,600 h*ng/mL であった。

2.4.4.5.3 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

妊娠 SD ラット（11～12 週齢）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を GLP 適用下で実施した（2.6.7.14A、[redacted]）。妊娠 SD ラット（F0 世代）に、0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁した oveporexton を 0、1、3 又は 10 mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日（着床期）から授乳 20 日（離乳期）まで、1 日 1 回反復強制経口投与した。

F0 世代の母動物では oveporexton に関連する一般状態所見及び母動物の体重への影響は認められなかった。また、生殖機能（妊娠期間、出生率、着床数、出産児数、生存及び死産児数、妊娠率、性比）にも oveporexton に関連する変化は認められなかった。さらに、剖検時の肉眼的所見も認められなかった。

F1 出生児では、死亡、一般状態所見、外表異常、身体的発達（反射及び形態学的指標）、行動・その他の機能試験（オープンフィールド試験及び複式 T 字型水迷路試験）、生殖機能試験（生殖機能、F1 雌の体重及び妊娠中期帝王切開成績）、及び計画剖検時の肉眼的観察において、oveporexton に関連する変化は認められなかった。授乳後期において 3 及び 10 mg/kg/日で体重の増加が認められ、離乳後にも 10 mg/kg/日で体重の増加が認められたが、これらの変化は軽微であり、他の評価項目への影響が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。生後 35 日において、1 mg/kg/日以上における膣開口率は媒体対照群と比較して低値であった（oveporexton 群：60%～60.5%、媒体対照群：84.2%）。しかし、生後 42 日には全例で膣開口が確認されたこと（膣開口率：100%）、生後 42 日はラッ

トにおいて性成熟が完了するとされる時期であること、さらにF1の交配後に異常が認められなかったことから、生後35日における膣開口遅延は毒性ではないと考えられた。

以上より、母体及び出生児において有害な影響は認められなかったことから、本試験におけるoveporextonの母体毒性、生殖機能及び出生児の発育に関するNOAELは、いずれも10 mg/kg/日と判断された。

2.4.4.5.4 幼若動物を用いた毒性試験

SD幼若ラットを用いた6週間反復経口投与毒性試験をGLP適用下で実施し、oveporextonの毒性及びTKプロファイルを評価し、さらに4週間の休薬期間中における回復性及び遅発性の毒性を評価した（[redacted]）。Oveporextonを0.5%（w/v）MC溶液に懸濁し、0、2、10又は50 mg/kg/日の用量で、生後28日から1日1回6週間反復強制経口投与した。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、oveporextonに関連する変化として、10 mg/kg/日以上の雌で赤血球数減少、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の低下、10 mg/kg/日以上の雌雄で総ビリルビンの低下、並びに50 mg/kg/日の雌でGGTの上昇が認められた。これらの変化はいずれも軽微で、いずれの臓器や組織にも関連する病理組織学的変化を伴わなかったため、毒性ではないと考えられた。

Oveporextonに関連する病理組織学的所見として、雌の50 mg/kg/日の肝臓において、投与期間終了時に軽微な小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。この所見は、50 mg/kg/日の雌雄で肝重量の増加を伴っていた。これらの変化は肝薬物代謝酵素誘導に起因する適応性変化であり、毒性ではないと考えられた。

4週間の休薬期間後、投与期間終了時に認められたoveporextonに関連した肝臓の重量変化及び病理組織学的所見は認められず、これらの所見の回復性が示された。また、いずれの検査においても遅発性毒性は認められなかった。

結論として、幼若ラットにoveporextonを1日1回6週間反復強制経口投与したとき、良好な忍容性が示された。いずれの検査においても有害な所見は認められなかったことから、本試験におけるNOAELは雌雄ともに50 mg/kg/日であった。この用量におけるC_{max}及びAUC_{24}の平均値は、雄でそれぞれ5,450 ng/mL及び70,800 h*ng/mL、雌でそれぞれ6,130 ng/mL及び82,000 h*ng/mLであった。

2.4.4.6 その他の毒性試験

2.4.4.6.1 光毒性

Oveporextonの光毒性を評価するため、紫外～可視光領域の吸収スペクトルをGLP適用下で測定した（[redacted]）。Oveporextonをメタノール及びメタノールとリン酸緩衝液（pH 7.4）の混合液〔1:1（v/v）〕に100 µmol/Lの濃度で溶解したときのモル吸光係数は、それぞれ664及び605 L $mol^{-1}cm^{-1}$であった。これらの値はいずれも、ICH S10「医薬品の光安全性評価ガイドライン（2014）」において光化学的特性の判定基準とされる1,000 L $mol^{-1}cm^{-1}$を下回っていた。以上より、oveporextonには直接的な光毒性はないと判断された。

2.4.4.6.2 肝毒性に関する機作検討試験

Oveporexton による肝毒性に対するシステイン含有チオール（NAC）及び CYP を介する薬物代謝の役割を、ヒト 3D InSight（InSphero AG）の肝微小組織を用いて、GLP 非適用下で評価した（2.6.6.8.4.3、[redacted]）。いずれの試験でも、LDH 濃度の上昇及び細胞内 ATP レベル（対照細胞の ATP 濃度に対する%）の低下を肝毒性の指標として評価した。NAC 関連性評価では、NAC の存在下又は非存在下でヒト肝微小組織を oveporexton で処理しても、LDH 濃度又は ATP レベルに有意な変化は認められず、NAC は oveporexton による肝毒性を抑制しないことが示された。CYP 関連性評価では oveporexton を ABT とともにインキュベートしても、ATP 含量に顕著な変化は認められなかった。一方、ABT の存在下で、Day 9 において、31.6 及び 100 µM の濃度の oveporexton により LDH 濃度の有意な上昇が認められたことから、oveporexton の解毒における CYP 代謝の役割が示唆された。

HepG2 細胞を用いて、oveporexton のミトコンドリア毒性を GLP 非適用下で評価した（[redacted]）。Oveporexton は HepG2 細胞において 100 µM 未満の濃度でミトコンドリア毒性（細胞毒性）を誘発しなかった。また、高グルコース培地で 24 又は 72 時間、又は高ガラクトース培地で 24 時間曝露した場合の ATP 阻害の IC_{50} は 100 µM を上回った。これに対し、陽性対照（rotenon 及び staurosporine）は強い ATP 阻害を示し、IC_{50} は大幅に低値であった。

CYP3A4 を過剰発現した HepG2 細胞を用いて、oveporexton の細胞毒性を評価した試験で、CYP3A4 を過剰発現した HepG2 細胞と陰性対照の HepG2 細胞を oveporexton とインキュベートしたところ、いずれも IC_{50} は 200 µM 超であった（[redacted]）。一方、CYP3A4 過剰発現細胞における aflatoxin B1 の IC_{50} ははるかに低い値であった（0.774 µM）。以上の結果に基づき、oveporexton は CYP3A4 過剰発現細胞において細胞毒性を示さなかった。

肝ヒト化マウスから単離したヒト初代肝細胞（PXB 肝細胞）を用いた CLF 排出阻害を評価する試験で、0.3～100 µM の oveporexton を PXB 肝細胞とインキュベートし、ハイコンテント蛍光細胞画像解析で CLF 排出阻害を評価した（[redacted]）。CLF 排出に対する oveporexton の IC_{50} は 8.4 µM であり、oveporexton が胆汁輸送を阻害する可能性があることが示唆された。

2.4.5 総括及び結論

非臨床開発プログラムは、ICH M3（R2）ガイドライン（2010）に記載された勧告に完全に従っている他、ICH S2（R1）ガイドライン（2012）、S7A ガイドライン（2001）、S7B ガイドライン（2009）、S10 ガイドライン（2014）及び S11 ガイドライン（2021）を考慮したものである。非臨床試験において、oveporexton の薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的特性を評価した。

薬理試験で、oveporexton のヒト OX2R に対する EC_{50} は 0.0025 µmol/L であり、oveporexton が OX2R に対し OX1R より 3,000 倍高い選択性を示したことから、oveporexton は極めて強力かつ選択性の高い OX2R 作動薬であることが示唆された。また、いくつかの in vivo モデルで oveporexton の有効性が示された。特に、マウスにおいて oveporexton は OX2R を選択的に活性化することにより覚醒作用を示した。睡眠期に oveporexton を

10 mg/kg で投与したとき、WT マウスでは覚醒時間が有意に増加したが、OX2R KO マウスでは覚醒時間に対する影響はなかった。これらの結果から、覚醒に対する oveporexton の作用は OX2R によって介在されることが示された。OX/ataxin-3 Tg マウスでは oveporexton を 0.03 mg/kg 以下、同腹仔 non-Tg マウスでは oveporexton を 1 mg/kg の最小有効用量で投与したときに、有意な覚醒作用が認められたことから、OX/ataxin-3 Tg マウスで同腹仔 non-Tg マウスよりも感受性は約 30 倍高いことが示された。さらに、同程度の覚醒作用を示すために必要な oveporexton の用量は、non-Tg マウスと比較して、OX/ataxin-3 Tg マウスでは約 10 分の 1 であった。以上より、NT1 患者において、oveporexton が低用量で有効である可能性が示された。

さらに、OX/ataxin-3 Tg マウスでは、活動期に oveporexton を投与したときに覚醒／睡眠の断片化が改善し、カタプレキシー様症状が抑制された。以上より、oveporexton は OX/ataxin-3 Tg マウスの活動期にみられるナルコレプシー様症状を改善することが示された。OX/ataxin-3 Tg マウスでは oveporexton を 14 日間反復投与したとき、覚醒作用が投与 14 日後も持続したことから、oveporexton を反復投与後に OX2R の脱感作が生じるリスクは低いことが示された。また、カニクイザルの睡眠期に oveporexton を投与したとき、有意な覚醒作用が認められ、正常な OX 濃度を有すると想定される昼行性の非ヒト霊長類でも oveporexton は覚醒作用を示すことが確認された。

Oveporexton はヒトにおいてオフターゲット作用を示さないと予測され、安全性薬理試験ではヒトにおいて中枢神経系、心血管系及び呼吸系への有害作用のリスクは低いことが示された。マウスでは、oveporexton によって、総尿量及び総飲水量に影響を及ぼすことなく排尿頻度が増加した。この作用は、OX2R 作動薬により尿意切迫感及び排尿回数が増加した患者のデータとも概ね一致した（Mignot et al., 2023）。Oveporexton は米国 CSA で規定された規制物質との構造的類似性はなかった。薬物依存性試験の結果から、oveporexton は弱い強化効果を有するが、中枢神経刺激薬であるアンフェタミンと弁別刺激を般化せず、身体依存性はないことが示された。

薬物動態試験で、ラット及びサルにおいて oveporexton は速やかに吸収され、oveporexton の曝露量はラットでは用量比を上回って増加したが、サルでは用量に比例して増加した。ラットに経口投与時の曝露量が用量比を上回って増加したため、ラットにおける oveporexton を経口投与時のバイオアベイラビリティ（320.2%）は過大評価されている可能性がある。サルに oveporexton を経口投与時のバイオアベイラビリティは 32.3%であった。
[^{14}C]oveporexton は Caco-2 細胞単層膜試験において高い透過性を示し、ラット及びサルにおいて認められた高い吸収率と一致する結果であった。

[^{14}C]oveporexton はラットの組織に広く分布し、[^{14}C]oveporexton 関連物質の曝露量が最も大きかった組織は、副腎皮質、副腎及び肝臓であった。[^{14}C]oveporexton 関連物質の曝露量が小さかった組織は、脊髄、脳（小脳、大脳及び髄質）、水晶体及び骨であり、また、メラニンへの結合を示す所見は認められなかった。[^{14}C]oveporexton 関連物質は妊娠中のラットの胎盤を通過して胎児に移行し、また授乳中のラットの乳汁にも分泌された。

[^{3}H]oveporexton の血漿タンパク結合率は、ラット、サル及びヒトで同程度であった。
[^{14}C]oveporexton はヒト血漿中で HSA 及び AGP のいずれにも結合した。In vitro における

[^{14}C]oveporexton 関連物質の血液／血漿中濃度比は 0.698～0.802 であったことから、ラット、サル及びヒトの血球への[^{14}C]oveporexton 関連物質の分布は小さいことが示唆された。

マウス、ラット及びサルに[^{14}C]oveporexton を経口投与したとき、血漿、尿、糞及び胆汁中に 44 の代謝物が検出されたが、肝細胞を用いた in vitro 代謝物プロファイリングにおいて、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。Oveporexton は、いくつかの機序により広範な代謝を受けることが確認された。グルタチオン関連の代謝物は、トリフルオロビフェニル基のエポキシ化により生成すると考えられた。In vitro 及び in vivo のいずれにおいても、脱フッ素化経路により生成する代謝物の割合は、サルよりもげっ歯類で多かった。ヒト肝細胞において、oveporexton の代謝に対する CYP の寄与率は 100%であった。代謝に関与する主な分子種は CYP3A4 であり（97.3%）、CYP2C9 及び 2D6 の関与は小さかった（それぞれ 2.6%及び 0.1%）。

[^{14}C]oveporexton（10 μmol/L）をヒト肝細胞とインキュベーションしたときの共有結合量は 122.5～223.4 pmol equivalent/mg protein であり、oveporexton を MRHD である 4 mg/日で投与したときの 1 日あたりの共有結合量は 0.211～0.566 mg/日であった。これらの結果から、oveporexton の 1 日あたりの共有結合量は [redacted] mg/日の閾値を下回ったことが示され、oveporexton は免疫介在性 DILI のリスクが大きく軽減されていると考えられた（[redacted]）。免疫介在性 DILI のリスクは低かったが、代謝活性化の機序及び関与する酵素を評価した。ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現ミクロソームを用いた複数の試験から、oveporexton の代謝活性化は主にエポキシ化反応によって引き起こされ、反応性代謝物であるエポキシドはグルタチオンによって捕捉される可能性があること及び共有結合形成に関与する主な CYP は CYP3A4 であることが示された。

雄のマウス、ラット及びサルに非絶食下で[^{14}C]oveporexton を単回経口投与したとき、[^{14}C]oveporexton 関連物質は主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示された。尿中に認められた[^{14}C]oveporexton 関連物質はごくわずかであった。

Oveporexton は OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP3、MRP4 及び MDR3 に対する阻害作用を示した。Oveporexton は Pgp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び MRP2 を阻害しなかった。Oveporexton は Pgp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。

ヒト肝細胞を用いた in vitro 誘導試験において、oveporexton は CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4 に対する誘導作用を示した。また、ヒト肝ミクロソームにおいて、oveporexton は CYP2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 に対する直接的な阻害作用を示した。ヒト肝ミクロソームを用いた評価において、CYP3A4/5 活性の時間依存的な低下が認められた。

In vitro での DDI パラメータ、oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 投与後の oveporexton の定常状態における曝露量の予測値、及び ICH M12 DDI ガイドラインに記載されている基本モデルに基づき、oveporexton を介した DDI リスクとして、CYP3A4/5 に対する誘導作用及び時間依存的阻害作用を示す可能性が示された。また、oveporexton の代謝には CYP3A4 が大きく関与していることから、oveporexton は CYP3A4/5 阻害剤及び誘導剤との併用により DDI を受けるリスクがある。したがって、これらのリスクを、生理学的薬物速度論モデル及び臨床試験において更に評価した（2.7.2）。CYP3A4/5 を除き、oveporexton が直接的な CYP 阻害作用又は誘導作用により DDI を引き起こすリスクはないと考えられた。また、ト

ランスポーターを介して oveporexton が DDI を受けるリスク又は DDI を引き起こすリスクもないと考えられた。

Oveporexton の毒性試験には、ラットを用いた単回投与毒性試験、サルを用いた用量漸増投与毒性試験、ラットを用いた最長 26 週間、サルを用いた最長 39 週間の反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物毒性試験、光毒性試験及び肝毒性を評価する in vitro 試験が含まれる。ラットにおいて観察された oveporexton に関連する唯一の毒性所見は切歯に対する影響であったが、これは oveporexton の代謝に関連したフッ素症が原因であり、げっ歯類に特有の変化であり、ヒトへの外挿性はないと考えられた。ラット 13 週間反復投与毒性試験では、1,500 mg/kg/日の雌 1 匹を Day 10 の投与前に動物状態の悪化により安楽殺したが、状態悪化の原因は不明であった。サルでは、すべての試験を通じて、評価したいずれの評価項目においても毒性所見は認められなかった。Oveporexton に関連する種特異的な肝臓の毒性所見がマウスで認められたが、ラット及びサルでは認められなかった。Oveporexton は遺伝毒性、発がん性、光毒性を示さず、幼若動物に毒性作用を及ぼさなかった。Oveporexton は雄ラットの受胎能に影響を及ぼさなかったが、雌ラットでは 750 mg/kg/日で黄体数が減少し、着床数及び生存胚数の減少も認められた。Oveporexton はラット又はウサギにおいて催奇形性を示さず、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では、母体機能及び F1 世代の発達（生存、成長行動及び生殖能）に対する影響も認められなかった。また、oveporexton の肝毒性誘発能について詳細に検討した結果、ヒトにおける肝毒性リスクは低いことが確認された。

歯の所見はげっ歯類に特異的であり、ヒトへの外挿性はない

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験の 1,500 mg/kg/日及び 26 週間反復投与毒性試験の 750 mg/kg/日で、歯のフッ素症が認められた。切歯の欠損及び白色化並びにエナメル芽細胞の変性が雌雄で認められた。Oveporexton はフッ素原子を含有する化合物であり、脱フッ素代謝物が、マウス、ラット、サル及びヒトの肝細胞を用いた in vitro 試験並びにマウス、ラット及びサルを用いた in vivo 試験で検出されている。フッ素含有化合物からフッ化物イオンが放出されると、エナメル芽細胞や象牙細胞に影響を与えることが知られており、その感受性はエナメル芽細胞でより高いことが報告されている（Leininger and Schutten, 2018）。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、その結果、エナメルへの鉄の沈着が減少することでラットの切歯が白色化することが報告されている（Houari et al., 2019）。ラットを用いた oveporexton 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 1,000 mg/kg/日で高値を示した。このことから切歯における有害な変化はフッ素症に関連するものと考えられた。26 週間反復投与毒性試験では、13 週間の休薬期間において切歯の欠損及び白色化の発現頻度の低下が認められ、休薬期間の終了時点では、高用量（750 mg/kg/日）の動物においてもこれらの変化は認められなかった。

ラットで観察された oveporexton に起因する歯のフッ素症は、切歯のエナメル質形成が生涯を通じて継続するげっ歯類特有の変化であると考えられる（DenBesten and Li, 2011）。一方、サルでは、4 週間反復投与毒性試験において血漿中フッ化物イオン濃度がラットと同様上昇したものの、最長 39 週間までのいずれの反復投与毒性試験においても、フッ化物イオ

ンに起因する毒性は認められなかった。成人を対象とした第 1 相用量漸増臨床試験（TAK-861-1001 試験）では、30 mg/日までの用量で 14 日間経口投与しても血漿中フッ化物イオン濃度の上昇又はフッ素症は観察されなかった。また、代謝の種差という観点では、oveporexton の in vitro 代謝物プロファイルから、ヒトにおける脱フッ素代謝物の量はラットに比べ少ないことが示されており（相対生成率：ヒト 14.9%、ラット 70.8%）、ヒトではラットに比べて oveporexton から放出されるフッ化物イオンが少ないことが示される。以上より、ラットで認められた oveporexton に起因する歯の所見は、種特異的な代謝及び切歯の持続的成長に起因するげっ歯類特有のフッ素症と考えられる。したがって、ラットにおける歯の所見のヒトへの外挿性はないと考えられた。

ヒトにおける肝毒性のリスクは低い

申請者が過去に開発していた OX2R 作動薬の firazorexton（TAK-994）は、第 2 相臨床試験（180 mg BID 以上の用量）で重度の DILI が認められたため、開発を中止した。申請者はこの事象の性質及び機序に関する詳細な調査を実施し、長期の臨床試験における firazorexton に伴う肝酵素の上昇は、代謝活性化による共有結合で生成した付加体を介する免疫応答に起因する可能性が高いと結論付けた。

Firazorexton の臨床試験において観察された安全性シグナル及び oveporexton の構造上の類似性を考慮し、申請者は oveporexton を用いた一連の毒性及び代謝に関する試験を実施した。免疫介在性肝毒性は、多くの場合、複数の独立した経路又は相互に関連した経路の結果により引き起こされる。DILI が標的の薬理作用と関連する場合、これまでの知見では、肝細胞若しくは免疫細胞のいずれか、又は両方にその受容体の発現が認められることが一般的である（Hoofnagle and Björnsson, 2019; The Human Protein Atlas., 2024）。しかし、肝細胞又は免疫細胞には OX2R の発現は認められず（The Human Protein Atlas., 2024）、現在のところ、OX2R の標的が firazorexton による肝毒性の所見に関与しているという証拠はない。

上記の一般的な機序に基づき肝毒性のリスクが低いとされた薬物及び肝細胞における 1 日の共有結合量が [redacted] mg 未満である薬物は、免疫介在性 DILI のリスクが大きく低下することが示されている（[redacted]）。ヒト肝細胞を用いた 4 つの試験で[^{14}C]oveporexton の共有結合性を評価した。Oveporexton を MRHD である 4 mg/日で投与したときの共有結合量は 0.211～0.566 mg/日と推定された。これらの結果から、oveporexton の 1 日あたりの共有結合量は [redacted] mg/日の閾値を下回ったことが示され、oveporexton は免疫介在性 DILI のリスクが大きく軽減されていると考えられた。

総合すると、in vitro での肝毒性所見（肝輸送体媒介輸送、CLF 排出及び BSEP の阻害）及び共有結合の予測から、oveporexton は免疫介在性 DILI の低リスクカテゴリーに分類されることが示された。

Oveporexton を投与したマウスで肝毒性が認められたが、oveporexton の曝露量がマウスと同程度又はそれ以上となる用量でラット（最長 26 週間）又はサル（最長 39 週間）に投与したときも、肝毒性は認められなかった。rasH2-nonTg マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験において、肝毒性の所見として、600 mg/kg/日の雌で門脈周囲の単細胞壊死、雄で肝細胞の壊死が認められ、これらに関連して肝逸脱酵素の上昇が認められた。肝毒性に関する

NOAEL は 60 mg/kg/日であり、安全域は 80 倍を超えている。rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間反復投与がん原性試験でも同様の所見が認められた。

Oveporexton の代謝プロファイリングの結果、oveporexton の代謝における顕著な種差が明らかとなり、げっ歯類（マウス及びラット）では、oveporexton のトリフルオロビフェニル基のエポキシ化による代謝活性化に続いてグルタチオン抱合を受ける代謝経路の寄与が、サルやヒトに比べ顕著に大きいことが示された。フッ化物イオンは、マウスにおいて酸化ストレスを介して肝毒性を引き起こすことが知られており（Lu et al., 2017; Zhao et al., 2018; Zhou et al., 2015）、グルタチオンの枯渇を介して酸化ストレスを誘発する毒性物質に対して、マウスは感受性が高いのに対し、ラットではより耐性が高いと考えられている（Davis et al., 1974）。マウスにおける反復投与試験では、肝薬物代謝酵素誘導によりこの作用が増幅されたが、ラット及びサルでは影響が少なかったことから、ラット及びサルで oveporexton は代謝酵素を誘導する基質としてはその作用が弱いことが示唆された。したがって、マウスで観察された肝毒性は種特異的なものであり、ヒトへの外挿性はないと考えられた。

第 1 相試験（TAK-861-1001 試験）で oveporexton を、健康被験者には 75 mg までの単回投与及び 30 mg/日までの 14 日間の反復投与、NT1 患者には 8 mg/日までの 28 日間の反復投与をして評価した。第 2 相試験（TAK-861-2001 試験）では、7 mg/日までの用量で 8 週間投与した。この試験を完了した患者の 95%超が長期継続投与試験（TAK-861-2003 試験）への移行を選択し、現在までほとんどの患者が試験を継続しており、一部の患者は 1 年間を超える投与を受けている。これらの試験で、臨床評価期間中、肝機能検査を含むいずれの臨床検査パラメータにも安全性の懸念は認められなかった。

非臨床試験及び臨床試験で得られたデータを総合すると、oveporexton は、ヒトにおける肝毒性のリスクは低く、臨床試験において良好な肝臓に対する安全性プロファイルが認められている。

ヒトにおける生殖発生毒性のリスクは低い

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では、750 mg/kg/日では、黄体数、着床数及び生存胚数の減少が認められた。受胎能の NOAEL である 100 mg/kg/日の安全域は 455 倍である（ラットにおける 26 週間反復投与毒性試験での 100 mg/kg/日投与時の TK データに基づく）。750 mg/kg/日までの用量で雄の受胎能に対する影響は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母動物毒性（体重の減少又は体重増加抑制）が認められた。しかし、いずれの動物種でも、検討したすべての用量で oveporexton に催奇形性は認められなかった。胚・胎児発生に関する NOAEL はラットで 750 mg/kg/日、ウサギで 100 mg/kg/日であり、安全域はそれぞれ 1,166 倍及び 153 倍であった。

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では、いずれの用量でも母体及び出生児に有害な影響は認められず、oveporexton の母体毒性、生殖機能及び出生時の発育に関する NOAEL はいずれも 10 mg/kg/日と判断され、安全域は 118 倍であった（ラットにおける胚・胎児発生試験での 10 mg/kg/日投与時の TK データに基づく）。

2.4.5.1 結論及び oveporexton の安全域

総じて、oveporexton に関する包括的な毒性試験の結果は、MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）の承認申請を支持するものと判断された。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験、がん原性試験並びに生殖発生毒性試験における oveporexton の曝露量を、ヒトにおける曝露量と比較して算出した oveporexton の安全域を表 2.4.5.1-1 に示した。Oveporexton の NOAEL における曝露量（$AUC_{24,ss}$）は、oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける曝露量と比較して 38 倍以上大きかった。

表 2.4.5.1-1　MRHD（4 mg/日）における oveporexton の安全域

Species	Type of Study (Report No.)	NOAEL (mg/kg/day)	Nonclinical Exposure ($AUC_{24,ss}$) [a] (h*ng/mL) (M:F)	Exposure Margins [b] (M:F)	添付資料番号
Chronic Repeat-Dose Toxicity					
Rat	26-week ([redacted])	100	115,000 : 168,000	311× : 455×	4.2.3.2-4
Monkey	39-week ([redacted])	300	211,000 : 169,000	571× : 457×	4.2.3.2-8
Reproductive and Developmental Toxicology					
Rat	FEED ([redacted])	750 (M), 100 (F) [c]	276,000 : 168,000	747× : 455×	4.2.3.5.1-1
	EFD ([redacted])	100 [d] (Maternal)	NA : 128,000	NA : 346×	4.2.3.5.2-2
		750 [d] (EFD)	NA : 431,000	NA : 1166×	
	PPND ([redacted])	10	NA : 43,500 [e]	NA : 118×	4.2.3.5.3-1
Rabbit	EFD ([redacted])	20 [f] (Maternal)	NA : 13,900	NA : 38×	4.2.3.5.2-5
		100 [f] (EFD)	NA : 56,600	NA : 153×	
Carcinogenicity					
Tg rasH2 mice	26-week ([redacted])	60 (M), 30 (F) [g] (Non-neoplastic)	30,200 : 27,100	82× : 73×	4.2.3.4.2-3
		600 (M), 300 (F) [h] (NOEL; Neoplastic)	148,000 : 64,100	400× : 173×	
Rat	2-year ([redacted])	100 [i]	124,000 : 178,000	335× : 482×	4.2.3.4.1-1

[a] Nonclinical exposure is based on $AUC_{24,ss}$ at the last measured TK timepoint in each study.

[b] Clinical exposure margins are based on population pharmacokinetic $AUC_{24,ss}$ at 4 mg/day (2 mg BID) of 369.6 h*ng/mL in patients from the TAK-861-3001 and TAK-861-3002 studies (TAK-861_PopPK_Analysis_FINAL). As rats and monkeys have a similar unbound fraction of oveporexton in plasma (rat = 0.045; monkey = 0.028; human = 0.037) ([redacted]), safety margins with in vivo studies were calculated based on the total plasma exposure for both animals and humans.

[c] NOAEL for fertility endpoints; exposure data is from 26-week rat study.

[d] NOAEL was 100 mg/kg/day for dams and 750 mg/kg/day for EFD.

[e] No TK data is available in PPND study; exposures at 10 mg/kg/day in rat EFD study are presented and used to calculate exposure margins.

[f] NOAEL was 20 mg/kg/day for does and 100 mg/kg/day for EFD.

[g] NOAEL for non-neoplastic findings.

[h] NOEL for neoplastic findings.

[i] NOAEL for non-neoplastic findings and NOEL for neoplastic findings.

2.4.6 参考文献一覧

Bowes, J., Brown, A. J., Hamon, J., Jarolimek, W., Sridhar, A., Waldron, G., et al. 2012. Reducing safety-related drug attrition: the use of in vitro pharmacological profiling. *Nat Rev Drug Discov*, 11(12), 909-22.

Davis, D. C., Potter, W. Z., Jollow, D. J. and Mitchell, J. R. 1974. Species differences in hepatic glutathione depletion, covalent binding and hepatic necrosis after acetaminophen. *Life Sci,* 14(11), 2099-109.

De la Herrán-Arita, A. K. and García-García, F. 2014. Narcolepsy as an immune-mediated disease. *Sleep Disord*, 792687.

de Lecea, L., Kilduff, T. S., Peyron, C., Gao, X., Foye, P. E., Danielson, P. E., et al. 1998. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(1), 322-7.

DenBesten, P. and Li, W. 2011.Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. *Monogr Oral Sci,* 22, 81-96.

Hara, J., Beuckmann, C. T., Nambu, T., Willie, J. T., Chemelli, R. M., Sinton, C. M., et al. 2001. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron*, 30(2), 345-54.

Hoofnagle, J. H. and Björnsson, E. S. 2019. Drug-induced liver injury - types and phenotypes. *N Engl J Med,* 381(3), 264-73.

Houari, S., Picard, E., Wurtz, T., Vennat, E., Roubier, N., Wu, T. D., et al. 2019. Disrupted iron storage in dental fluorosis. *J Dent Res,* 98(9), 994-1001.

Krahn, L. E., Pankratz, V. S., Oliver, L., Boeve, B. F. and Silber, M. H. 2002. Hypocretin (Orexin) levels in cerebrospinal fluid of patients with narcolepsy: relationship to cataplexy and HLA DQB1*0602 status. *Sleep*, 25(7), 733-6.

Kuwagata, M., Sakai, Y., Tanaka, S., Takashima, H., Katagiri, R., Matsuoka, T., et al. 2019. Historical control data on developmental toxicity studies in rats. *Congenit Anom (Kyoto),* 59(4), 125-31.

Leininger, J. R., and Schutten, M. 2018. Oral Cavity, Teeth and Gingiva. In: Suttie, A. W., editor. *Boorman's Pathology of the Rat.* 2nd ed. Boston: Academic Press, p. 15-21.

Lu, Y., Luo, Q., Cui, H., Deng, H., Kuang, P., Liu, H., et al. 2017. Sodium fluoride causes oxidative stress and apoptosis in the mouse liver. *Aging (Albany NY)*, 9(6), 1623-39.

Mignot, E., Bogan, R. K., Emsellem, H., Foldvary-Schaefer, N., Naylor, M., Neuwirth, R., et al. 2023. Safety and pharmacodynamics of a single infusion of danavorexton in adults with idiopathic hypersomnia. *Sleep*, 46(9), zsad049.

Narita, N., Yamada, R., Kakehi, M. and Kimura, H. 2023. Diurnal fluctuations of orexin-A and -B in cynomolgus monkey cerebrospinal fluid determined by a novel analytical method using antiadsorptive additive treatment followed by nanoflow liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry. *ACS Chem Neurosci*, 14(4), 609-18.

Peyron, C., Tighe, D. K., van den Pol, A. N., de Lecea, L., Heller, H. C., Sutcliffe, J. G., et al. 1998. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci*, 18(23), 9996-10015.

Sakurai, T. 2007. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci*, 8(3), 171-81.

Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., et al. 1998. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573-85.

Scammell, T. E., Willie, J. T., Guilleminault, C., Siegel, J. M. and International Working Group on Rodent Models of Narcolepsy. 2009. A consensus definition of cataplexy in mouse models of narcolepsy. *Sleep*, 32(1), 111-6.

The Human Protein Atlas. 2024. "HCRTR2."（添付なし）

[redacted]

Zhao, Y., Li, Y., Wang, J., Manthari, R. K., and Wang, J. 2018. Fluoride induces apoptosis and autophagy through the IL-17 signaling pathway in mice hepatocytes. *Arch Toxicol,* 92(11), 3277-89.

Zhou, B. H., Zhao, J., Liu, J., Zhang, J. L., Li, J., and Wang, H. W. 2015. Fluoride-induced oxidative stress is involved in the morphological damage and dysfunction of liver in female mice. *Chemosphere*, 139, 504-11.