目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring（自由行動下血圧モニタリング）
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion（吸収、分布、代謝及び排泄）
AE	adverse event（有害事象）
AESI	adverse event of special interest（特に注目すべき有害事象）
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 plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{24,ss}$	area under the plasma 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_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（最終定量可能時点の実測値を用いて算出した投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）（ノンコンパートメント解析の場合） area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity（投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）（ノンコンパートメント解析以外の場合）
AUC_{last}	area under the plasma 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血漿中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{\tau,ss}$	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval, at steady state（定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積）
BC-CCI-E	British Columbia Cognitive Complaints Inventory Expanded Version（－）
BCRP	breast cancer resistance protein（－）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BMI	body mass index（体格指数）
$C_{avg,ss}$	average plasma concentration during a dosing interval, at steady state（定常状態における平均血漿中濃度）
CDE	Center for Drug Evaluation（医薬品評価センター）
CFB	change from baseline（－）
CGI-C	Clinical Global Impression of Change（－）
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement（－）
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity（－）
CI	confidence interval（信頼区間）
CK	creatine kinase（クレアチンキナーゼ）
CL/F	apparent clearance after extravascular administration（見かけの全身クリアランス）
C_{max}	maximum plasma concentration after dose administration（最高血漿中濃度）
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration during a dosing interval, at steady state（定常状態における最高血漿中濃度）
CMC	chemistry, manufacturing and control（－）
CNS	central nervous system（中枢神経系）
CPAL	continuous paired associate learning（－）
C-QTc	concentration-QTc（濃度－QTc）
CSA	Controlled Substances Act（規制物質法）
CSF	cerebrospinal fluid（脳脊髄液）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
CV	coefficient of variation（変動係数）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
[redacted]	[redacted]
DDI	drug-drug interaction（薬物間相互作用）
DILI	drug-induced liver injury（薬物性肝障害）
EDC	electronic data capture（電子的データ収集）
eDISH	electronic drug-induced serious hepatotoxicity（－）
EDS	excessive daytime sleepiness（日中の過度の眠気）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
E_{max}	maximum effect（最大効果）
EQ-5D-3L	EuroQol 5-dimension 3-level version（－）
ER	exposure-response（曝露－反応）
ESS	Epworth Sleepiness Scale（エプワース眠気尺度）
EU	European Union（欧州連合）
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）
FE	food effect（食事の影響）
FIN	Functional Impacts of Narcolepsy（ナルコレプシーの機能的影響評価尺度）
FINI	Functional Impacts of Narcolepsy Instrument（ナルコレプシーの機能的影響評価尺度）
GABA	gamma-aminobutyric acid（γ-アミノ酪酸）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施基準）
GGT	gamma glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
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）
HAP	human abuse potential（ヒトにおける乱用の可能性）
HD	high dose（高用量）
HI	hepatic impairment（肝機能障害）
HLA	human leukocyte antigen（ヒト白血球抗原）
HP	healthy participant（健康被験者）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
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、テキスト改訂）
iDSST-s	International Digit Symbol Substitution Test - symbols（－）
IND	investigational new drug（－）
IRR	incidence rate ratio（発現率の比）
ISE	integrated summary of efficacy（－）
ISS	integrated summary of safety（－）
KSS	Karolinska Sleepiness Scale（カロリンスカ眠気尺度）
LD	low dose（低用量）
LS	least square（最小二乗）
LTE	long-term extension（長期継続投与）
MCS	mental component summary（精神的コンポーネントのサマリースコア）
MD	medium dose（中用量）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency（英国医薬品医療製品規制庁）
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）
MRD	multiple rising dose（反復漸増投与）
MSLT	Multiple Sleep Latency Test（反復睡眠潜時検査）
MWT	Maintenance of Wakefulness Test（覚醒維持検査）
NA	not applicable（－）
(n)PSG	(nocturnal) polysomnography〔（夜間）睡眠ポリグラフ〕
NSS-CT	Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials〔ナルコレプシー重症度尺度（臨床試験用）〕
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）
ONB	one back test（－）
OSA	obstructive sleep apnea（閉塞性睡眠時無呼吸）
OVE	oveporexton / TAK-861（－）
OX	orexin（オレキシン）
OX2R	orexin receptor 2（オレキシン 2 受容体）
PBO	placebo（プラセボ）
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic（生理学的薬物速度論）
PC	placebo-controlled（プラセボ対照）
PCS	physical component summary（身体的コンポーネントのサマリースコア）
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学）
PGI-C	Patient Global Impression of Change（－）
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement（－）
PGI-S	Patient Global Impressions Scale-Disease Severity（－）
Pgp	P-glycoprotein（P-糖タンパク質）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devises Agency（医薬品医療機器総合機構）
PSG	polysomnography（睡眠ポリグラフ）
PT	preferred term（基本語）
PVT	Psychomotor Vigilance Test（精神運動覚醒検査）
Q1	first quartile（第 1 四分位数）
Q3	third quartile（第 3 四分位数）
QD	once daily（1 日 1 回）
QOL	quality of life（生活の質）
QTc	QT interval corrected for heart rate（補正 QT 間隔）
rBA	relative bioavailability（相対的バイオアベイラビリティ）
REM	rapid eye movement（急速眼球運動）
REMS	risk evaluation and mitigation strategy（－）
RI	renal impairment（腎機能障害）
SD	standard deviation（標準偏差）
SF-36	36-Item Short Form Survey Instrument（－）
SOC	system organ class（器官別大分類）
SRD	single rising dose（単回漸増投与）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
$t_{1/2z}$	terminal phase half-life（終末相における消失半減期）
TAK-861	oveporexton（－）
TBD	To Be Determined（－）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治療下で発現した有害事象）
TID	three times daily（1 日 3 回）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中濃度到達時間）
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（－）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
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_{p1}/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）
V_{ss}/F	apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration（定常状態における見かけの分布容積）
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration（終末相における見かけの分布容積）
WCR	weekly cataplexy rate（1 週間あたりのカタプレキシー発現率）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

Oveporexton（TAK-861）は経口投与可能な OX2R 選択的作動薬であり、武田薬品工業により創製された。NT1 患者を対象とした臨床試験で認められた oveporexton の広範な治療効果に基づき、「ナルコレプシータイプ 1」を効能又は効果として oveporexton の製造販売承認申請（以下、本申請）を行う。

2.5.1.1 薬理学的分類

Oveporexton は OX2R 選択的作動薬であり、経口投与可能な NT1 治療薬として開発された。

・化学名：*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

・化学構造：

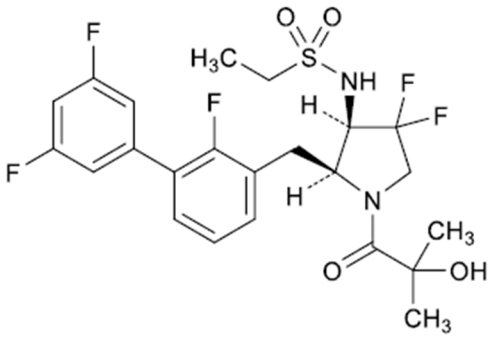


図 2.5.1.1-1　Oveporexton の化学構造

2.5.1.2 申請する効能又は効果

本申請における oveporexton の効能又は効果（案）は「ナルコレプシータイプ 1」である。

2.5.1.3 疾患の背景

NT1 は、EDS 及びカタプレキシー（突然の一時的な筋力低下）を特徴とする、重篤で生涯にわたる重度の機能障害を伴う神経疾患である。さらに、NT1 患者は、心身を衰弱させ、QOL や通常どおり日常生活を営む能力を著しく低下させ得る他の症状を呈することが多い。近年では、認知機能症状が NT1 患者において最も一般的で負担の大きい症状の一つであるという認識が高まりつつある（Maski et al. 2017）。REM 睡眠の調節異常は NT1 の特徴であり、覚醒状態に REM 睡眠関連症状が割り込む現象も起こる。こうした REM 睡眠関連症状には、カタプレキシー、入眠時／出眠時幻覚（覚醒から睡眠への移行期又は睡眠から覚醒への移行期に生じる鮮明な夢様体験）、睡眠麻痺などがある。また、REM 睡眠への移行障害及び不安定な睡眠状態は夜間睡眠障害の一因にもなっている。夜間睡眠障害は睡眠の質の低下、悪夢、睡眠時異常行動などを含む、広い意味での「不良な睡眠体験」を総称するものである（Abad and Guilleminault, 2017; Maski et al. 2017; Roth et al., 2013; Thorpy and Dauvilliers, 2015）。NT1 のすべての症状が日常生活に影響を及ぼす（患者にとって重要な

活動がまったくできない、又は思うように十分にできない）との報告が数多くあり、中でも最も心身を衰弱させる影響は、仕事又は学業成績、家族又は友人との交流、車の運転制限及び家事において生じていることが報告されている（Maski et al., 2017）。NT1 症状とその影響については、2.5.6.1.1 で詳述する。

ナルコレプシーの疫学調査は、用いる調査方法や診断基準のばらつきにより結果が均一にならないことが知られている（Wang et al., 2022）が、ICSD-3-TR（American Academy of Sleep Medicine, 2023）では、多くの国における NT1 の有病率は 0.02%～0.03%程度（10 万人当たり 20～30 人）であるとしている。

国内の患者数について、ICSD-3-TR（American Academy of Sleep Medicine, 2023）における有病率（10 万人当たり 20～30 人）を踏まえると、国内の NT1 の推定患者数は多くとも 2.4～3.6 万人程度と推定される。しかし、上述のとおり報告によりばらつきがあり、リアルワールドデータを用いた研究においては、NT1 と NT2 を合わせたナルコレプシー全体の推定有病率について、10 万人当たり 18.5 人（Imanishi et al., 2022）又は 37.5 人（Kadotani et al., 2025）とする研究結果が報告され、また、厚生労働省による令和 5 年患者調査では、国内の「ナルコレプシー及びカタプレキシー総患者数」は 4,000 人と推計されている（厚生労働省．令和 5 年患者調査）。

NT1 の診断基準は、EDS が毎日みられることに加え、（1）カタプレキシーがみられ、かつ平均睡眠潜時が 8 分以下かつ 2 回以上の睡眠開始時 REM 睡眠期（MSLT により測定）若しくは入眠から 15 分以内の睡眠開始時 REM 睡眠期（PSG により測定）のいずれかが認められる、又は（2）CSF 中の OX（ヒポクレチン-1）濃度が低値（110 pg/mL 以下又は健常群の平均値の 1/3 未満）のいずれかの基準を満たすことと定義されている。CSF 中の OX 濃度が低値である場合、他の交絡する併存疾患がある又はカタプレキシーがみられない場合でも、NT1 と診断すべきであるとされている〔American Academy of Sleep Medicine (ICSD-3-TR) 2023; American Academy of Sleep Medicine (ICSD-3) 2014〕。

NT1 の病態生理は未だ解明されていないが、特定の遺伝的素因を有する者における自己免疫性に基づく機序が推測されており、特にヒト白血球抗原 DQB1*06:02 との関連が強いと考えられている（De la Herran-Arita and Garcia-Garcia, 2014; Krahn et al., 2002）。視床下部外側（Barateau et al., 2017; De la Herran-Arita and Garcia-Garcia 2014）に存在する OX 産生神経細胞の脱落が T 細胞介在性で起こることが病因と推測されており（Schneider and Mignot, 2017; Singh et al., 2013; Taheri. 2017）、CSF 中 OX 濃度低値は、OX 産生神経細胞の脱落を反映するものである（Chemelli et al., 1999; Hara et al., 2001; Knecht et al., 1973; Krahn et al., 2002）。OX の部分的又は完全な欠乏が EDS の発現及び NT1 の発症に大きく関与していることから、病態生理に基づく作用機序により OX を介した神経伝達を回復させる oveporexton は、OX の欠乏に作用し、EDS やカタプレキシーのみならず、NT1 症状全体を改善することにより、現在承認されている治療薬よりも高い有効性を示す可能性がある。

2.5.1.4 現在の治療法とアンメットメディカルニーズ

現在、NT1 に対する根本的治療薬はなく、中枢神経系の OX 欠乏の根底にある病態生理に直接作用する既存治療薬もない。

国内で NT1 患者に対して使用可能な治療薬を表 2.5.1.4-1 に示した。ナルコレプシー症状のうち、EDS に対しては中枢神経刺激薬であるモダフィニル、メチルフェニデート及びペモリンが用いられ、カタプレキシーを含む REM 睡眠関連症状に対しては、三環系抗うつ薬のクロミプラミンが用いられている。これらの既存治療薬は、ドパミン、ヒスタミン、ノルアドレナリン及び GABA 作動性神経伝達の増強又は阻害により効果を示すと考えられるが、すべての NT1 症状に対して十分に有効であるものはない。海外でも同様に、EDS 及び／又はカタプレキシーに対する治療薬のみが承認されており、EDS に対しては主として中枢神経刺激薬が用いられ、カタプレキシーに対しては抗うつ薬又は oxybate 類が用いられる（Barateau and Dauvilliers, 2019）。現在、利用可能な単剤療法又は多剤併用療法のうち、すべての NT1 症状に対して十分に有効なものはなく、NT1 の主症状である EDS に対する有効性は概して低い（Maski et al., 2017; Thorpy et al., 2025）。NT1 患者のほとんどが処方薬を使用しているが、症状の改善にはばらつきがあり、忍容できない副作用が少なからず発現する。処方薬は、計画的な昼寝などの生活習慣の改善と併用するが、昼寝の効果は一過性（Helmus et al., 1997）であり、一次治療としては不十分である（Morgenthaler et al., 2007）。国内外で NT1 の症状を軽減するために使用可能な承認済み及び適応外使用の治療薬を 2.5.8.1 に示した。また、各地域で推奨される NT1 治療を 2.5.8.2 に示した。

表 2.5.1.4-1　国内において NT1 患者に対して使用可能な治療薬

一般名（薬効分類名）	効能又は効果
モダフィニル （精神神経用剤）	ナルコレプシーに伴う日中の過度の眠気
メチルフェニデート （中枢神経刺激剤）	ナルコレプシー
ペモリン （精神神経用剤）	ナルコレプシーに伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善
クロミプラミン （情動脱力発作治療剤）	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作

現在の治療法には限界があることから、強力な治療効果を有し、幅広い症状を網羅し、忍容性が良好な NT1 治療薬に対し、大きなアンメットメディカルニーズが存在する。症状がコントロール不良であると報告する NT1 患者数の多さからも、治療が不十分であることがうかがえる。NT1 患者を対象とした調査では、治療中に日中の眠気がないと報告した患者は 3.9%にとどまり、また、約 50%で依然としてカタプレキシーが認められていた（Maski et al., 2017）。さらに、最近の調査でも、多くの NT1 の治療患者が EDS（64%）、カタプレキシー（77%）及び認知機能症状（74%）の持続を訴えていることが報告されている（Thorpy et al., 2025）。

既存の NT1 治療薬の効果が不十分である理由として、これらが OX 系の下流にある個々の神経伝達物質に間接的に作用するためと考えられる。OX 系は、複数の脳領域から入力信号を受け取り、概日リズム及び身体的合図を統合して、複数の覚醒促進領域に投射している（Mahoney et al., 2019）。OX 神経細胞は、REM 睡眠、学習、自発運動及び交感神経緊張を調節する領域にも投射している（Mahoney et al., 2019）。個々の神経伝達物質に間接的に作

用する既存の治療薬の効果が不十分である理由は、OX 系の範囲と複雑さによって説明できるものと考えられる。

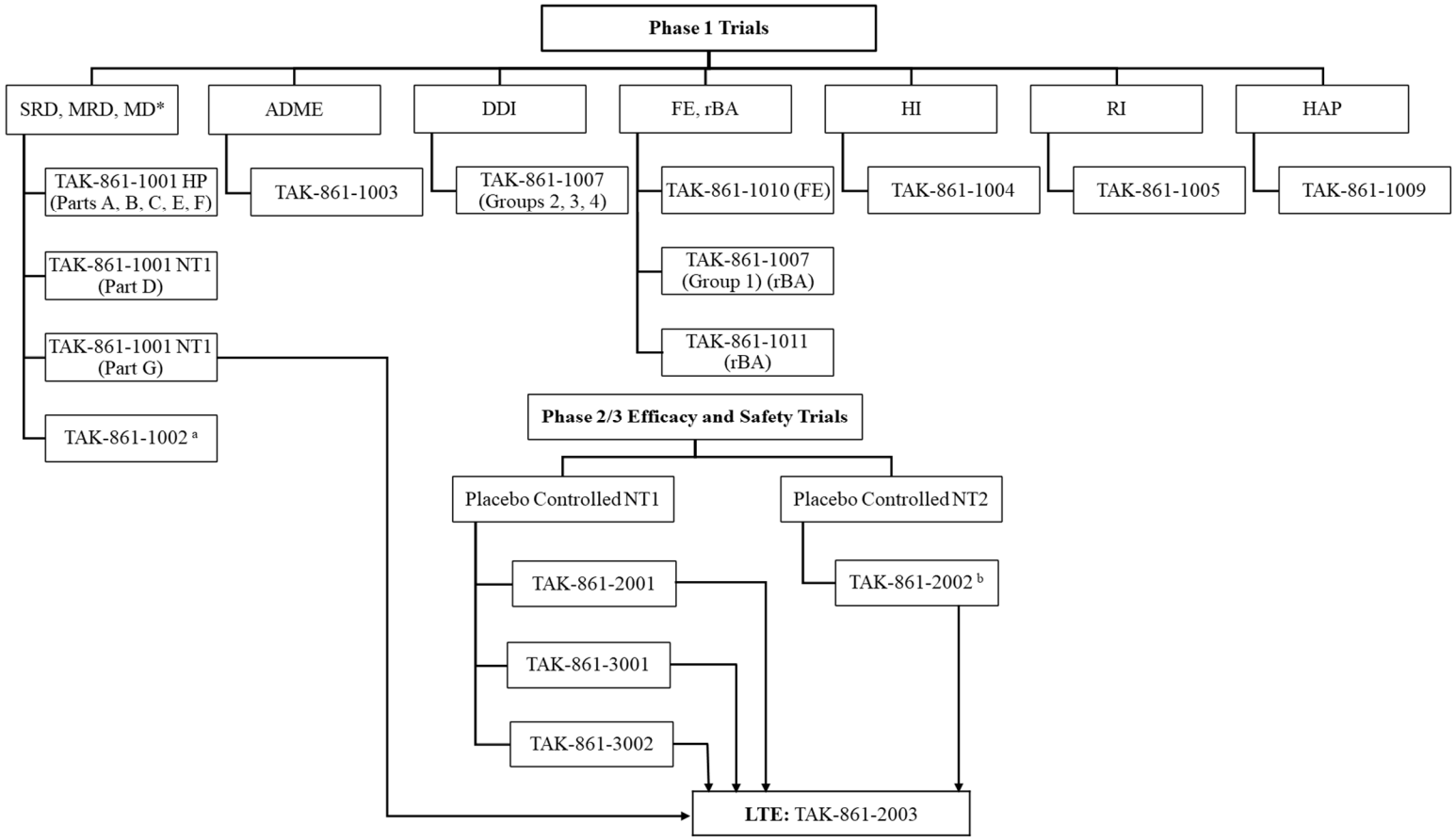
既存の NT1 治療薬にはこれらの限界があるため、多剤併用が一般的であり、ナルコレプシー患者の約 50%が 2 種類以上の薬剤の投与を受けているとの報告もある（Finger et al., 2024）。多剤併用することで忍容性が低下し、また、投薬レジメンが複雑にならざるを得ない。現在の治療法について、副作用（53%）及び生活習慣への影響（41%）に関する重大な問題が生じていることが、NT1 患者から報告されている（Maski et al., 2017）。

OX2R 選択的作動薬である oveporexton は、NT1 の病因である OX 欠乏に作用する最初の治療薬となる可能性がある。新規の作用機序及び OX 系を選択的に活性化することにより、oveporexton は、EDS、カタプレキシー、認知機能症状、入眠時／出眠時幻覚、睡眠麻痺及び夜間睡眠障害を含む NT1 のあらゆる症状に対して、どの既存薬よりも高い有効性を有し、また、幅広い症状に効果を示す可能性がある。さらに、oveporexton は、NT1 の病態生理への直接作用により単剤療法を可能とし、その結果、多剤併用療法に伴う複雑な投薬管理を軽減し、忍容性が改善される可能性がある。そのため、oveporexton は日常機能及び全般的な QOL に大幅な改善をもたらす可能性がある。

2.5.1.5 臨床開発計画

2.5.1.5.1 臨床開発の経緯

Oveporexton の臨床開発プログラムの概略を図 2.5.1.5-1 に示した。



*MD: multiple dose

a. TAK-861-1002 evaluated the safety, tolerability, PD, and PK of oveporexton in an acute sleep phase delay paradigm in healthy participants.

b. TAK-861-2002 did not demonstrate a clinical benefit in the objective (mean sleep latency from MWT) and subjective (ESS score) assessments of EDS. As a result, all participants with NT2 have been discontinued from the LTE trial.

図 2.5.1.5-1　Oveporexton の臨床開発プログラムの概略

臨床薬理試験 9 試験、並びに LTE 試験 1 試験を含む第 2 相試験及び第 3 相試験 5 試験から構成される包括的な臨床開発プログラムにおいて、oveporexton の安全性、忍容性、PK、PD 及び有効性を評価した。

臨床開発プログラム

- 健康被験者、NT1 患者及び特別な集団における PK 及び PD を評価する臨床薬理試験（9 試験）
  - 国際共同第 1 相試験：日本人健康成人被験者、日本人健康高齢被験者及び外国人健康成人被験者（パート A～C、E～F）、日本人及び外国人 NT1 患者（パート D）、並びに中国人 NT1 患者（パート G）を対象とした単回及び反復投与試験〔TAK-861-1001 試験（first-in-human 試験）〕
  - 海外第 1 相試験：健康成人被験者を対象としたマスバランス試験（TAK-861-1003 試験）
  - 海外第 1 相試験：健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験、並びに CYP3A 阻害剤及び誘導剤との DDI 試験〔TAK-861-1007 試験：Group 1（相対的バイオアベイラビリティ）及び Group 2～4（DDI）〕
  - 海外第 1 相試験：健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（TAK-861-1011 試験）
  - 特別な集団を対象とした以下の比較試験（2 試験）
    - 海外第 1 相試験：肝機能障害の影響試験（TAK-861-1004 試験）
    - 海外第 1 相試験：腎機能障害の影響試験（TAK-861-1005 試験）
  - 海外第 1 相試験：中枢神経刺激薬の使用経験があり非依存性薬物を娯楽目的で使用している健康成人被験者を対象に乱用の可能性を評価した試験（TAK-861-1009 試験）
  - 海外第 1 相試験：健康成人被験者を対象とした食事の影響試験（TAK-861-1010 試験）
  - 海外第 1 相試験：健康成人被験者を対象に眠気に対する影響を評価した試験（TAK-861-1002 試験）
- 国際共同第 3 相試験：NT1 患者を対象に oveporexton 1 mg BID 及び 2 mg BID（TAK-861-3001 試験）又は 2 mg BID（TAK-861-3002 試験）投与時の有効性及び安全性を評価した検証試験
- 国際共同第 2 相試験：NT1 患者を対象とした第 2 相試験（TAK-861-2001 試験）
- 国際共同第 2/3 相試験：TAK-861-1001 試験（パート G）、TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験を完了した NT1 患者を対象とした第 2/3 相 LTE 試験[1]（TAK-861-2003 試験、実施中）

[1] NT2患者を対象としたTAK-861-2002試験の被験者は、試験の開始当初は本LTE試験に移行可能であったが、同試験で臨床的ベネフィットが認められなかったために中止された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の中間解析結果は、2.7.3及び2.7.4に要約した。

・国際共同第 2 相試験：NT2 患者を対象とした第 2 相試験（TAK-861-2002 試験）
本試験では、EDS に関する客観的評価（MWT による平均睡眠潜時）及び主観的評価（ESS 合計スコア）のいずれにおいても臨床的ベネフィットを示すことができなかったため、本試験の有効性データは評価の対象外とした。安全性及び PK データは、すべての被験者を対象とした安全性併合解析及び母集団 PK 解析に含めた。

これらの試験の結果に基づき、oveporexton を NT1 の治療薬として投与したときの有効性及び安全性が確認されたことから、本申請を行うこととした。

2.5.1.5.2 臨床データパッケージ

国内の臨床データパッケージを表 2.5.1.5-1 示した。

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ

試験番号 地域 試験相	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	投与例数	試験期間	主要評価項目	資料区分 添付資料 番号
TAK-861-1003 海外 第 1 相	マスバランスの評価	健康成人被験者	非盲検	経口投与（懸濁液） [^{14}C]oveporexton 25 mg（約 1 μCi）を単回投与	6 例	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	総放射能の累積尿中排泄率、累積糞便中排泄率並びに尿中及び糞便中の累積排泄率の合計	参考 5.3.1.1-1
TAK-861-1011 海外 第 1 相	PK に対する [redacted] の影響の評価	健康成人被験者	無作為化、非盲検、クロスオーバー	経口投与（T3 錠） 3 つの投与期に、無作為化された順序で以下の用法及び用量で投与 （各投与の間に 5 日間のウォッシュアウト期間を設定） 投与 A（対照製剤） Oveporexton 2 mg（[redacted]）を単回投与 投与 B（試験製剤 1） Oveporexton 2 mg（[redacted]）を単回投与 投与 C（試験製剤 2） Oveporexton 2 mg（[redacted]）を単回投与	投与 A 36 例 投与 B 36 例 投与 C 36 例	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	Oveporexton の血漿中 PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}）	参考 5.3.1.2-1

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ（続き）

試験番号 地域 試験相	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	投与例数	試験期間	主要評価項目	資料区分 添付資料 番号
TAK-861-1001 国際共同 第 1 相	安全性、忍容性、PK 及び PD、並びに食事及び年齢の影響の評価	パート A、B 日本人健康成人被験者 パート C 日本人健康高齢被験者 パート D 日本人及び外国人 NT1 患者 パート E、F 外国人健康成人被験者 パート G 中国人 NT1 患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	経口投与〔T1 錠／懸濁液（パート A～F）[a]、T2 錠（パート G）[a]〕 パート A Oveporexton 1、3、5、10、25、50 又は 75 mg（空腹時）、5 mg（食後）又はプラセボを単回投与 パート B Day 1～14 に oveporexton 5 mg QD、20 mg QD、30 mg QD、10 mg BID [b]、7 mg TID [c] 又はプラセボを反復投与 パート C Day 1～14 に oveporexton 5 mg QD 又はプラセボを反復投与 パート D Day 1～28 に oveporexton 0.5 mg QD、4 mg QD、4 mg BID [d] 又はプラセボを反復投与 パート E Oveporexton 5 mg QD、30 mg QD 又はプラセボを単回（Day 1）及び反復投与（Day 6～19） （単回投与と反復投与の間にウォッシュアウト期間を設定） パート F Day 1～10 に oveporexton 5 mg QD 又はプラセボを反復投与 パート G Day 1～28 に oveporexton 4 mg BID[d] 又はプラセボを反復投与	パート A 56 例 パート B 40 例 パート C 8 例 パート D 18 例 パート E 17 例 パート F 9 例 パート G 13 例	2021 年 4 月 2 日～2024 年 3 月 5 日	· TEAE が 1 件以上発現した被験者数 · 治験薬投与後に臨床検査値の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数 · 治験薬投与後にバイタルサインの顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数 · 治験薬投与後に心電図の顕著な異常値が 1 回以上認められた被験者数	評価 5.3.3.2-1

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ（続き）

試験番号 地域 試験相	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	投与例数	試験期間	主要評価項目	資料区分 添付資料 番号
TAK-861-1004 海外 第 1 相	Oveporexton の PK、安全性及び忍容性に対する肝機能障害の影響の評価	軽度又は中等度の肝機能障害を有する成人被験者／正常な肝機能を有する成人被験者	非盲検	経口投与（T3 錠） Day 1 に、oveporexton 2 mg を投与（1 回目投与）後、3 時間以上の間隔を空けて再度 oveporexton 2 mg を投与（2 回目投与）	軽度の肝機能障害を有する成人被験者 10 例 中等度の肝機能障害を有する成人被験者 10 例 正常な肝機能を有する成人被験者 13 例	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	Oveporexton の血漿中 PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}）	参考 5.3.3.3-1
TAK-861-1005 海外 第 1 相	Oveporexton の PK、安全性及び忍容性に対する腎機能障害の影響の評価	重度の腎機能障害を有する成人被験者／正常な腎機能を有する成人被験者	非盲検	経口投与（T3 錠） Day 1 に、oveporexton 2 mg を投与（1 回目投与）後、3 時間以上の間隔を空けて再度 oveporexton 2 mg を投与（2 回目投与）	重度の腎機能障害を有する成人被験者 10 例 正常な腎機能を有する成人被験者 10 例	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	Oveporexton の血漿中 PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}）	参考 5.3.3.3-2

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ（続き）

試験番号 地域 試験相	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	投与例数	試験期間	主要評価項目	資料区分 添付資料 番号
TAK-861-1007 海外 第 1 相	T1 錠と T2 錠の相対的バイオアベイラビリティ、並びに CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との薬物相互作用の評価	健康成人被験者	非盲検、無作為化（Group 1 のみ）、クロスオーバー（Group 1 のみ）	経口投与 Group 1 2 つの投与期に、無作為化された順序で oveporexton の T1 錠又は T2 錠〔各 10 mg（5 mg 錠×2）〕を単回投与（各投与の間に 5 日間のウォッシュアウト期間を設定） Group 2 フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）と併用（Day 6：400 mg QD、Day 7～13：200 mg QD）又は非併用下で oveporexton 10 mg（Day 1 及び 9、T2 錠）を投与 Group 3 フェニトイン（強い CYP3A 誘導剤）と併用（Day 6～23：100 mg TID）又は非併用下で oveporexton 10 mg（Day 1 及び 19、T2 錠）を投与 Group 4 イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）と併用（Day 6～22：200 mg QD）又は非併用下で oveporexton 1 mg（Day 1 及び 9、T2 錠）を投与	Group 1～3 各 12 例 Group 4 3 例	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Oveporexton を T1 錠及び T2 錠として単回経口投与したとき（Group 1）、oveporexton を単独で並びにフルコナゾール（Group 2）、フェニトイン（Group 3）及びイトラコナゾール（Group 4）と併用して単回経口投与したときの oveporexton の血漿中 PK パラメータ〔C_{max}、AUC_{inf}（AUC_{inf_obs}）、AUC_{last}〕	参考 5.3.3.4-1

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ（続き）

試験番号 地域 試験相	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	投与例数	試験期間	主要評価項目	資料区分 添付資料 番号
TAK-861-1010 海外 第 1 相	食事の影響の評価	健康成人被験者	無作為化、非盲検、クロスオーバー	経口投与（T3 錠） 2 つの投与期に、無作為化された順序で以下の用法及び用量で投与（各投与の間に 5 日間のウォッシュアウト期間を設定） 投与 A Oveporexton 2 mg を空腹時に単回投与 投与 B Oveporexton 2 mg を食後に単回投与	投与 A 12 例 投与 B 12 例	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	Oveporexton の血漿中 PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}）	参考 5.3.3.4-2
TAK-861-1002 海外 第 1 相	安全性、忍容性、PK 及び PD の評価	健康成人被験者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	経口投与（T1 錠） 3 つの投与期に、無作為化された順序で oveporexton の高用量若しくは低用量、又はプラセボを投与（各投与期の間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設定） 高用量 Oveporexton 40 mg（午後 11 時頃に 30 mg を単回投与後、午前 3 時頃に 10 mg を単回投与） 低用量 Oveporexton 15 mg（午後 11 時頃に 10 mg を単回投与後、午前 3 時頃に 5 mg を単回投与）	高用量（40 mg） 11 例 低用量（15 mg） 10 例 プラセボ 10 例	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	・安全性及び忍容性（TEAE が 1 件以上発現した被験者数） ・4 回の MWT〔1 回目投与後約 2、4、6 及び 8 時間（すなわち、午前 1 時、3 時、5 時及び 7 時頃）に実施〕における平均睡眠潜時	参考 5.3.4.1-1

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ（続き）

試験番号 地域 試験相	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	投与例数	試験期間	主要評価項目	資料区分 添付資料 番号
TAK-861-2001 国際共同 第 2 相	有効性、安全性及び忍容性の評価	NT1 患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間	経口投与（T2 錠） Oveporexton 0.5 mg BID、2 mg BID、2 mg/5 mg、7 mg QD 又はプラセボを 8 週間投与（午前 8 時頃及び午前 11 時頃に投与。7 mg QD 群の被験者には、2 回目投与ではプラセボを投与）	0.5 mg BID 23 例 2 mg BID 21 例 2 mg/5 mg 23 例 7 mg QD 23 例 プラセボ 22 例	2023 年 1 月 9 日～2023 年 12 月 14 日	MWT による平均睡眠潜時の Week 8 におけるベースラインからの変化量	評価 5.3.5.1-1
TAK-861-3001 国際共同 第 3 相	有効性及び安全性の評価	NT1 患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間	経口投与（T3 錠） Oveporexton 1 mg BID、2 mg BID 又はプラセボを 12 週間投与（3 時間以上の間隔を空けて BID 投与）	1 mg BID 60 例 2 mg BID 66 例 プラセボ 41 例	2024 年 7 月 2 日～2025 年 6 月 3 日	MWT による平均睡眠潜時の Week 12 におけるベースラインからの変化量	評価 5.3.5.1-2
TAK-861-3002 海外 第 3 相	有効性及び安全性の評価	NT1 患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間	経口投与（T3 錠） Oveporexton 2 mg BID 又はプラセボを 12 週間投与（3 時間以上の間隔を空けて BID 投与）	2 mg BID 70 例 プラセボ 35 例	2024 年 10 月 8 日～2025 年 6 月 4 日	MWT による平均睡眠潜時の Week 12 におけるベースラインからの変化量	参考 5.3.5.1-3
TAK-861-2003 国際共同 第 2/3 相	安全性及び忍容性の評価	NT1／NT2 患者 [e]	用量盲検、多施設共同、長期継続	経口投与（T2 錠及び T3 錠） NT1 患者 [f] Oveporexton 1 mg BID 又は 2 mg BID 投与（3 時間以上の間隔を空けて BID 投与） NT2 患者 [e] Oveporexton 2 mg BID 又は 2 mg/5 mg を投与（約 3 時間の間隔を空けて BID 投与）	356 例 [g]	2023 年 4 月 4 日～継続中	TEAE の 1 件以上の発現	評価 5.3.5.2-1

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ（続き）

試験番号 地域 試験相	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	投与例数	試験期間	主要評価項目	資料区分 添付資料 番号
TAK-861-1009 海外 第 1 相	乱用の可能性の評価	中枢神経刺激薬の使用経験があり非依存性薬物を娯楽目的で使用している健康成人被験者	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬及びプラセボ対照、クロスオーバー	経口投与（T3 錠） 5 つの投与期に、無作為化された順序で以下の用法及び用量で投与（各投与の間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設定） 投与 A Oveporexton 6 mg を単回投与 投与 B Oveporexton 18 mg を単回投与 投与 C Oveporexton 30 mg を単回投与 投与 D Phentermine 75 mg を単回投与 投与 E プラセボを単回投与	選定期から投与期への移行例として 50 例	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	各評価時点における両極型 VAS（0～100 ポイント）による Drug Liking スコアの E_{max} の oveporexton 投与時とプラセボ又は phentermine 投与時との比較	参考 5.3.5.4-1
TAK-861-2002 国際共同 第 2 相	有効性、安全性及び忍容性の評価	NT2 患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間	経口投与（T2 錠） Oveporexton 2 mg BID、2 mg/5 mg 又はプラセボを 8 週間投与（午前 8 時頃及び午前 11 時頃に投与）	2 mg BID 23 例 2 mg/5 mg 24 例 プラセボ 24 例	2023 年 1 月 9 日～2023 年 12 月 25 日	MWT による平均睡眠潜時の Week 8 におけるベースラインからの変化量	参考 5.3.5.4-2
TAK-861 Population PK Report － －	第 3 相試験を含むデータを対象とした母集団薬物動態解析	－	－	－	－	－	－	参考 5.3.3.5-2

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ（続き）

試験番号 地域 試験相	試験の目的	対象集団	試験デザイン	用法・用量	投与例数	試験期間	主要評価項目	資料区分 添付資料 番号
TAK-861 Exposure-Response for Efficacy Report/ TAK-861 Exposure-Response for Safety Report － －	第 3 相試験を含むデータを対象とした曝露－反応解析	－	－	－	－	－	－	参考 5.3.3.5-4/ 5.3.3.5-3
TAK-861 PBPK Report － －	PBPK モデルに基づく oveporexton の CYP3A を介した相互作用薬及び被相互作用薬としての薬物相互作用リスクの評価	－	－	－	－	－	－	参考 5.3.3.5-1
Cardiac Safety Report for TAK-861-1001 Study － －	濃度-QT 解析に基づく oveporexton の QT 間隔に対する影響の評価	－	－	－	－	－	－	参考 5.3.4.1-2

a. パート A：懸濁液として 1、3 及び 10 mg 投与。錠剤（T1 錠）として 5、25、50 及び 75 mg 投与。パート B～F：すべて錠剤（T1 錠）として投与。パート G：錠剤（T2 錠）として投与。
b. 各投与日の 1 回目及び 2 回目投与の間隔は約 6 時間。
c. 各投与日の 1 回目、2 回目及び 3 回目投与の間隔は約 4 時間。
d. 各投与日の 1 回目（午前 8 時）及び 2 回目（午前 11 時）投与の間隔は約 3 時間。
e. TAK-861-2003 試験には第 2 相試験から移行した NT1 又は NT2 患者が含まれていたが、治験実施計画書改訂版 2（20[redacted] 改訂）より NT1 患者のみを対象とした。

f. 治験実施計画書改訂版 1（20[redacted] 改訂）までは用法及び用量を「Oveporexton 0.5 mg BID、2 mg BID、若しくは 2 mg/5 mg（約 3 時間の間隔を空けて BID 投与）、又は 7 mg QD」としていたが、治験実施計画書改訂版 2（20[redacted] 改訂）より用法及び用量は「1 mg BID 又は 2 mg BID（3 時間以上の間隔を空けて BID 投与）」とした。
g. 中間解析のデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の例数

Oveporexton のすべての臨床試験は、ICH-GCP ガイドライン、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、ヘルシンキ宣言、米国連邦規則集、EU 臨床試験指令、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンス及び臨床試験の実施に関するその他の適用される地域／地域の規制及びガイドラインに従って実施した。

Oveporexton の全体的な有効性及び安全性は、個々の試験から得られたデータ及び評価の併合解析結果に基づき評価した（2.7.3、2.7.4）。5.3.5.3（ISE 及び ISS）に提示した併合解析データには、2 つの有効性併合解析及び 5 つの安全性併合解析が含まれる。

・有効性の併合解析集団
  ・Phase 1 NT1 Pool：NT1 患者を対象とした第 1/1b 相試験の併合解析集団（N=31）
  ・Pivotal Trial Pool：NT1 患者を対象とした第 3 相試験の併合解析集団（N=273）
・安全性の併合解析集団
  ・NT1 PC Pool：NT1 患者を対象とした第 1～3 相のプラセボ対照二重盲検試験の併合解析集団（N=415）
  ・Pivotal Trials Pool：NT1 患者を対象とした第 3 相試験の併合解析集団（N=272）
  ・NT1 LTE Pool：NT1 患者を対象とした LTE 試験の集団（LTE 試験の先行試験の第 2 相試験及び第 3 相試験のデータを含む）（N=356）
  ・HP Pool：健康被験者を対象とした第 1 相試験の併合解析集団（N=257）
  ・All Participants Pool：すべての試験（健康被験者、肝機能障害を有する被験者、腎機能障害を有する被験者、NT1 患者、NT2 患者、又は中枢神経刺激薬の使用経験があり非依存性薬物を娯楽目的で使用している健康成人被験者を対象とした試験）の併合解析集団（N=823）

2.7.3 及び 2.7.4 では、本申請の裏づけとなる、第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）、第 2 相試験（TAK-861-2001 試験）、第 1/1b 相試験（TAK-861-1001 試験パート D 及び G）並びに LTE 試験（TAK-861-2003 試験）から得られた有効性及び安全性の結果を重点的に要約している。

2.5.1.5.3 規制当局との協議の要約

Oveporexton は、新規作用機序を有するファースト・イン・クラスの NT1 治療薬であり、申請者は「ナルコレプシータイプ 1」を効能又は効果とした承認を目指している。

Oveporexton の初回治験届は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に日本で提出した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]を実施し、[redacted]について相談した。本相談において、PMDA より、[redacted]との回答を得た。

さらに、厚生労働省より、2025 年 9 月 29 日に、予定される効能及び効果「ナルコレプシータイプ 1」について、先駆的医薬品指定〔（R7 先駆薬）第 14 号〕及び希少疾病用医薬品指定〔（R7 薬）第 730 号〕を受けた。

海外では、oveporexton は米国において 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降、IND 申請下（IND [redacted]）にあり、[redacted]Fast Track に指定された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日には、oveporexton は第 2 相試験（TAK-861-2001 試験）の結果に基づき、NT1 における EDS の治療薬として、FDA より breakthrough therapy の指定を受けた。さらに、申請者は NT1 の治療薬として FDA へ希少疾病用医薬品指定を[redacted]である。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、中国 CDE は oveporexton の最初の臨床試験申請を承認した。2023 年 9 月、中華人民共和国国家衛生健康委員会は、他の 5 つの政府機関とともに、ナルコレプシーを希少疾病として「第二次希少疾病リスト」に収載した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、oveporexton は第 2 相試験（TAK-861-2001 試験）及び第 1/1b 相試験（TAK-861-1001 試験パート G）の結果に基づき、NT1 の治療薬として、中国 CDE より breakthrough therapy の指定を受けた。EU においては、oveporexton は、20[redacted] 年 [redacted] 月にナルコレプシー治療薬として欧州委員会より希少疾病用医薬品の指定を受けた。

臨床開発プログラム全体を通じて、当社は[redacted]FDA、EMA、PMDA 及び CDE と緊密に協議してきた。これらの試験は、成人の NT1 患者の診断及び治療に関する総合指針〔American Academy of Sleep Medicine (ICSD-3-TR) 2023; American Academy of Sleep Medicine (ICSD-3) 2014〕に従ってデザインされ、実施された。6 歳以上の NT1 患者を対象とした小児開発の延期、6 歳未満の NT1 患者を対象とした試験の免除について、EMA、MHRA 及び [redacted] より合意を得た。また、[redacted]FDA、EMA、PMDA 及び CDE より合意を得ている。

2.5.1.6 参考文献

Abad, V. C. and Guilleminault, C. 2017. New developments in the management of narcolepsy. *Nat Sci Sleep,* 9, 39-57.

American Academy of Sleep Medicine (ICSD-3-TR) 2023. Narcolepsy Type 1. *International Classification of Sleep Disorders, Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR).* Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, p. 179-91.

American Academy of Sleep Medicine (ICSD-3) 2014. Narcolepsy Type 1. *International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3).* Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, p. 146-55.

Barateau, L. and Dauvilliers, Y. 2019. Recent advances in treatment for narcolepsy. *Ther Adv Neurol Disord,* 12, 1756286419875622.

Barateau, L., Liblau, R., Peyron, C. and Dauvilliers, Y. 2017. Narcolepsy type 1 as an autoimmune disorder: evidence, and implications for pharmacological treatment. *CNS Drugs,* 31(10), 821-34.

Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., Elmquist, J. K., Scammell, T., Lee, C., et al. 1999. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell,* 98(4), 437-51.

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

Finger, B. M., Bourke, A. M., Lammers, G. J., Veauthier, C., Yildizli, M., Müller, S., et al. 2024. Barriers to therapy adherence in narcolepsy. *Sleep Med,* 121, 151-9.

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.

Helmus, T., Rosenthal, L., Bishop, C., Roehrs, T., Syron, M. L. and Roth, T. 1997. The alerting effects of short and long naps in narcoleptic, sleep deprived, and alert individuals. *Sleep,* 20(4), 251-7.

Imanishi A, Kamada Y, Shibata K, Sakata Y, Munakata H, Ishii M. 2022. Prevalence, incidence, and medications of narcolepsy in Japan: a descriptive observational study using a health insurance claims database, *Sleep and Biological Rhythms*, 20:585–94.

Kadotani H, Matsuo M, Tran L, Parsons VL, Maguire A, Crawford S, et al. 2025. Epidemiology of narcolepsy and idiopathic hypersomnia in Japan: A retrospective analysis of health insurance claims from the Japan Medical Data Center, *Sleep Med*, 126:25-31.

Knecht, C. D., Oliver, J. E., Redding, R., Selcer, R. and Johnson, G. 1973. Narcolepsy in a dog and a cat. J Am Vet Med Assoc, 162(12), 1052-3.

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.

Mahoney, C. E., Cogswell, A., Koralnik, I. J. and Scammell, T. E. 2019. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci,* 20(2), 83-93.

Maski, K., Steinhart, E., Williams, D., Scammell, T., Flygare, J., McCleary, K., et al. 2017. Listening to the patient voice in narcolepsy: diagnostic delay, disease burden, and treatment efficacy. *J Clin Sleep Med,* 13(3), 419-25.

Morgenthaler, T. I., Kapur, V. K., Brown, T., Swick, T. J., Alessi, C., Aurora, R. N., et al. 2007. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep,* 30(12), 1705-11.

Roth, T., Dauvilliers, Y., Mignot, E., Montplaisir, J., Paul, J., Swick, T., et al. 2013. Disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *J Clin Sleep Med,* 9(9), 955-65.

Schneider, L. and Mignot, E. 2017. Diagnosis and management of narcolepsy. *Semin Neurol,* 37(4), 446-60.

Singh, A. K., Mahlios, J. and Mignot, E. 2013. Genetic association, seasonal infections and autoimmune basis of narcolepsy. *J Autoimmun,* 43, 26-31.

Taheri, S. 2017. The immune basis of narcolepsy: What is the evidence? *Sleep Med Clin,* 12(3), 279-87.

Thorpy, M., Kant, A., Harper, K., Leary, E., Parks, G., Floam, S., et al. 2025. CRESCENDO: Results from a Survey of Symptom Burden and Quality of Life in Patients with Narcolepsy Type 1 (P8-4.001). *Neurology,* 104(7_Supplement_1), 2879.

Thorpy, M. J. and Dauvilliers, Y. 2015. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep Med,* 16(1), 9-18.

Wang Y, Chen Y, Tong Y, Li C, Li J, Wang X. 2022. Heterogeneity in Estimates of Incidence and Prevalence of Narcolepsy: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis, *Neuroepidemiology*, 56(6):319-32.

厚生労働省．令和 5 年患者調査．第 160 表（総患者数、傷病基本分類別）．2025 年 12 月 16 日閲覧．https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001224321&cycle=7&tclass1=000001224322&stat_infid=000040234427&tclass2val=0.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発

臨床開発の過程で、経口懸濁液並びに異なる処方及び含量の錠剤（即放錠）を含む複数の oveporexton 製剤を開発した（表 2.7.1.1-2）。

Oveporexton の懸濁液及び[^{14}C]oveporexton の懸濁液は、それぞれ first-in-human 試験（TAK-861-1001 試験）及びマスバランス試験（TAK-861-1003 試験）で使用した。また、oveporexton の錠剤（T1 錠、T2 錠及び T3 錠）は、第 1 相試験、第 2 相試験及び／又は第 3 相試験で使用した。Oveporexton の錠剤はいずれも医薬品に汎用されている局方収載添加剤からなり（表 2.7.1.1-3 及び表 2.7.1.1-4）、湿式造粒／乾燥、整粒、混合、打錠及びフィルムコーティングからなる従来の単位操作により製造された。

臨床開発の初期に実施した臨床薬理試験（first-in-human 試験を含む）では T1 錠及び／又は T2 錠を使用した。また、第 2 相試験では T2 錠を使用した。

その後、含量 0.5、1 及び 2 mg の錠剤について製剤処方の検討を行い、新たに T3 錠を開発し、第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）で使用した。T3 錠では、[redacted]を行った。T3 錠は、第 3 相試験の他、食事の影響試験（TAK-861-1010 試験）を含む複数の臨床薬理試験及び第 2/3 相長期継続投与試験（TAK-861-2003 試験）においても使用した（表 2.7.1.1-2）。

また、識別性の観点から含量ごとに異なる色を付与することを目的として非機能性フィルムコーティングの組成をさらに変更し、申請用安定性試験用製剤を開発した。申請用安定性試験用製剤は申請用安定性試験に使用した。さらに、商用化に向け市販製剤の外観を考慮して錠剤に刻印を付与し、市販予定製剤を開発した（表 2.7.1.1-5）。申請用安定性試験用製剤及び市販予定製剤の素錠の組成は T3 錠と同一である。

2.5.2.2 相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

第 2 相試験以降の製剤変更について、T2 錠（第 2 相試験で使用した製剤）と T3 錠（第 3 相試験で使用した製剤）の間の相対的バイオアベイラビリティ試験又は生物学的同等性試験は実施していないものの、in vitro 溶出試験に基づくと T2 錠と T3 錠の溶出プロファイルは類似しており（2.7.1.2.1.3）、母集団 PK モデルを用いた検討の結果、T2 錠投与時と T3 錠投与時の oveporexton の曝露量パラメータは同程度であることが確認された（2.7.1.3.1.2）。

また、T3 錠と申請用安定性試験用製剤の間の生物学的同等性（2.7.1.2.1.5）及び申請用安定性試験用製剤と市販予定製剤の間の生物学的同等性（2.7.1.2.1.7）、並びに申請用安定性試験用製剤（含量：0.5、1 及び 2 mg）における含量が異なる錠剤間の生物学的同等性（2.7.1.2.1.6）は、いずれも in vitro 溶出試験に基づき確認された。

2.5.2.3 食事の影響

市販予定製剤との生物学的同等性が確認されている oveporexton の錠剤である T3 錠を用いた食事の影響試験（TAK-861-1010 試験）の結果、oveporexton の錠剤を経口投与したときの oveporexton の PK に対する高脂肪・高カロリー食の影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた（2.7.1.2.3.2）。

したがって、oveporexton の錠剤は食事の有無にかかわらず投与可能である。

2.5.2.4 参考文献

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

Oveporexton の臨床薬理試験では、oveporexton を経口投与したときの PK 及び PD 並びに oveporexton の PK に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価した（表 2.7.2.1-2）。

また、oveporexton の臨床試験 8 試験から得られたデータを用いた母集団 PK 解析及びこのうち 4 試験から得られた NT1 患者データを用いた曝露－反応解析を実施した。これらの解析により、oveporexton の PK 並びに oveporexton の PK 及び曝露－反応関係に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価し、NT1 患者における用法及び用量を検討した。さらに、臨床における oveporexton の薬物相互作用のリスクを評価するために PBPK モデル解析を、oveporexton の心室再分極に対する影響を評価するために C-QTc 解析を実施した。

Oveporexton の臨床薬理評価結果に基づき、推奨される用法及び用量（以下、推奨用法・用量）が裏づけられた。Oveporexton の臨床薬理特性の要約を以下に示す。

臨床薬理データの詳細は 2.7.2、ヒト生体試料（臨床試験で得られた検体を含む）を用いた in vitro 試験の詳細は 2.6.4 を参照のこと。

2.5.3.1 Oveporexton の PK

健康被験者を対象に oveporexton を単回経口投与（用量範囲：1～75 mg）及び反復経口投与（用量範囲：5～30 mg/日）したとき、oveporexton の曝露量は概ね用量比例的に増加することが示された。Oveporexton を反復経口投与したときの oveporexton の CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2z}$ は、oveporexton を単回経口投与したときと同程度であり、時間依存性は認められなかった（2.7.2.3.1.4 及び 2.7.2.3.1.5）。

2.5.3.1.1 吸収

Oveporexton 2 mg を T3 錠（市販予定製剤との生物学的同等性が確認されている錠剤）として空腹時に単回経口投与したときの oveporexton の t_{max} の中央値は 1.530 時間（範囲：1.00～4.00 時間）であった（2.7.1.2.3.2）。

2.5.3.1.2 分布

母集団 PK モデルの最終モデルに基づく oveporexton の V_{ss}/F（V_c/F+V_{p1}/F）の推定値は 325 L（個体間変動：19%）であり、oveporexton の組織への移行が示唆された（2.7.2.3.1.2）。

Oveporexton のヒト血漿中におけるタンパク結合率は高く（96%超）、濃度非依存的であった。マスバランス試験（TAK-861-1003 試験）の結果に基づくと、総放射能の血液－血漿中濃度比は 0.6054～0.8989 であった（2.7.2.3.1.2）。

Oveporexton は Pgp 及び BCRP を含む主要なトランスポーターの基質ではなかった（2.6.4.3.1 及び 2.6.4.7.4）。Oveporexton を反復経口投与したときの oveporexton の血漿中に対する CSF 中の $AUC_{\tau,ss}$ の比（幾何平均値：0.04364）は oveporexton のヒト血漿中におけるタンパク非結合率（2.2%～3.8%）と概ね同程度であり、oveporexton の中枢への移行性は良好であることが示唆された（2.7.2.2.2.1（6））。

2.5.3.1.3 代謝及び排泄

母集団 PK モデルの最終モデルに基づく oveporexton の $t_{1/2z}$ 及び CL/F の推定値はそれぞれ 23.2 時間及び 11.5 L/h であった（2.7.2.3.4.3）。

マスバランス試験の結果に基づくと、血漿中の主な構成成分は oveporexton（未変化体）であり、血漿中の総放射能に占める oveporexton（未変化体）の割合は 59.9%（平均値）であった。血漿中において主要な代謝物（総放射能に占める割合が 10%を超える代謝物）は認められなかった（2.7.2.2.2.3（2））。

マスバランス試験の結果に基づくと、oveporexton は主に糞便中に排泄され、総放射能の累積糞便中排泄率は 80.47%（平均値）であった。Oveporexton は主に肝臓での酸化代謝及びそれに続く代謝物の糞便中への排泄により消失し、代謝物の累積糞便中排泄率は 80%（平均値）であった。マスバランス試験の結果から oveporexton は主として代謝により消失することが示され、in vitro 試験の結果から、oveporexton の代謝に関与する主要な代謝酵素は CYP3A4 であることが示唆された（2.6.4.5.1）。また、マスバランス試験の結果に基づくと、腎排泄の寄与は限定的であり、総放射能の累積尿中排泄率は 11.02%（平均値）であった（2.7.2.2.2.3（2））。さらに、健康被験者及び NT1 患者を対象とした第 1/1b 相試験（TAK-861-1001 試験）の結果、oveporexton の尿中 PK を評価したいずれの oveporexton 群においても oveporexton（未変化体）の尿中排泄率（平均値）は 1%未満であり（2.7.2.6.4）、腎排泄は oveporexton の主な消失経路ではないことが示唆された。

2.5.3.2 母集団 PK 解析及び曝露－反応解析

本項では、母集団 PK 解析（2.7.2.3.4）及び曝露－反応解析（2.7.2.3.5）の概要を示す。

2.5.3.2.1 母集団 PK 解析

健康被験者、NT1 患者及び NT2 患者、重度の腎機能障害を有する被験者（eGFR：30 mL/min 未満、血液透析中ではない）、並びに軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験 8 試験から得られた PK データ（494 例、計 8,535 点）（2.7.2.6.5）を用いて母集団 PK モデルを構築した。

Oveporexton の血漿中濃度データは、一次吸収、吸収のラグライム及び中心コンパートメントからの一次消失を伴う 2 コンパートメントモデルにより適切に記述された。母集団 PK 解析の結果、oveporexton の PK に対する内因性要因（年齢、性別、体重、人種／民族及び軽度の腎機能障害）の臨床的に意味のある影響は認められなかった。また、軽度若しくは中等度の肝機能障害を有する被験者又は中等度若しくは重度の腎機能障害を有する被験者ではそれぞれ正常な肝機能又は腎機能を有する被験者と比較して oveporexton の曝露量が大きいことが示されたものの、2.5.3.3 で後述するとおり、軽度又は中等度の肝機能障害及び中等度又は重度の腎機能障害の oveporexton の曝露量に対する影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

2.5.3.2.2 曝露－反応解析

2.5.3.2.2.1 有効性の曝露－反応解析

NT1 患者を対象とした有効性の曝露－反応解析を実施し、oveporexton の用量／曝露量と主な有効性評価項目（MWT による睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR）の関係を評価した。

有効性の曝露－反応解析の結果、3 つの主な有効性評価項目（MWT による睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR）のいずれについても oveporexton の用量／曝露量との関連が認められた。曝露－反応モデルの最終モデルを用いたシミュレーションに基づくと、Week 12 において MWT による平均睡眠潜時が目標値〔基準範囲内（20 分以上）〕を達成する NT1 患者の割合の推定値は、oveporexton 1 mg を BID 投与された NT1 患者では 44.4%であり、oveporexton 2 mg を BID 投与された NT1 患者では 56.6%であった。また、Week 12 において ESS 合計スコアが目標値〔基準範囲内（10 以下）〕を達成する NT1 患者の割合の推定値は、oveporexton 1 mg を BID 投与された NT1 患者では 73.2%であり、oveporexton 2 mg を BID 投与された NT1 患者では 81.9%であった。さらに、Week 12 において WCR が 4 以下となる NT1 患者の割合の推定値は、oveporexton 1 mg を BID 投与された NT1 患者及び oveporexton 2 mg を BID 投与された NT1 患者のいずれにおいても 57%であった。

したがって、有効性の曝露－反応解析の結果から、第 3 相試験において oveporexton 1 mg BID 投与群及び 2 mg BID 投与群の両群で NT1 患者を対象とした 3 つの有効性評価項目に対する臨床的に意味のある改善が認められたことが裏づけられた。

2.5.3.2.2.2 安全性の曝露－反応解析

NT1 患者を対象とした安全性の曝露－反応解析を実施し、oveporexton の用量／曝露量と安全性評価項目（不眠症、尿関連事象、血圧、心拍数及び肝機能検査値）の関係を評価した。

安全性の曝露－反応解析の結果、oveporexton の用量／曝露量に関連して多くみられる特に注目すべき有害事象は不眠症及び尿関連事象であることが示された。これらの事象の程度は大部分が軽度又は中等度であり、多くの被験者で試験終了までに回復した。不眠症及び尿関連事象の発現確率は oveporexton の用量／曝露量の増加に伴い上昇する傾向が認められたものの、不眠症及び尿関連事象のいずれについても oveporexton の曝露量と有害事象発現までの期間及び持続期間の間に関連は認められなかった。また、共変量探索の結果、不眠症又は尿関連事象の発現確率に対する年齢又は性別の統計学的に有意な影響は認められなかった。地域（北米）については、不眠症の発現確率に対する統計学的に有意な影響は認められなかったものの、尿関連事象の発現確率に対する統計学的に有意な影響が認められ、北米の NT1 患者では北米以外の NT1 患者と比較して尿関連事象の発現確率が低い傾向が認められた。さらに、血圧、心拍数及び肝機能検査値については、oveporexton の用量／曝露量との臨床的に問題となる関連及び安全性シグナルは認められなかった。

2.5.3.3 内因性要因及び外因性要因の影響

2.5.3.3.1 年齢、性別、体重及び人種／民族

臨床試験及び／又は母集団 PK 解析の結果、oveporexton の PK に対する年齢、性別、体重及び人種／民族の臨床的に意味のある影響は認められなかった。

したがって、年齢、性別、体重及び人種／民族による oveporexton の用量調節は不要である。

2.5.3.3.2 肝機能障害及び腎機能障害

2.5.3.3.2.1 肝機能障害

肝機能障害の影響試験（TAK-861-1004 試験）の結果、軽度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 A）では、軽度の肝機能障害を有する被験者と対応させた正常な肝機能を有する被験者と比較して、oveporexton の C_{max} は 16%高く、oveporexton の AUC_{inf} は 38%大きかった。中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 B）では、中等度の肝機能障害を有する被験者と対応させた正常な肝機能を有する被験者と比較して、oveporexton の C_{max} は 17%低く、oveporexton の AUC_{inf} は 15%大きかった。また、母集団 PK モデルの最終モデルに基づくと、正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者では、oveporexton の $C_{avg,ss}$ は 43%高かった。

上記のとおり、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者では正常な肝機能を有する被験者と比較して oveporexton の曝露量が増加すると考えられるものの、第 2 相試験（TAK-861-2001 試験及び TAK-861-2002 試験）で忍容性が確認されている oveporexton 7 mg/日反復経口投与時の oveporexton の曝露量の範囲内であると考えられた。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する oveporexton の用量調節は不要である。一方で、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いないため、重度の肝機能障害を有する患者への oveporexton の投与は禁忌とする。

肝機能障害の影響に関する詳細は 2.7.2.3.7.5（1）に示した。

2.5.3.3.2.2 腎機能障害

腎機能障害の影響試験（TAK-861-1005 試験）の結果、透析を受けていない重度の腎機能障害を有する被験者（eGFR：30 mL/min 未満）では、正常な腎機能を有する被験者（eGFR：90 mL/min 以上）と比較して、oveporexton の C_{max} は 16%低く、oveporexton の AUC_{inf} は 45%大きかった。また、母集団 PK モデルの最終モデルに基づくと、正常な腎機能を有する被験者と比較して、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者では、oveporexton の $C_{avg,ss}$ は 49%高かった。軽度の腎機能障害については、oveporexton の PK に対する影響は認められなかった。

上記のとおり、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者では正常な腎機能を有する被験者と比較して oveporexton の曝露量が増加すると考えられるものの、第 2 相試験（TAK-861-2001 試験及び TAK-861-2002 試験）で忍容性が確認されている oveporexton 7 mg/日反復経口投与時の oveporexton の曝露量の範囲内であると考えられた。したがって、軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者に対する oveporexton の用量調節は不要である。

なお、oveporexton の曝露量に対する透析の影響は評価していないものの、oveporexton はタンパク結合率が高く、oveporexton の曝露量に対する透析の影響はごくわずかであると予想される。

腎機能障害の影響に関する詳細は 2.7.2.3.7.5（2）に示した。

2.5.3.3.3 薬物－疾患相互作用

Oveporexton の PK パラメータは健康被験者と NT1 患者で同程度であった（2.7.2.3.7.6）。

2.5.3.3.4 薬物相互作用

Oveporexton の PK に対する CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用投与の影響並びに CYP3A 基質の PK に対する oveporexton の影響を、in vitro 試験、臨床薬物相互作用試験及び PBPK モデル解析に基づき評価した。

In vitro 試験の結果から、oveporexton は主要なトランスポーターの基質ではないことが示された。一方で、oveporexton は主に CYP3A4 により代謝されることから、oveporexton を CYP3A 阻害剤又は誘導剤と併用した場合、oveporexton が被相互作用薬として薬物相互作用を受けるリスクが示唆された。したがって、薬物相互作用試験及び PBPK モデル解析に基づき、当該リスクをさらに評価した。

また、in vitro 試験データ及び静的モデルに基づくと、oveporexton が相互作用薬として主要な CYP の競合阻害又は主要なトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こすリスクは示唆されなかった。一方で、oveporexton が CYP3A4 の時間依存的阻害作用及び誘導作用を介した薬物相互作用を引き起こすリスクが示唆された。したがって、臨床試験データ及び PBPK モデル解析に基づき、当該リスクをさらに評価した。

2.5.3.3.4.1 CYP3A 阻害剤との併用

薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）の結果、oveporexton とイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）を併用投与したとき、oveporexton を単独投与したときと比較して、oveporexton の C_{max} は 67%上昇し、oveporexton の AUC_{inf} は 643%増加した（2.7.2.2.2.6（2））。これを踏まえ、強い CYP3A 阻害剤の投与を受けている患者に対しては、oveporexton の投与は禁忌とする。

薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）の結果、oveporexton とフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）を併用投与したとき、oveporexton を単独投与したときと比較して、oveporexton の C_{max} は 50%上昇し、oveporexton の AUC_{inf} は 187%増加した（2.7.2.2.2.6（2））。これを踏まえ、中程度の CYP3A 阻害剤の投与を受けている患者に対しては、oveporexton の用法及び用量を 0.5 mg BID に減量し、oveporexton の 1 日最大投与量としては 1 mg/日を超えないことが推奨される。

PBPK モデル解析の結果、oveporexton とシメチジン（弱い CYP3A 阻害剤）を併用投与したとき、oveporexton を単独投与したときと比較して、oveporexton の $C_{max,ss}$ は 15%上昇し、oveporexton の $AUC_{24,ss}$ は 22%増加すると予測された（2.7.2.3.8.1（1））。この曝露量の増加は臨床的に意味のあるものではないと考えられるため、弱い CYP3A 阻害剤の投与を受けている患者に対する oveporexton の用量調節は不要である。

2.5.3.3.4.2 CYP3A 誘導剤との併用

薬物相互作用試験（TAK-861-1007 試験）の結果、oveporexton とフェニトイン（強い CYP3A 誘導剤）を併用投与したとき、oveporexton を単独投与したときと比較して、oveporexton の C_{max} は 56%低下し、oveporexton の AUC_{inf} は 81%減少した（2.7.2.2.2.6（2））。これを踏まえ、oveporexton と強い CYP3A 誘導剤との併用投与は避けることが望ましい。

PBPK モデル解析の結果、oveporexton とエファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）を併用投与したとき、oveporexton を単独投与したときと比較して、oveporexton の $C_{max,ss}$ は 55%低下し、oveporexton の $AUC_{24,ss}$ は 73%減少すると予測された（2.7.2.3.8.1（1））。これを踏まえ、oveporexton と中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与は避けることが望ましい。

PBPK モデル解析の結果、oveporexton とモダフィニル（弱い CYP3A 誘導剤）を併用投与したとき、oveporexton を単独投与したときと比較して、oveporexton の $C_{max,ss}$ は 19%低下し、oveporexton の $AUC_{24,ss}$ は 27%減少すると予測された（2.7.2.3.8.1（1））。この曝露量の減少は臨床的に意味のあるものではないと考えられるため、弱い CYP3A 誘導剤の投与を受けている患者に対する oveporexton の用量調節は不要である。

2.5.3.3.4.3 CYP3A 基質との併用

健康被験者及び NT1 患者を対象とした第 1/1b 相試験（TAK-861-1001 試験）では、健康被験者（パート B、C 及び E）及び NT1 患者（パート D 及び G）を対象に、oveporexton を反復経口投与したときの CYP3A 活性（4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比により測定）に対する oveporexton の影響を評価した。その結果、oveporexton が推奨用法・用量において CYP3A 活性に対する臨床的に意味のある影響（時間依存的又は用量依存的な作用）を及ぼすことはないと考えられた（2.7.2.2.2.1）。

また、PBPK モデル解析の結果、oveporexton（用法及び用量：最大推奨用量である oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与）との併用下でミダゾラム（感度の高い CYP3A4 基質）5 mg を単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時と比較して、ミダゾラムの C_{max} は 1%上昇し、ミダゾラムの AUC_{inf} は 2%増加すると予測された（2.7.2.3.8.1（2））。

したがって、感度の高い CYP3A 基質を oveporexton と併用投与することは可能であると考えられた。

2.5.3.4 Oveporexton の PD

現時点で、oveporexton の覚醒促進作用の標的となる分子との結合を反映する PD マーカーはない。曝露－反応解析においては、臨床評価項目である MWT による睡眠潜時、ESS 合計スコア及び WCR のデータを用いて評価し、その結果を 2.7.2.3.5 に示した。

有効性に関する評価項目の詳細な考察については、2.7.3 を参照のこと。

2.5.3.5 心室再分極に対する影響

心血管系に対する影響を評価した非臨床安全性データ、心血管系に関する臨床安全性データ及び C-QTc 解析の結果を総合的に評価したところ、中程度の CYP3A 阻害剤との併用下で

最大推奨用量である oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したとき（実臨床では想定されない高曝露量となるシナリオ）[1]の oveporexton の $C_{max,ss}$ をさらに上回る血漿中濃度〔約 400 ng/mL、すなわち、最大推奨用量である oveporexton 2 mg を 3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの oveporexton の $C_{max,ss}$ の約 16 倍（実臨床では想定されない、さらに高曝露量となるシナリオ）〕においても、プラセボ補正した QTcS（性別の効果も考慮して被験者ごとに補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量が 10 ms を超えることはなく、QTc に対する oveporexton の影響が臨床的に問題となることはないと考えられた。また、oveporexton は心拍数及び心伝導に臨床的に問題となる影響を及ぼすことはないと考えられた。

したがって、oveporexton は QT 間隔を延長せず、心電図パラメータに対する oveporexton の影響はないと考えられた。

Oveporexton の心室再分極に対する影響に関する詳細な考察については、2.7.2.3.3 を参照のこと。

2.5.3.6 参考文献

該当なし。

[1] 2.5.3.3.4.1のとおり、中程度のCYP3A阻害剤との併用投与が必要な患者では、oveporextonの用法及び用量を0.5 mg BIDに減量することが推奨される。

2.5.4 有効性の概括評価

本 2.5.4 では、2.7.3 に示した臨床的有効性データについて、概要及び考察を記載した。全体として、oveporexton の臨床開発プログラムからは、1 日総投与量 1～7 mg の範囲で oveporexton の有効性を示すエビデンスが得られている。この用量範囲には、oveporexton の推奨される用法及び用量（以下、推奨用法・用量）が含まれる（2.7.3.2）。

Oveporexton の有効性は、NT1 患者 416 例を対象とした 4 つの完了した臨床試験〔国際共同第 1 相プラセボ対照試験（TAK-861-1001 試験）、国際共同第 2 相プラセボ対照試験（TAK-861-2001 試験）、国際共同第 3 相プラセボ対照試験（TAK-861-3001 試験）並びに海外第 3 相プラセボ対照試験（TAK-861-3002 試験）〕及び 1 つの実施中の臨床試験〔国際共同第 2/3 相 LTE 試験（TAK-861-2003 試験）〕の成績により評価した。開発計画の概略図及びこれらの各試験のデザインの概要をそれぞれ図 2.5.1.5-1 及び 2.7.3.1.5 に示した。

主要な有効性評価項目（MWT、ESS 合計スコア、WCR）について、第 1/1b 相、第 2 相及び第 3 相の各臨床試験を通じて、早期から一貫して有効性が認められた。各相の臨床試験において、ベースライン以降の最も早い評価時点で、EDS 及び WCR に統計学的に有意（第 1/1b 相では名目上）かつ臨床的に意味のある改善が認められた。ただし、MWT 及び ESS の評価時点は試験ごとに異なっていた。MWT は、第 1/1b 相試験では Day 1、第 2 相試験では Week 4、第 3 相試験では Week 8 に初回評価が行われた。ESS は、第 1/1b 相試験では Week 1、第 2 相試験では Week 2、第 3 相試験では Week 4 に初回評価が行われた。ESS は、被験者の日常生活の様々な状況における眠気を反映するため、投与初日には有意義な評価を行うことができない。また、WCR はすべての相の臨床試験で 14 日間ごとの期間で評価されており、最も早い評価時点は Week 2（Day 1～14 に報告されたエピソード数から算出）であった。これらの結果を総合すると、すべての試験において、治療開始後速やかに有効性が発現したことが示唆された。

第 3 相試験では、推奨用法・用量である oveporexton 1 mg BID 投与及び 2 mg BID 投与において、16 歳以上の被験者を対象としたすべての主要評価項目及び副次評価項目で、プラセボ投与に対する優越性が示され、その p 値はいずれも 0.001 未満であった。また、日本人部分集団と全体集団で明らかな違いはみられなかった（2.7.3.3.2.4）。第 3 相試験及び第 3 相試験の併合解析集団である Pivotal Trial Pool における NT1 症状関連並びに機能／QOL 関連の有効性評価項目の結果は、それぞれ表 2.5.4-1 及び表 2.5.4-2 に示した。主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目のいずれにおいても、プラセボと比較した oveporexton の改善効果は、EDS、カタプレキシー、認知機能症状、入眠時／出眠時幻覚、睡眠麻痺及び夜間睡眠障害などの幅広い NT1 症状に加え、機能及び QOL への影響にも及ぶ広範な領域を網羅していた。さらに、oveporexton 投与により、多くの被験者が MWT、ESS、PVT、FINI 及び SF-36 において正常範囲のスコアを達成した。これらの結果は、第 2 相試験において、oveporexton 2 mg BID 群で、主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目のいずれにおいてもプラセボと比較して改善が認められた結果と整合していた。なお、第 3 相試験のいくつかの副次評価項目〔3 つの FINI ドメイン、PVT、PGI-I（PGI-C と同等）、NSS-CT、SF-36〕は、第 2 相試験では探索的評価項目として位置付けられていた。

第 2 相試験及び第 3 相試験で得られた有効性の結果の詳細は 2.5.4.2 に記載した。なお、第 2 相試験については oveporexton 2 mg BID 群のみ記載した。また、日本人部分集団解析の結果の詳細は 2.7.3.3.2.4 に示した。

表 2.5.4-1 NT1 症状関連の有効性評価項目の概要（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験、TAK-861-3002 試験及び Pivotal Trial Pool）

	TAK-861-3001 Week 12		TAK-861-3002 Week 12	Pivotal Trial Pool Week 12	
Parameter	**OVE 1 mg BID (N=61)**	**OVE 2 mg BID (N=66)**	**OVE 2 mg BID (N=70)**	**OVE 1 mg BID (N=61)**	**OVE 2 mg BID (N=136)**
Primary Endpoints					
MWT [a, b]					
LS Mean Difference from Placebo (95% CI)	13.83 (10.23, 17.44)	17.20 (13.66, 20.73)	20.09 (16.57, 23.61)	15.90 (12.65, 19.15)	19.16 (16.65, 21.68)
Secondary Endpoints					
ESS [b]					
LS Mean Difference from Placebo (95% CI)	-8.00 (-9.87, -6.13)	-9.75 (-11.59, -7.90)	-9.53 (-11.10, -7.97)	-8.27 (-9.82, -6.73)	-9.71 (-10.92, -8.50)
WCR [b]					
Median (Q1, Q3) percent change from baseline to Week 12	-82.6 (-95.2, -58.5)	-79.0 (-95.4, -46.2)	-88.8 (-100.0, -67.7)	-82.6 (-95.2, -58.5)	-82.1 (-98.6, -54.5)
IRR relative to placebo (95% CI)	0.34 (0.20, 0.57)	0.38 (0.23, 0.61)	0.25 (0.15, 0.42)	0.28 (0.19, 0.41)	0.32 (0.23, 0.45)
PVT Number of Lapses [b]					
Estimated Difference from Placebo (95% CI)	-9.68 (-13.61, -5.75)	-10.51 (-14.41, -6.62)	-8.82 (-12.70, -4.94)	-10.29 (-13.27, -7.32)	-10.07 (-12.80, -7.34)
PGI-C [b]					
Odds Ratio versus Placebo (95% CI)	8.44 (3.22, 22.12)	62.17 (16.40, 235.60)	51.21 (14.14, 185.42)	9.19 (3.75, 22.54)	67.33 (27.03, 167.69)
Estimated Responder Rate (95% CI)	0.69 (0.55, 0.83)	0.94 (0.88, 1.01)	0.90 (0.82, 0.97)	0.68 (0.50, 0.81)	0.94 (0.88, 0.97)
NSS-CT Total Score [b]					
LS Mean Difference from Placebo (95% CI)	-14.37 (-17.81, -10.93)	-16.88 (-20.24, -13.52)	-18.11 (-21.25, -14.96)	-14.75 (-17.51, -11.99)	-17.40 (-19.57, -15.23)
Exploratory Endpoints					
CPAL Number of Errors [c]					
Estimated Difference from Placebo (95% CI)	-15.34 (-24.12, -6.56)	-14.36 (-23.36, -5.91)	-25.17 (-36.70, -13.64)	-20.03 (-27.91, -12.14)	-19.77 (-26.78, -12.76)
ONB Speed of Performance [c]					
LS Mean Difference from Placebo (95% CI)	-0.09 (-0.12, -0.05)	-0.10 (-0.14, -0.07)	-0.09 (-0.13, -0.05)	-0.08 (-0.12, -0.05)	-0.10 (-0.12, -0.07)
iDSST-s Number of Correct Responses [c]					
LS Mean Difference from Placebo (95% CI)	12.54 (8.12, 16.95)	13.17 (8.83, 17.51)	17.87 (12.93, 22.82)	14.37 (10.31, 18.42)	15.41 (12.20, 18.61)

Source: TAK-861-3001 CSR Tables 15.2.1.3.1, 15.2.2.3.1, 15.2.3.2, 15.2.3.3.1, 15.2.5.5, 15.2.6.3, 15.2.13.3, 15.2.13.6, and 15.2.13.7; TAK-861-3002 CSR Tables 15.2.1.3.1, 15.2.2.3.1, 15.2.3.2, 15.2.3.3.1, 15.2.5.5, 15.2.6.3, 15.2.13.3, 15.2.13.6, and 15.2.13.7; ISE Tables 2.5.3.2, 2.6.3.2, 2.7.1.2, 2.7.2.2, 2.8.2, 2.9.1, 2.9.3, 2.12.3, 2.12.5, and 2.12.7.

p-value (adjusted p-value; if available) for each comparison with placebo was ≤0.001

a. Mean sleep latency: mean of the sleep latency from the 4 MWT sessions.

b. In individual trial analyses, results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules.

c. exploratory endpoints, not alpha-controlled.

Note: MWT, ESS total score, ONB speed of performance, iDSST number of correct responses, and NSS-CT total score were analyzed using MMRM; WCR and PGI-C were analyzed using generalized estimating equations; PVT mean number of lapses and CPAL number or errors were analyzed using constrained longitudinal data analysis.

表 2.5.4-2 機能及び QOL 関連の有効性評価項目の概要（最大の解析対象集団）（TAK-861-3001 試験、TAK-861-3002 試験及び Pivotal Trial Pool）

	TAK-861-3001 Week 12		TAK-861-3002 Week 12	Pivotal Trial Pool Week 12	
Parameter	OVE 1 mg BID (N=61)	OVE 2 mg BID (N=66)	OVE 2 mg BID (N=70)	OVE 1 mg BID (N=61)	OVE 2 mg BID (N=136)
Secondary Endpoints					
FINI Cognitive Functioning [a]					
LS Mean Difference from Placebo (95% CI)	-30.70 (-39.21, -22.19)	-37.92 (-46.17, -29.66)	-30.17 (-38.50, -21.84)	-30.42 (-37.73, -23.11)	-34.12 (-39.77, -28.47)
FINI Cataplexy [a]					
LS Mean Difference from Placebo (95% CI)	-18.18 (-26.01, -10.34)	-22.43 (-30.09, -14.77)	-19.10 (-26.06, -12.14)	-18.12 (-24.61, -11.64)	-20.83 (-25.88, -15.78)
FINI Tiredness [a]					
LS Mean Difference from Placebo (95% CI)	-33.09 (-41.84, -24.33)	-46.02 (-54.53, -37.52)	-40.77 (-48.60, -32.94)	-33.26 (-40.65, -25.87)	-43.74 (-49.44, -38.03-
FINI Social Activities [a]					
LS Mean Difference from Placebo (95% CI)	-25.50 (-34.29, -16.11)	-31.14 (-40.07, -22.22)	-36.11 (-44.83, -27.38)	-28.41 (-36.15, -20.67)	-33.44 (-39.49, -27.38)
FINI Everyday Activities [a]					
LS Mean Difference from Placebo (95% CI)	-32.09 (-40.61, -23.56)	-43.40 (-51.62, -34.97)	-41.17 (-49.21, -33.14)	-34.09 (-41.14, -27.04)	-42.99 (-48.48, -37.50)
FINI Everyday Responsibilities [a]					
LS Mean Difference from Placebo (95% CI)	-26.90 (-37.19, -16.62)	-34.34 (-44.41, -24.27)	-39.22 (-48.82, -29.62)	-30.37 (-39.11, -21.63)	-36.87 (-43.69, -30.06)
SF-36 MCS [a]					
LS Mean Difference from Placebo (95% CI)	6.79 (3.05, 10.53)	10.11 (6.50, 13.72)	9.32 (6.00, 12.64)	7.28 (4.29, 10.28)	10.11 (7.76, 12.46)
SF-36 PCS [a]					
LS Mean Difference from Placebo (95% CI)	5.54 (3.40, 7.67)	6.26 (4.17, 8.35)	5.01 (2.55, 7.46)	5.50 (3.55, 7.44)	5.67 (4.15, 7.19)

Source: TAK-861-3001 CSR Tables 15.2.8.2 and 15.2.9.2; TAK-861-3002 CSR Tables 15.2.8.2 and 15.2.9.2; ISE Tables 2.10.2 and 2.11.2.

p-value (adjusted p-value; if available) for each comparison with placebo was <0.001

a. In individual trial analyses, results from multiple imputed data sets were combined using Rubin's rules.

Note: FINI individual domain scores and SF-36 MCS/PCS were analyzed using MMRM. For FINI domain scores, 0 indicates the best health and 100 the worst health.

2.5.4.1 試験対象集団

第 2 相試験及び第 3 相試験を通じて、TAK-861-2001 試験（プラセボ群及び oveporexton 2 mg BID 群のみ）では 43 例、TAK-861-3001 試験では 168 例、TAK-861-3002 試験では 105 例の被験者が無作為化された。

第 2 相試験及び第 3 相試験全体の被験者の内訳は類似しており、ほとんどの被験者が先行試験を完了し、完了例の 95%超が LTE 試験に移行した。

人口統計学的特性は、TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験間で概して類似していた（表 2.5.4-3）（2.7.3.3.1.1（2））。これらの試験における年齢の中央値は、それぞれ 32.0～38.0 歳、26.0～32.0 歳及び 26.5～30.0 歳であり、年齢の範囲はそれぞれ 18～58 歳、16～65 歳及び 18～62 歳であった。

ベースライン時の MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアは、投与群間で偏りはなかった。ベースライン時の症状の重症度は高く、3 試験全体ですべての投与群で、MWT

による平均睡眠潜時の平均値は 3.9～6.1 分、ESS 合計スコアの平均値は 17.3～19.0、WCR の中央値は 11.3～28.5 の範囲であった。参考として、MWT による平均睡眠潜時の正常範囲は 20 分以上とされ（Krahn et al. 2021）、ESS 合計スコアの正常範囲は 10 以下とされている（Johns and Hocking 1997）。

NT1 の前治療薬のウォッシュアウトを要した被験者の割合は、第 2 相試験と比較して第 3 相試験で高かった。さらに、ベースライン時の WCR は第 2 相試験と比較して第 3 相試験で高い値を示したが、これは第 3 相試験用にカタプレキシーe-diary を改訂したことが一因となった可能性がある。被験者の遵守率の向上及び負担の軽減、並びに第 2 相試験で生じた可能性のある過少報告の低減を目的として、第 3 相試験の e-diary では、1 日あたり（直近 24 時間）の部分的及び全身のカタプレキシーエピソードの総件数のみを収集した。

表 2.5.4-3 人口統計学的特性及び原疾患のベースライン特性（最大の解析対象集団）（TAK-861-2001 試験、TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）

	TAK-861-2001		TAK-861-3001			TAK-861-3002	
Parameter	PBO (N=22)	OVE 2 mg BID (N=21)	PBO (N=41)	OVE 1 mg BID (N=61)	OVE 2 mg BID (N=66)	PBO (N=35)	OVE 2 mg BID (N=70)
Median (range) age, years	38.0 (19, 58)	32.0 (18, 53)	27.0 (16, 61)	32.0 (16, 65)	26.0 (17, 52)	30.0 (18, 58)	26.5 (18, 62)
Female, n (%)	14 (63.6)	9 (42.9)	24 (58.5)	28 (45.9)	46 (69.7)	13 (37.1)	37 (52.9)
White, n (%)	19 (86.4)	19 (90.5)	15 (36.6)	17 (27.9)	27 (40.9)	19 (54.3)	28 (40.0)
Asian, n (%)	1 (4.5)	0	6 (14.6)	10 (16.4)	10 (15.2)	7 (20.0)	14 (20.0)
Black or African American, n (%)	2 (9.1)	2 (9.5)	4 (9.8)	3 (4.9)	0	0	0
Prior use of narcolepsy medications (requiring washout) (EDC-derived), n (%)	14 (63.6)	10 (47.6)	33 (80.5)	50 (82.0)	51 (77.3)	26 (74.3)	59 (84.3)
Mean (SD) age at NT1 diagnosis, years	27.6 (10.95)	22.6 (11.42)	23.6 (12.28)	25.2 (11.71)	23.5 (9.98)	24.8 (13.19)	23.6 (9.69)
Mean (SD) sleep latency from the MWT, minutes	6.1 (8.82)	3.9 (5.98)	5.1 (6.78)	5.5 (7.69)	4.4 (5.52)	4.1 (4.93)	4.8 (4.90)
Mean (SD) ESS total score	18.6 (2.68)	19.0 (3.07)	18.2 (3.61)	18.2 (2.63)	19.0 (3.22)	17.9 (2.95)	17.3 (3.38)
Median (range) [a] WCR	13.3 (5.0, 100.9)	11.3 (1.2, 130.5)	28.5 (6, 271)	21.0 (4, 277)	26.3 (1, 197)	27.0 (6, 168)	21.8 (4, 250)

Source: TAK-861-2001 CSR Sections 11.2.1 and 11.2.2; TAK-861-3001 CSR Sections 10.4.1 and 10.4.2; TAK-861-3002 CSR Sections 10.4.1 and 10.4.2.

The numbers shown in the TAK-861-2001 CSR also represent the FAS (includes the same participants as the safety population).

a. To ensure higher compliance, reduce participant burden, and plausibly reduce underreporting, the format of the WCR diary changed between phase 2 and 3 trials.

さらに、第 2 相試験及び第 3 相試験を通じて、片頭痛、OSA（無呼吸低呼吸指数がコントロールされ、かつ 15 未満であれば重症度を問わない）、コントロールされた高血圧症、高脂血症、糖尿病及び肥満といった、NT1 に代表的な合併症を有する被験者が組み入れられ

た。したがって、これらの試験に参加した被験者の人口統計学的特性、NT1 の疾患重症度及び合併症を検討したとき、本臨床開発プログラムには NT1 患者を代表する一般化可能な集団が組み入れられていると考えられる（一般化可能性の詳細については 2.5.6.2 に記載した）。

被験者の内訳、人口統計学的特性及び原疾患のベースライン特性に関する詳細は、2.7.3.2.2 に記載した。

2.5.4.2 主な有効性の結果

2.5.4.2.1 EDS の早期及び持続的な改善

EDS の臨床的に意味のある改善は、第 1/1b 相試験（TAK-861-1001 試験パート D 及びパート G）（2.7.3.2.1.1（5））で初めて認められた。第 2 相試験（TAK-861-2001 試験）及び第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）では、oveporexton 1 mg BID 群（第 3 相試験）及び 2 mg BID 群（第 2 相試験及び第 3 相試験）で、Week 8（第 2 相試験）及び Week 12（第 3 相試験）において、MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコア〔いずれも第 2 相試験及び第 3 相試験において試験全体の第 1 種の過誤確率を制御した検証的な解析項目に設定（以下、「検証的な解析項目に設定」と記載する）〕にプラセボ群と比較して統計学的に有意（MWT：いずれも $p<0.001$、ESS：いずれも $p<0.001$）かつ臨床的に意味のある改善が認められ、多くの被験者が正常範囲を達成した（2.7.3.3.1.2（1））。

EDS に対する効果は、各試験における MWT 及び ESS の最も早い評価時点で認められた。第 1/1b 相試験では、EDS の改善は、MWT 及び ESS の投与開始後の初回評価時点である Day 1 及び Week 1 から認められた（2.7.3.2.1.1（5））。この結果は第 2 相試験及び第 3 相試験の結果からも裏づけられており、第 2 相試験及び第 3 相試験でも、EDS に対する効果は最も早い評価時点から認められ、MWT（第 2 相試験：Week 4、第 3 相試験：Week 8）及び ESS 合計スコア（第 2 相試験：Week 2、第 3 相試験：Week 4）のいずれについても、投与開始後の初回評価時点で明確な改善が認められ、その後、投与期間（第 2 相試験：8 週間、第 3 相試験：12 週間）の終了まで持続した（2.7.3.3.1.2（1））。

EDS の改善は、第 3 相試験における投与期間全体（Week 12 まで）の結果からも裏づけられており、oveporexton 群では、プラセボ群と比較して、KSS における投与後 1 時間及び 7 時間の覚醒度の上昇（持続的な日中効果を示す）、NSS-CT の EDS ドメインスコア（項目 1～7）の低下、週あたりの昼寝回数の減少、1 日の昼寝の合計時間の減少及び週あたりの昼寝をしなかった日数の増加が認められた（e-diary で報告されたデータ）（2.7.3.3.1.2（1））。

MWT 及び ESS の改善は、性別、人種別、地域別及び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の有無別を含むすべての部分集団解析において、oveporexton 群で認められた。多くの部分集団で、被験者数が少ないにもかかわらず、名目上 5%水準で統計学的有意差が認められた。

2.5.4.2.2 カタプレキシーの早期及び持続的な改善

WCR の臨床的に意味のある改善は、第 1/1b 相試験で初めて認められた（2.7.3.2.1.1（5））。第 2 相試験及び第 3 相試験では、oveporexton 1 mg BID 群（第 3 相試験）及び

2 mg BID 群（第 2 相試験及び第 3 相試験）において、Week 8（第 2 相試験）及び Week 12（第 3 相試験）で、WCR の IRR（oveporexton 群／プラセボ群）（第 2 相試験及び第 3 相試験において検証的な解析項目に設定）が統計学的に有意（第 2 相試験：p=0.011、第 3 相試験の両用量群：p<0.001）かつ臨床的に意味のある低値を示した（IRR <0.4）（2.7.3.3.1.2（2））。

WCR に対する効果は、各試験における最も早い評価時点で認められ、WCR の初回評価である Week 2〔最初の 2 週間（Day 1～14）に報告されたエピソード数から算出〕において、明確な改善が認められた（2.7.3.2.1.1（5）及び 2.7.3.3.1.2（2））。WCR の改善は、投与期間全体（第 2 相試験：8 週間、第 3 相試験：12 週間）を通じて持続した。

第 2 相試験の Week 8 及び第 3 相試験の Week 12 では、oveporexton 群の方が一貫してカタプレキシーエピソードの 1 週間あたりの未発現日数が多く、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で 3.8～6.4 日であったのに対し、プラセボ群では 0.0～3.5 日であった（2.7.3.3.1.2（2））。

Oveporexton 群で認められた WCR の低下は、第 3 相試験の Week 12 における FINI のカタプレキシードメインスコアの統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善、及び第 2 相試験の Week 8 並びに第 3 相試験の Week 12 における NSS-CT カタプレキシードメイン（項目 8～10）スコアの臨床的に重要な改善により裏づけられた（2.7.3.3.1.2（2））。

WCR の改善は、性別、人種、地理的地域及びウォッシュアウトを要する NT1 前治療薬の使用歴の有無別のすべての部分集団解析において、oveporexton 群で認められた。多くの部分集団で、被験者数が少ないにもかかわらず、名目上 5%水準で統計学的有意差が認められた。

2.5.4.2.3 認知機能（注意力、記憶力及び実行機能）の改善

第 2 相試験及び第 3 相試験において、oveporexton 1 mg BID 群（第 3 相試験）及び 2 mg BID 群（第 2 相試験及び第 3 相試験）で、第 2 相試験の Week 8 及び第 3 相試験の Week 12 に、注意力に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。これは、oveporexton 群で、プラセボ群と比較して、日中に 2 回実施した PVT〔投与後 1 時間及び 7 時間（日中における持続的な効果を示す）〕の平均反応遅延回数のベースラインからの変化量（第 3 相試験において検証的な解析項目に設定）が減少した（第 2 相試験：p=0.003、第 3 相試験の両用量群：p<0.001）ことにより裏づけられた（2.7.3.3.1.2（3））

注意力の臨床的に意味のある改善は、第 3 相試験の両試験において、PVT での反応遅延回数について患者内の臨床的に意味のある変化の閾値を達成した被験者（レスポンダー）の割合が oveporexton 群でプラセボ群と比較して名目上有意に高かったことからも示された（2.7.3.3.1.2（3）、Performance Outcome Assessment Evidence Dossier: Psychomotor Vigilance Test）。さらに、第 2 相試験及び第 3 相試験を通じて、oveporexton 群の 59.1%～68.8%の被験者が PVT での反応遅延回数の正常化を達成しており、oveporexton が NT1 患者の認知機能を回復させることが示された。

また、oveporexton 1 mg BID 群（第 3 相試験）及び 2 mg BID 群（第 2 相試験及び第 3 相試験）により、記憶（CPAL での総過誤数により評価）及び実行機能（ONB での反応時間及

び iDSST-s での正答数により評価）についても、臨床的に重要な改善が認められた（2.7.3.3.1.2（3））。

これらの注意力、記憶力及び実行機能の改善は、第 3 相試験の Week 12 においてプラセボと比較して FINI の認知機能ドメインスコアに臨床的に意味のある改善が認められたこと、及び BC-CCI-E に臨床的に重要な改善が認められたことからも示されるように、認知機能症状に起因する機能的影響の改善と関連していた。

さらに、oveporexton 群における注意力、記憶力及び実行機能の改善は、性別、人種別、地域別（2 mg BID 群）及びウォッシュアウトを要する NT1 前治療薬の使用歴の有無別のすべての部分集団解析において認められた（2.7.3.3.2.3（2））。

2.5.4.2.4 睡眠関連 NT1 症状の改善

第 3 相試験において、投与期間全体を通じて及び Week 12 に、NSS-CT の入眠時／出眠時幻覚及び睡眠麻痺のドメインスコアに、名目上統計学的に有意な改善が認められた（いずれも名目 $p \leq 0.002$）。この改善は、各項目レベルで、幻覚又は睡眠麻痺の週あたりの発現数が減少し、その中央値が 0 回／週となったことにも反映されていた。これらの結果は、TAK-861-2001 試験において、睡眠 e-diary を用いた評価では睡眠麻痺及び入眠時／出眠時幻覚の報告件数が少なかったことからも裏づけられた（2.7.3.3.1.2（4））。

夜間睡眠障害のドメインスコアについては、第 3 相試験において評価されたすべての時点で、プラセボ群と比較して改善が認められた。Week 12（第 3 相試験）において、両試験の oveporexton 2 mg BID 群で、プラセボ群と比較して名目上 5%水準で統計学的に有意な改善が認められたが（それぞれ名目 p=0.008 及び名目 p=0.028）、TAK-861-3001 試験の oveporexton 1 mg BID 群では統計学的有意差は認められなかった（名目 p=0.366）。夜間睡眠障害の改善は、TAK-861-3001 試験の睡眠 e-diary を用いた評価で、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で睡眠の質が「良好」又は「非常に良好」と報告された夜の回数（週あたり）が増加したこと、並びに TAK-861-2001 試験の睡眠 e-diary を用いた評価においても睡眠の質がより良好であると報告されたことからさらに裏づけられた（2.7.3.3.1.2（4））。

これらの睡眠関連の NT1 症状（入眠時／出眠時幻覚及び睡眠麻痺といった REM 睡眠関連症状を含む）の改善は、第 2 相試験及び第 3 相試験のすべての用量で、nPSG において平均 REM 睡眠潜時が 90 分超（健常群の REM 睡眠潜時）まで延長したこと、並びに夜間前半 4 分の 1 における REM 睡眠の割合が低下したことによって裏づけられた。夜間の総 REM 睡眠割合にも軽度の低下が認められたが、Week 12 の値は、年齢相応の基準値と比較して約 4%低い程度にとどまり、REM 睡眠抑制の程度は大きくないことが示された（Ohayon et al. 2004）。夜間の REM 睡眠のタイミングが客観的に正常化していたことに加え、睡眠に関連する主観的な REM 睡眠関連症状（入眠時／出眠時幻覚、睡眠麻痺）及び日中の REM 睡眠関連症状（カタプレキシー）が減少したことから、oveporexton は REM 睡眠の調節を改善することが示唆された（2.7.3.3.1.2（4））。

2.5.4.2.5 全般的 NT1 症状の改善

第 2 相試験及び第 3 相試験において、oveporexton 1 mg BID 群（第 3 相試験）及び 2 mg BID 群（第 2 相試験及び第 3 相試験）で、PGI-I（第 2 相試験の Week 8）及び PGI-C（第 3

相試験の Week 12、検証的な解析項目に設定）で評価した全般的 NT1 症状に、プラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。また、oveporexton 群とプラセボ群との間でレスポンダーとなるオッズ比は、いずれの比較においても統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。

PGI-I 及び PGI-C において被験者が報告した改善は、Week 8（第 2 相試験）の CGI-I を用いた臨床医評価及び Week 12（第 3 相試験）の CGI-C を用いた臨床医評価によって裏づけられた。さらに、この改善は、Week 12（第 3 相試験）における PGI-S（被験者が報告）及び CGI-S（臨床医評価）で認められた重症度スコアの低下にも反映されていた。

さらに、第 2 相試験及び第 3 相試験の NSS-CT 合計スコア（第 3 相試験の Week 12 は検証的な解析項目に設定）の改善を指標とした評価において、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群で、NT1 症状の全般的重症度（頻度、重症度及び日常生活への影響）に、プラセボ群と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に重要な改善が認められた（2.7.3.3.1.2（5））。

2.5.4.2.6 機能及び QOL の改善

NT1 症状及び全般的重症度の全般的な変化は、第 2 相試験の FIN（3 ドメイン）及び第 3 相試験の FINI（6 ドメイン）（Week 12 は検証的な解析項目に設定）による評価において、NT1 の影響を受ける機能ドメインに認められた改善としても反映されていた。FIN／FINI は、NT1 に関連する症状が日常生活に及ぼす機能的影響を、FINI は疲労、認知機能、カタプレキシー、社会的活動、日常活動及び日常責任の 6 つのドメイン、FIN は社会的活動、日常活動及び日常責任の 3 つのドメインにわたって捉える臨床アウトカム評価である（2.7.3.3.1.2（6））。

Oveporexton 2 mg BID 群では、第 2 相試験の Week 8 において、NT1 の影響を受ける FIN の 3 つの機能ドメインすべてでプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。さらに、第 3 相試験の Week 12 では、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群のいずれにおいても、FINI の 6 つすべてのドメインで統計学的に有意（いずれも $p<0.001$）かつ臨床的に意味のある改善が認められた。これらの改善は第 3 相試験の投与期間全体を通じて持続し、大部分の被験者で 6 つのすべてのドメインにおける機能が正常範囲まで回復したほか、患者内の臨床的に意味のある変化の閾値を達成したレスポンダーの割合も高かった。さらに、カタプレキシードメイン及び認知機能ドメインのスコアにおける改善は、WCR 及び客観的認知機能検査で認められた症状レベルでの改善を裏づける結果であった（2.7.3.3.1.2（6））。

一般的な健康関連 QOL の指標は、個別疾患に特異的でないため治療への反応性が乏しいことが多いが、oveporexton では、一般的な QOL 指標である SF-36 の精神的及び身体的コンポーネントのサマリースコアについて、投与期間全体並びに第 2 相試験の Week 8 及び第 3 相試験の Week 12（検証的な解析項目に設定）において、oveporexton 1 mg BID 群（第 3 相試験）及び 2 mg BID 群（第 2 相試験及び第 3 相試験）で、プラセボと比較して臨床的に重要な改善が認められた（$p\leq0.001$）。QOL の改善は、oveporexton 投与後に認められた EQ-5D-5L インデックススコア及び視覚的アナログ尺度スコアの改善として示され、さらに、これらの平均値が正常範囲まで改善したことからも裏づけられた。TSQM で高い治療満

足度スコアが得られたことは、oveporexton の有効性、投与のしやすさ及び許容可能な副作用プロファイルを反映するものであった。

2.5.4.2.7 Oveporexton 長期投与時の有効性の持続

Oveporexton の有効性の持続性については、現在実施中の第 2/3 相 LTE 試験（TAK-861-2003 試験）で収集されたデータにより裏づけられている。この LTE 試験は、一部の被験者が 2 年以上にわたり oveporexton の投与を受けていることから、oveporexton の長期安全性に関する重要な知見を提供する試験である。一方で、本試験から得られた結果は、用量変更が行われていること、比較対照群が設定されていないこと、後期の評価時点における症例数の減少（一部の被験者はまだ特定の評価時点に到達していないため）及びレスポンダーが継続して参加することによる試験集団の選択バイアスの存在を踏まえて解釈する必要がある。ただし、中止した被験者の割合は低く、40 例（11%）にとどまっている（2.7.3.5）。

LTE 試験の治験実施計画書では、Week 8 及び Week 12 での任意の用量変更に加え、その他の時点での治験依頼者が承認した用量変更を可能とした。また、一部の用量群の投与中止により用量変更が行われ、1 日総投与量が 7 mg の投与群は 2 mg BID 群に、0.5 mg BID 群は 1 mg BID 群に変更した。その結果、第 2 相試験から移行した一部の被験者では用量変更が複数回実施され、また 1 mg BID 群は第 3 相試験開始時から新たに導入された用量であるため、この用量についてデータの蓄積期間は短くなった（2.7.3.5）。

データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で得られた結果から、2 年を超えて oveporexton 投与を受けた NT1 患者において、EDS 及びカタプレキシーに臨床的に意味のある改善が持続していることが裏づけられた。大部分の被験者で MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアは引き続き正常範囲内を示し、先行試験で確認された EDS に対する効果（MWT 及び ESS により評価）は、LTE 試験期間を通じて持続した。Oveporexton 両群（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）で、カタプレキシーに対して引き続き臨床的に意味のある改善が認められ、LTE 試験での長期投与により、カタプレキシーエピソード数が先行試験のベースラインと比較して約半数に減少した（2.7.3.5）。

2.5.4.3 推奨用法・用量に関する解析

本剤のすべてのデータを総合的に検討した結果、oveporexton の推奨用法・用量は「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」とした。この推奨用法・用量は、2 つの第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）における有効性及び安全性の結果に基づくものであり、さらに MWT、ESS 及び WCR 並びに AESI である不眠症、尿関連事象、肝機能検査値、血圧及び心拍数に関する曝露－反応解析により裏づけられている。

第 3 相試験で評価する oveporexton の用法及び用量（1 mg BID 及び 2 mg BID）は、第 1/1b 相試験（最大 8 mg/日）及び第 2 相試験（最大 7 mg/日）の結果並びに曝露－反応解析に基づいて設定した。

・第 2 相試験では、oveporexton 0.5 mg BID 投与により、EDS については統計学的に有意な改善が認められた一方で、カタプレキシーについては認められなかった。
・ESS 合計スコア及び WCR の曝露－反応関係は、oveporexton 2 mg BID 以上の用量で得られる曝露量範囲では概ね平坦であった。MWT による平均睡眠潜時については、2 mg BID を超える用法及び用量ではベネフィットの増加はわずかであることが示唆された。
・AESI、特に不眠症及び尿関連事象の発現確率に用量依存的な上昇が認められた。
・BID 投与では、QD 投与と比較して 1 日を通してより持続的な効果が認められた。後半の MWT セッション（朝の 1 回目投与後 4、6 及び 8 時間後の MWT セッション）において、BID 投与と同程度の持続的な効果を得るために必要な oveporexton の曝露量は、QD 投与では BID 投与と比較して大きいことが示唆された。

なお、不眠症の一因となり得る遅い時間帯での投与を避けるため、第 3 相試験では、2 回目の投与は 3 時間以上空けた午後 1 時までに実施することとした。

第 3 相試験において oveporexton を 12 週間反復経口投与したとき、oveporexton の両用法・用量（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）は、EDS 及びカタプレキシーに関するすべての主要及び副次評価項目において、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示し、安全性及び忍容性のプロファイルも許容可能であった。NT1 患者を対象とした有効性の曝露－反応解析では、MWT、ESS 及び WCR で一貫して、用量／曝露量との関連及び早期の効果発現が確認された。MWT による平均睡眠潜時が 20 分以上を達成する NT1 患者の割合の推定値は oveporexton 1 mg BID 群で 44.4%、2 mg BID 群で 56.6%であり、ESS 合計スコア 10 以下を達成する NT1 患者の割合の推定値は、1 mg BID 群で 73.2%、2 mg BID 群で 81.9%であった。加えて、いずれの用法及び用量においても、WCR が 4 以下を達成する NT1 患者の割合の推定値は 57%であった。Oveporexton の有効性は 12 週間の投与期間を通じて持続した。LTE 試験のデータでは、MWT に対する効果は Month 6（LTE 試験における最終評価）まで持続し、ESS 及び WCR に対する効果は oveporexton 両群（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）で最大 104 週間の投与期間を通じて持続していた（2.5.4.2.7）。

安全性の曝露－解析から、用量／曝露量の増加に伴い不眠症及び尿関連事象の発現確率が上昇することが示された（TAK-861 Exposure-Response Report for Safety, Table 8 及び Figure 3）一方で、これらの有害事象の発現までの期間及び持続期間については、1 mg BID 投与及び 2 mg BID 投与の間に明らかな差は認められなかった。特筆すべき点として、これらの事象の多くは投与開始後 2 日以内の早期に発現し、その多くは軽度又は中等度であり、多くの NT1 患者では試験終了までに回復した。

なお、実臨床においては、中枢神経作用薬は一般に低用量から開始し、その後、早期発現の TEAE の発現頻度を抑えつつ有効性を高めるために漸増することが多い。Oveporexton の第 2 相試験では、TEAE の大部分は軽度から中等度であり、治験薬の中止を要しなかった。そのため、第 3 相試験では用量漸増は設定しなかった。

2.5.4.4 参考文献

Krahn, L. E., Arand, D. L., Avidan, A. Y., Davila, D. G., DeBassio, W. A., Ruoff, C. M., et al. 2021. Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness

Test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med,* 17(12), 2489-98.

Johns, M. and Hocking, B. 1997. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep,* 20(10), 844-9.

Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C. and Vitiello, M. V. 2004. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep,* 27(7), 1255-73.

2.5.5 安全性の概括評価

本項では、2.7.4 に示した oveporexton の臨床的安全性データの要約及び重要な解析結果を示す。Oveporexton の臨床開発プログラムにより、oveporexton の推奨用法・用量である 1 mg BID 及び 2 mg BID を含む、1～7 mg の 1 日用量における oveporexton の安全性のエビデンスが得られている。

Oveporexton の安全性は、完了した 13 試験及び現在進行中の 1 試験に登録された 823 例のデータを含む臨床開発プログラムにおいて評価した（図 2.5.1.5-1）。また、oveporexton の安全性は、2.5.1.5 に記載したとおり 5 つの併合解析集団のデータに基づき評価した（ISS）。

ISS での併合解析計画の詳細は 2.7.4.1.2.2 に示した。ISS の併合解析集団は、安全性解析対象集団（oveporexton 又はプラセボの投与を 1 回以上受けたすべての被験者）で構成した。本 2.5.5 は、oveporexton の治療対象患者を反映した集団である NT1 PC Pool 及び NT1 LTE Pool における安全性データを中心に記載した。なお、他の併合解析対象集団（Pivotal Trials Pool、HP Pool 及び All Participants Pool）のうち、Pivotal Trials Pool で示された oveporexton の安全性の結果は NT1 PC Pool と極めて類似しており、また、HP Pool 及び All Participants Pool で示された oveporexton の安全性の結果についても、NT1 患者を対象とした併合解析対象集団（NT1 PC Pool、NT1 LTE Pool 及び Pivotal Trials Pool）と大きな違いはみられなかった。

2.5.5.1 試験対象集団

NT1 PC Pool の人口統計学的特性は、投与群間で類似していた。性別には概ね偏りはなく（女性：53.3%）、人種は約半数（50.8%）が白人であった。年齢の中央値は 29.0 歳であった（2.7.4.1.4.1）。

NT1 LTE Pool においても、性別には概ね偏りはなく（女性：52.5%）、人種は約半数（52.2%）が白人であった。年齢の中央値は 29.0 歳であった（2.7.4.1.4.3）。

2.5.5.2 曝露状況

NT1 PC Pool における oveporexton の投与例数は 308 例、プラセボの投与例数は 107 例であった。ほとんどの被験者（91.6%）が 28 日を超える期間にわたり治験薬の投与を受けた。治験薬の投与期間の中央値は 83.0 日であった（2.7.4.1.3.1（1））。

第 1/1b 相及び第 2 相試験では、NT1 患者に 0.5～8 mg/日の oveporexton が投与された（2.7.4.1.3.1（1））。第 3 相試験では、NT1 患者に 1 mg 又は 2 mg の oveporexton が BID 投与され、投与期間の中央値は投与群全体で 84.0 日であった（2.7.4.1.3.1（2））。

NT1 LTE Pool における oveporexton の投与例数は 356 例であり、先行試験を含めて最長約 30 ヵ月（934 日）にわたり oveporexton の投与を受けた。このうち、286 例は oveporexton の推奨用量又はそれを超える用量で 6 ヵ月以上の投与を受け、また、82 例は 12 ヵ月以上、75 例は 18 ヵ月以上、42 例は 24 ヵ月以上の投与を受けた（2.7.4.1.3.1（3））。

曝露状況の詳細は 2.7.4.1.3.1 に記載した。

2.5.5.3 主な安全性の結果

16 歳以上の NT1 患者における oveporexton の安全性及び忍容性プロファイルは良好であり、臨床試験において安全性上の重大な懸念は認められなかった。

有害事象の要約

- 不眠症及び尿関連事象（主に頻尿及び尿意切迫）等の oveporexton の薬理作用（on-target 作用）に関連する TEAE が高頻度でみられ、そのほとんどが投与開始後 1～2 日で発現した。
- 不眠症のほとんどは軽度又は中等度であり、投与開始早期に発現し、プラセボ対照試験では 7 日以内に回復した事象が多かった。不眠症による oveporexton の投与中止例は少なく、日中の活動に問題となる影響も認められなかった。
- 尿関連事象のほとんどは軽度又は中等度であり、当該事象による oveporexton の投与中止例は少なかった。プラセボ対照試験では試験終了までに回復した事象が多かった。尿失禁の発現は極めて少なく、尿閉はいずれの被験者にもみられなかった。
- LTE 試験における不眠症及び尿関連事象の発現割合は、先行試験における oveporexton overall 群と比較して低く、多くの事象は先行試験でプラセボ投与を受けていた被験者が LTE 試験で初めて oveporexton を投与されたことに起因して発現したものと考えられた。なお、先行試験から LTE 試験にかけて継続してみられた尿関連事象のうち、臨床的に問題となる悪化や oveporexton の投与中止に至る忍容性の問題を示唆する事象は認められなかった。
- 眼障害に関連する重篤な安全性上の懸念は特定されなかった。視覚障害の TEAE は一過性であり、機能障害は伴わなかった。NT1 PC Pool における眼障害（SOC）の発現割合は、oveporexton overall 群（2.3%）とプラセボ群（2.8%）で大きな違いは認められなかった。

心血管系に対する安全性

- Pivotal Trials Pool の oveporexton 群の Week 10 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。血圧上昇及び心拍数増加の発現割合は低く、当該事象は 2 週間以内に回復した。最長 2 年間の長期投与試験を通じて、治験薬と関連ありと判断された重篤な心血管イベントはみられなかった。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なかった。これまでに得られている結果から、oveporexton は長期投与によって持続的な血圧上昇及び心拍数増加は引き起こさず、重篤な心血管イベントの発現リスクは低いことが示唆された。

臨床検査結果

- すべての肝機能検査値データ及び肝機能検査値上昇（AESI）を評価した結果、薬物性肝毒性のリスクは認められなかった。肝機能検査値の顕著な異常値及び肝機能検査値上昇のほとんどは一過性かつ無症候性であり、他要因の報告があった。Oveporexton の臨

床プログラムにおいて、肝障害に関連する重篤な TEAE 及び Hy's Law の該当例はみられなかった。

・CK 増加のほとんどは無症候性であり、採血前の運動に起因するものと考えられた。Oveporexton の投与を受けた NT1 患者で CK 増加の発現割合が高かった。その理由として、NT1 症状、身体機能及び QOL の改善により身体活動量が増加したこと、並びに試験期間を通じて頻回に CK 測定を実施したことが考えられた。

薬物乱用、誤用、過量投与

・Oveporexton の非臨床試験データ、乱用の可能性を評価した臨床試験成績、及び oveporexton の臨床開発プログラムにおいて乱用に関連する TEAE の発現割合を包括的に評価した結果、oveporexton は乱用される可能性が低く、身体依存性を引き起こす可能性もほとんどないと考えられた。

・Oveporexton の過量投与又は誤用に起因する重篤な TEAE 又は臨床的に問題となる安全性上の懸念は認められなかった。

部分集団解析結果

・検討した部分集団（人種／民族、年齢、BMI／体重、性別、軽度又は中等度の肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、高血圧の病歴の有無、OSA の病歴の有無、精神障害の病歴の有無及び地域）間で、oveporexton の安全性プロファイルに臨床的に重要な違いは認められなかった。また、食事条件の違い及び薬物相互作用の有無にかかわらず、oveporexton の安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

・妊娠中における oveporexton 使用に関するデータは限られている。母体及び胎児における有害な転帰は報告されておらず、試験期間中に発生した妊娠又はパートナーの妊娠において安全性上の懸念は認められなかった。

LTE 試験の結果

・現在実施中の LTE 試験（TAK-861-2003 試験）の中間解析では、臨床的に問題となる新たな傾向又は安全性上のシグナルは認められなかった。LTE 試験で認められた TEAE の多くは oveporexton と関連なしと判断された。

2.5.5.3.1 有害事象の全体概要

NT1 PC Pool における TEAE の発現割合は、プラセボ群（46.7%）と比較して oveporexton overall 群（85.1%）で高く、用量依存的に上昇した（表 2.5.5.3-1）。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合も、プラセボ群と比較して oveporexton overall 群で高かった（表 2.5.5.3-1）。NT1 LTE Pool でみられた TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった（表 2.5.5.3-2）。NT1 LTE Pool における TEAE の発現割合は 89.6%であり、投与開始後 4 週以内の期間で最も高かった。その後、投与開始後 4 週超 8 週以内及び 8 週超 12 週以内の期間において、TEAE の発現割合は大きく低下した（表 2.5.5.3-2）。投与開始後 12 週超 6 ヵ月以内、及び投与開始後 1 年超 2 年以内の各期間において、TEAE の発現割合は上昇した。ただし、これらの事象のほとんどは oveporexton と関連なしと判断され、重篤な心血管障

害、自己免疫障害、精神障害、又はがん原性作用等の長期投与に関連する有害事象について、懸念すべきシグナルは認められなかった。投与開始後 2 年超の期間では、TEAE の発現割合は顕著に低下した（表 2.5.5.3-2）。

Oveporexton overall 群における重篤な TEAE の発現割合は、NT1 PC Pool（1.0%）及び NT1 LTE Pool（2.2%）ともに低く、いずれも oveporexton と関連なしと判断された（2.7.4.2.1.1 及び 2.7.4.2.1.3）。NT1 PC Pool の oveporexton overall 群でみられた重篤な TEAE は、重度の尿管結石症（1 例）、中等度で非特異的な胸痛（1 例）及び重度の足関節部骨折（1 例）であり、いずれも治験薬の投与中断に至った。LTE 試験（TAK-861-2003 試験）でみられた重篤な TEAE は、心筋梗塞（1 例）、関節損傷（1 例）、腱断裂（1 例）、視神経炎（1 例）及び死亡に至った心停止（1 例）であった（2.7.4.2.3）。本死亡例は、未治療の高血圧、高脂血症、肥満（クラス 2）及び OSA の病歴を有し、心停止は oveporexton と関連なしと判断された。なお、oveporexton の臨床開発プログラム全体において、死亡例はこの 1 例のみであった（2.7.4.2.2）。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、NT1 PC Pool（1.9%）及び NT1 LTE Pool（5.1%）ともに低く、数件の事象は oveporexton と関連なしと判断された（2.7.4.2.4.1 及び 2.7.4.2.4.3）。NT1 PC Pool 全体でみられた治験薬の投与中止に至った TEAE は、重度の不眠症、中等度の頻尿、中等度の尿失禁、中等度の筋損傷（治験薬と関連なし）、重度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも治験薬と関連なし）、レンサ球菌感染を併発しておりアモキシシリン及びパラセタモールによる治療を受けた被験者 1 例に発現した中等度の肝機能検査値上昇（治験薬と関連なし）、並びに軽度及び中等度の横紋筋融解症（各 1 例、軽度の横紋筋融解症は治験薬と関連なし）であった。横紋筋融解症を発現した 2 例では、事前に定めた中止基準に該当する AST 増加を伴う CK 増加が認められ、後遺症は付随しておらず、医学的介入を要さなかった。なお、両被験者は、同一の実施医療機関において試験に参加し、採血前の激しい運動の際に本事象が発現したと考えられた（2.7.4.2.4.1）。LTE 試験で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、軽度又は中等度の不眠症（いずれも oveporexton と関連あり）、軽度又は中等度の肝酵素上昇に関連する TEAE（いずれも他要因を有する又は oveporexton と関連なし）及び乳癌（いずれも oveporexton と関連なし）であった（2.7.4.2.6.4（3）及び 2.7.4.2.4.3）。

NT1 PC Pool において、oveporexton の用量（LD、MD、HD）別のいずれかの群で高頻度（5%超）にみられた TEAE は、不眠症、頻尿、尿意切迫、頭痛、上咽頭炎、流涎過多、カタプレキシー及び浮動性めまいであった。これらの事象の発現割合はいずれもプラセボ群と比較して oveporexton の各用量群で高く、ほとんどの事象において発現割合は用量依存的に上昇した（2.7.4.2.5.1）。NT1 LTE Pool で高頻度（5%超）にみられた TEAE は、oveporexton の既知の安全性プロファイルと一貫しており、主な TEAE は不眠症（50.3%）、頻尿（48.6%）及び尿意切迫（25.8%）であった。これらの事象は、投与開始早期、特に、投与開始後 4 週以内での発現が顕著であり、その後、発現割合は概ね経時的に低下した（2.7.4.2.5.3）。

NT1 PC Pool において、眼障害（SOC、以下同様）に分類される TEAE の発現は少なく、その発現割合は oveporexton overall 群（2.3%）とプラセボ群（2.8%）で大きな違いは認めら

れなかった（ISS, Table 2.2.2.3）。治験薬と関連ありと判断された眼障害の発現割合は、oveporexton overall 群で 1.3%、プラセボ群で 0.9%であった（ISS, Table 2.2.3.3）。NT1 LTE Pool における眼障害の発現割合も低かった（3.7%）。NT1 PC Pool 及び NT1 LTE Pool で認められた眼障害は、いずれも非重篤であり、ほとんどが軽度と判定され、治験薬の投与中止に至った事象はみられなかった（ISS, Table 2.2.5.3、2.2.7.3、2.2.8.3、2.2.5.4、2.2.7.4 及び 2.2.8.4）。

表 2.5.5.3-1 NT1 PC Pool - TEAE の発現割合の概略（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=107) n (%)	**OVE LD (N=88) n (%)**	**OVE MD (N=160) n (%)**	**OVE HD (N=60) n (%)**	**OVE Overall (N=308) n (%)**	**Total (N=415) n (%)**
Any TEAE	50 (46.7)	70 (79.5)	137 (85.6)	55 (91.7)	262 (85.1)	312 (75.2)
Related to Trial Intervention	16 (15.0)	63 (71.6)	126 (78.8)	53 (88.3)	242 (78.6)	258 (62.2)
Mild	33 (30.8)	40 (45.5)	80 (50.0)	31 (51.7)	151 (49.0)	184 (44.3)
Moderate	15 (14.0)	28 (31.8)	48 (30.0)	19 (31.7)	95 (30.8)	110 (26.5)
Severe	2 (1.9)	2 (2.3)	9 (5.6)	5 (8.3)	16 (5.2)	18 (4.3)
Related to Trial Intervention	0	1 (1.1)	8 (5.0)	4 (6.7)	13 (4.2)	13 (3.1)
Serious TEAE	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.7)	3 (1.0)	4 (1.0)
Related to Trial Intervention	0	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Trial Intervention Discontinuation	2 (1.9)	3 (3.4)	3 (1.9)	0	6 (1.9)	8 (1.9)
Related to Trial Intervention	0	2 (2.3)	2 (1.3)	0	4 (1.3)	4 (1.0)
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	0	0

Source: Module 2.7.4 Table 2.7.4.2-1.

Oveporexton LD includes daily dose 0.5 to 2 mg (0.5 mg QD, 0.5 mg BID, 1 mg BID); MD includes daily dose 4 mg (2 mg BID, 4 mg QD); HD includes daily dose 7 to 8 mg (2 mg/5 mg, 7 mg QD, 4 mg BID); overall includes all doses.

Percentages are based on all participants in the NT1 PC pool within each column.

Participants were counted by the treatment most recently taken when the event occurred and were counted once per category per treatment.

Participants with one or more TEAEs are counted only once using the most related or severe incident.

表 2.5.5.3-2　NT1 LTE Pool - 投与期間別の TEAE の発現割合の概略（安全性解析対象集団）

	Oveporexton							
	≤4 weeks (N=356) n (%)	>4 to ≤8 weeks (N=354) n (%)	>8 to ≤12 weeks (N=352) n (%)	>12 weeks to ≤6 months (N=352) n (%)	>6 months to ≤1 year (N=288) n (%)	>1 to ≤2 years (N=89) n (%)	>2 years (N=54) n (%)	Overall (N=356) n (%)
Any TEAE	271 (76.1)	99 (28.0)	83 (23.6)	163 (46.3)	76 (26.4)	52 (58.4)	6 (11.1)	319 (89.6)
Related to Trial Intervention	252 (70.8)	29 (8.2)	20 (5.7)	57 (16.2)	12 (4.2)	10 (11.2)	0	278 (78.1)
Mild	165 (46.3)	75 (21.2)	58 (16.5)	109 (31.0)	56 (19.4)	30 (33.7)	4 (7.4)	160 (44.9)
Moderate	91 (25.6)	22 (6.2)	23 (6.5)	51 (14.5)	17 (5.9)	18 (20.2)	1 (1.9)	131 (36.8)
Severe	15 (4.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (1.0)	4 (4.5)	1 (1.9)	28 (7.9)
Related to Trial Intervention	13 (3.7)	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	2 (2.2)	0	18 (5.1)
SAE	2 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.1)	0	8 (2.2)
Related to Trial Intervention	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to Trial Intervention Discontinuation	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	9 (2.6)	0	3 (3.4)	0	18 (5.1)
Related to Trial Intervention	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (1.1)	0	0	0	8 (2.2)
Leading to Death	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)

Source: Module 2.7.4 Table 2.7.4.2-2.

Data are summarized based on the duration of exposure at the time of onset of the AE.

2.5.5.3.2 特に注目すべき有害事象

AESI の定義は 2.7.4.9.1 に示した。

以下に示す AESI（不眠症、尿関連事象、血圧上昇及び心拍数増加、肝機能検査値上昇）は、第 3 相試験（TAK-861-3001 試験、TAK-861-3002 試験）及び第 2/3 相 LTE 試験（TAK-861-2003 試験）の治験実施計画書で事前に規定した。

2.5.5.3.2.1 不眠症

Oveporexton 投与により発現した不眠症は一過性で忍容性は良好であり、日中の活動に問題となる影響は認められなかった。

不眠症に関連する TEAE

NT1 PC Pool における不眠症（AESI、以下同様）の発現割合は、oveporexton overall 群で 56.8%（175 例）、プラセボ群で 1.9%（2 例）、NT1 PC Pool 全体で 42.7%（177 例）であった。また、不眠症の発現割合は用量依存的に上昇した（2.7.4.2.6.1（1））。

NT1 PC Pool でみられた不眠症はいずれも非重篤であり、ほとんどが軽度又は中等度と判定された。重度の不眠症は、oveporexton overall 群で 9 例にのみ認められた。因果関係は、2 例に発現した事象を除き、治験薬と関連ありと判定された（2.7.4.2.6.1（1））。

NT1 PC Pool の oveporexton overall 群において、不眠症のほとんど（92.3%）は投与開始後 2 日以内に発現し、7 日以内に自然回復した事象が多かった（62.3%）。また、不眠症の 83.1%は試験終了までに回復した（ISS, Table 2.2.12.3）（2.7.4.2.6.1（1））。

NT1 PC Pool において、oveporexton の投与を受けた 1 例が不眠症のため治験薬の投与を中止した（2.7.4.2.6.1（1））。Pivotal Trials Pool を対象とした調査結果から、oveporexton 投与により発現した不眠症は概して被験者の日中の活動に影響を及ぼさず、ほとんどの被験者が煩わしいと感じていなかったことが示された（2.7.4.2.6.1（2））。

NT1 LTE Pool において、不眠症のほとんどは投与開始早期に発現し、この時期は多くの被験者が先行試験に参加していた期間に相当する（2.7.4.2.6.1（3））。

2.5.5.3.2.2 尿関連事象

Oveporexton 投与により発現した尿関連事象は一過性で忍容性は良好であり、尿閉のリスクは特定されなかった。

尿関連事象に関連する TEAE

NT1 PC Pool における尿関連事象（AESI、以下同様）の発現割合は、oveporexton overall 群で 62.7%（193 例）、プラセボ群で 6.5%（7 例）、NT1 PC Pool 全体で 48.2%（200 例）であった。尿関連事象の発現割合は用量依存的に上昇した。Oveporexton overall 群で高頻度（5%超）にみられた尿関連事象の PT 別の事象は、頻尿（49.7%）及び尿意切迫（22.4%）であった。また、遺尿及び尿失禁がごく少数例（それぞれ発現割合は 1.3%及び 0.6%）に認められた。なお、尿閉は報告されなかった（2.7.4.2.6.2（1））。

NT1 PC Pool でみられた尿関連事象はいずれも非重篤であり、ほとんどが軽度又は中等度と判定された。重度の尿関連事象は、oveporexton overall 群の 2 例にみられた頻尿であっ

た。尿関連事象の因果関係は、ほとんどが治験薬と関連ありと判定された（2.7.4.2.6.2（1））。

NT1 PC Pool の oveporexton overall 群において、尿関連事象のほとんど（78.1%）は投与開始後 2 日以内に発現し、また、尿関連事象の 58.3%は試験終了までに回復した（ISS, Table 2.2.12.3）。尿関連事象の多くは自然回復した（2.7.4.2.6.2（1））。

NT1 PC Pool において、oveporexton の投与を受けた 1 例が頻尿のため、もう 1 例が尿失禁のため、それぞれ投与を中止した。なお、重症度はいずれも中等度であった（2.7.4.2.6.2（1））。

NT1 LTE Pool における尿関連事象の発現割合は 63.2%であり、比較的多くの被験者に発現した。また、尿関連事象のほとんどは投与開始早期に発現した（2.7.4.2.6.2（3））。

mIPSS 及び尿検査の結果

TAK-861-2003 試験の oveporexton overall 群における mIPSS の総スコアの平均値は、試験期間全体を通じて軽度から中等度（低スコア側）の範囲内であった。Oveporexton overall 群における排尿サブスコアは、試験期間全体を通じて一貫して低かった。この結果は排尿障害の程度が低いことを反映しており、oveporexton 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（尿意切迫及び頻尿）によるものであることが示され、尿閉が認められていないことを裏づける結果であった（2.7.4.2.6.2（3）1））。尿検査でも、oveporexton の投与による尿路感染のリスクの増加は認められなかった。

2.5.5.3.2.3 血圧上昇及び心拍数増加

血圧及び心拍数に問題となる変化は認められておらず、oveporexton 投与による重篤な心血管イベントの発現リスクは低い。

自由行動下モニタリング

第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）の併合データを用いた、自由行動下での血圧及び心拍数に関する大規模な解析では、oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群における血圧及び心拍数の 24 時間平均値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。Oveporexton の各用量群（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）の Week 10 における収縮期血圧及び拡張期血圧の 24 時間平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差はいずれも 2 mmHg 未満であった。また、oveporexton の各用量群の Week 10 における収縮期血圧の 24 時間平均値及び日中平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差の 95% CI の上限は 3 mmHg をわずかに上回った。しかしながら、後述の外れ値の解析の結果、収縮期血圧の 24 時間平均値の上昇が 5 mmHg 以上 10 mmHg 未満であった被験者の割合がプラセボ群と比較して oveporexton の各用量群で名目上高く、このことが、oveporexton の各用量群の Week 10 における収縮期血圧の 24 時間平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差の 95% CI の上限が 3 mmHg をわずかに上回ったことに寄与していると考えられた。一方、oveporexton の各用量群の Week 10 における収縮期血圧及び拡張期血圧の夜間平均値については、ベースラインからわずか（1 mmHg 未満）に低下し、その変化量の 95% CI の上限は

3 mmHg 未満であった。第 2 相試験及び第 3 相試験におけるアクチグラフィー及び睡眠日誌に基づき、oveporexton 群に無作為割付された被験者においては日中の昼寝の回数が少なく、活動量が増加し、また、夜間睡眠が改善（主観的評価）したことが示された。したがって、血圧の併合解析で oveporexton の各群で示された日中のわずかな血圧上昇は、日中の昼寝の回数の減少及び身体活動量の増加と関連している可能性がある。同様に、夜間血圧のわずかな低下は、oveporexton の投与による REM 睡眠調節等の睡眠パラメータの改善と関連し、夜間の正常な血圧変動パターンを反映している可能性がある（2.7.4.2.6.3（2）2））。

個々の被験者における収縮期血圧の変化をさらに検討するため、収縮期血圧の外れ値の解析を行った。その結果、ほとんどの被験者（プラセボ群 86.4%、oveporexton 1 mg BID 群 79.2%、2 mg BID 群 79.5%）において収縮期血圧のベースラインからの変化量の 24 時間平均値は 5 mmHg 未満であった。Oveporexton の各用量群において、収縮期血圧の 24 時間平均値の上昇が 5 mmHg 以上 10 mmHg 未満であった被験者の割合は、プラセボ群と比較して名目上高かった。しかしながら、10 mmHg 以上の上昇が認められた被験者はごくわずかであり、10 mmHg 以上 15 mmHg 未満の上昇、15 mmHg 以上 20 mmHg 未満の上昇、及び 20 mmHg 以上の上昇を示した被験者の割合は、いずれも各群間で大きな違いは認められなかった。さらに、この外れ値の解析において、oveporexton の用量依存傾向は認められなかった（2.7.4.2.6.3（2）2））。

血圧上昇及び心拍数増加に関連する TEAE

血圧上昇及び心拍数増加（AESI、以下同様）について、NT1 PC Pool 全体での発現割合は低く、oveporexton overall 群の 7 例（2.3%）にみられたのみであり、プラセボ群での発現はなかった（2.7.4.2.6.3（1）1））。

NT1 PC Pool で認められた血圧上昇及び心拍数増加の主な PT 別の TEAE は心拍数増加及び血圧上昇であり、これらの事象の NT1 PC Pool 全体での発現割合はいずれも 0.5%であった。当該 AESI の PT 別の TEAE はすべて非重篤かつ軽度の事象であり、ほとんどが oveporexton と関連ありと判断された（2.7.4.2.6.3（1）1））。

NT1 LTE Pool における血圧上昇及び心拍数増加の発現割合は低く（2.8%）、試験期間を通じて特段の傾向は認められなかった。また、投与開始後 6 ヵ月超の期間において、血圧上昇及び心拍数増加の発現はなかった（2.7.4.2.6.3（3））。

実施医療機関におけるバイタルサインの測定

Pivotal Trials Pool の oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の Week 12 における血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）及び心拍数の時間を一致させたベースラインからの変化量について、プラセボと比較して臨床的に問題となる上昇／増加は示されなかった。また、Oveporexton 1 mg BID 群及び 2 mg BID 群の Day 1、Week 8 及び Week 12 における血圧及び心拍数の 1 日平均値について、時間を一致させたベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は 5 mmHg 未満（血圧）及び 2 bpm 未満（心拍数）であった（2.7.4.2.6.3（2）1））。

NT1 PC Pool では、試験間で血圧及び心拍数の測定スケジュールが異なるため、時間の一致を考慮しない解析のみ実施した。ただし、当該解析結果は Pivotal Trials Pool の時間を一

致させた解析結果と同様の傾向が認められ、血圧及び心拍数について臨床的に問題となる有害な傾向は認められなかった。Oveporexton overall 群における収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、Day 1 にわずかに上昇したものの、Week 2 にはベースライン付近まで回復し、Week 12 まで維持された。心拍数については、プラセボ群を含むすべての投与群で平均値がわずかに増加する傾向が試験期間を通じてみられたが、その変化量は投与終了時の Week 12 にかけて 5 bpm 未満であった（2.7.4.2.6.3（1）2））。

NT1 PC Pool では、160 mmHg 以上（収縮期血圧）又は 100 mmHg 以上（拡張期血圧）の高値を示した被験者はわずかであり、その発現割合は oveporexton overall 群とプラセボ群で大きな違いはなく、明らかな用量依存性は認められなかった（2.7.4.2.6.3（1）2））。また、NT1 LTE Pool でも同様の傾向が認められた（2.7.4.2.6.3（3））。

2.5.5.3.2.4 肝機能検査値上昇

Oveporexton 投与による薬物誘発性の肝毒性リスクは認められなかった。

肝機能検査値上昇に関連する TEAE

NT1 PC Pool における肝機能検査値上昇（AESI、以下同様）の発現割合は、oveporexton overall 群で 3.2%（10 例）、プラセボ群で 0.9%（1 例）、NT1 PC Pool 全体で 2.7%（11 例）と低かった（2.7.4.2.6.4（1））。

NT1 PC Pool の oveporexton overall 群でみられた肝機能検査値上昇は、いずれも軽度又は中等度と判定された非重篤な事象であり、ほとんどが一過性に発現し、治験薬投与期間中に回復又は軽快に至った。肝機能検査値上昇の TEAE は、いずれも無症候性であった（2.7.4.2.6.4（1））。NT1 PC Pool でみられた肝機能検査値上昇のうち、肝機能検査値の顕著な異常値が TEAE として報告された事象は 3 例に認められた。これらの事象について、以下に記載する。

顕著な異常値

NT1 PC Pool における肝機能検査値の顕著な異常値の発現割合は、oveporexton overall 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった（2.7.4.2.6.4（1）1））。

Oveporexton overall 群において、AST/ALT の ULN の 3 倍超の増加が 5 例に認められた。このうち、3 例が治験実施計画書で規定した中止基準に該当し、試験を中止した。これらの被験者はいずれも他要因を有しており、5 例中 4 例で CK の 5 倍超の増加が同時に認められていることから、この AST/ALT の増加は筋肉損傷に起因していることが示唆された。残りの 1 例はレンサ球菌感染を併発し、アモキシシリン及びパラセタモールによる治療を受けた被験者であった（2.7.4.2.6.4（1）1））。

上記以外の顕著な異常値はビリルビン増加又は GGT 増加であり、AST/ALT の顕著な異常値は伴わなかった。ビリルビン及び GGT の顕著な異常値は、ほとんどが臨床的に問題となるものではないと判断され、TEAE として報告されなかった（2.7.4.2.6.4（1）1））。

Oveporexton の長期投与を行った LTE 試験（TAK-861-2003 試験）においても、肝機能検査値の顕著な異常値の発現割合は先行試験から引き続き低かった。Oveporexton の投与に関連すると考えられる臨床的に問題となる肝機能検査値の顕著な異常値は認められなかった。

肝機能検査値の顕著な異常値の発現時期は Day 1～329 であり、一貫した傾向は認められなかった。この顕著な異常値のほとんどは一過性であり、他要因の報告があった（2.7.4.2.6.4（3）1））。

Oveporexton の臨床開発プログラム全体で Hy's Law の該当例はみられなかった。また、eDISH プロット解析を実施した結果、1 例が Hy's Law の該当領域に含まれたが、Hy's Law の真の該当例ではないと評価された。この被験者は基礎疾患のジルベール病による高ビリルビン血症の病歴を有しており、また、AST 及び ALT の増加は激しい運動に起因する筋肉損傷によるものであり、CK 増加を伴っていた（2.7.4.2.6.4（1）2））。

2.5.5.3.3 部分集団別の有害事象

事前に規定した内因性要因別及び地域別の各部分集団における TEAE の発現状況について、全体集団と大きな違いは認められなかった。検討したいずれの部分集団（人種／民族、年齢、BMI／体重、性別、軽度又は中等度の肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、高血圧の病歴の有無、OSA の病歴の有無、精神障害の病歴の有無及び地域）においても特定のパターン又は傾向は認められなかった。また、食事条件の違い及び薬物相互作用の有無にかかわらず、oveporexton の安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

部分集団別の oveporexton の安全性評価について、NT1 PC Pool（ISS, Table 2.2.2.3.1～2.2.2.3.9）と Pivotal Trials Pool（ISS, Table 2.2.2.5.1～2.2.2.5.9）で大きな違いはなかった。

検討したいずれの部分集団においても、安全性に特段の懸念は認められなかった。

内因性要因及び外因性要因別の部分集団解析結果の詳細は 2.7.4.5 に記載した。また、日本人部分集団解析の結果の詳細は 2.7.4.5.1.7 に示した。

2.5.5.3.4 薬物乱用

非臨床試験及び臨床試験で得られたデータから、oveporexton は乱用される可能性が低く、依存性を引き起こす可能性もほとんどないことが示された。

In vitro での薬理学的プロファイリング、in silico での構造類似性評価及びラットを用いた薬物依存性試験（GLP 適用）を含む動物試験により oveporexton の依存性を評価した。その概要を以下に記載した。

- Oveporexton は、米国 CSA で規定された規制物質と構造的類似性がない新規の低分子化合物であり、乱用薬物の原材料、中間体、又はプロドラッグのいずれにも該当しない。
- Oveporexton は強力かつ選択性の高い OX2R 作動薬であり、乱用と関連がある分子標的に対する薬理作用は有していない。
- Oveporexton は弱い強化効果を示す可能性がある。
- Oveporexton は退薬症候を引き起こさず、精神依存性又は身体依存性を誘発するリスクも極めて低い。

中枢神経刺激薬の使用経験があり非依存性薬物を娯楽目的で使用している健康成人被験者を対象とした HAP 試験（TAK-861-1009 試験）を含む臨床試験結果について、包括的に評価した。その概要を以下に記載した。

・Oveporexton は乱用される可能性が低い。

NT1 PC Pool における乱用に関連する TEAE の発現割合は、oveporexton LD 群（0.5～2 mg/日）で 2.3%、MD 群（4 mg/日）で 2.5%であり、プラセボ群（2.8%）と同様に低かった。一方、oveporexton HD 群（7～8 mg/日）における乱用に関連する TEAE の発現割合は 10.0%であり、LD 群及び MD 群と比較して高かった。なお、oveporexton の投与例のうち、1 日用量が 10 mg/日未満であった健康被験者及び NT1 患者においては、TEAE として多幸気分及び異常感の報告はなかった。

HAP 試験において、主要評価項目である Drug Liking VAS（“at this moment”）の E_{max}、並びに主な副次評価項目である Overall Drug Liking VAS、Take Drug Again VAS 及び High VAS の E_{max} について、いずれもプラセボ群と比較して oveporexton 6、18 及び 30 mg 群で高く、用量依存性が認められた。Oveporexton 6 mg（最大臨床予定用量である 2 mg を BID 投与したときの定常状態における曝露量と同程度の曝露量となる用量）群では、phentermine 75 mg 群と比較して Drug Liking VAS の E_{max} は低く、強化効果は弱いことが示された。一方、oveporexton の臨床予定用量を超える曝露量となる用量が投与された 18 mg 群及び 30 mg 群では、Drug Liking VAS の E_{max} は phentermine 75 mg 群と同程度であった。

・NT1 症状の治療を目的とした意図的な過量投与（娯楽目的ではない）の報告はわずかであり、いずれも重篤な TEAE として報告されておらず、臨床的に問題となる安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.4 参考文献

該当なし。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

NT1 は、若年で発症し生涯にわたり持続する重篤な神経疾患である。EDS 及びカタプレキシー（突然の一時的な筋力低下）を特徴とし、これらは本疾患において最も典型的かつ心身の衰弱を招く症状である（Maski et al., 2017）。その他の顕著な臨床症状として、認知機能症状、夜間睡眠障害、入眠時／出眠時幻覚及び睡眠麻痺が挙げられる（Abad and Guilleminault, 2017; Thorpy and Dauvilliers, 2015）。NT1 は、その他の身体的及び精神的疾患を併存することもあり、機能、メンタルヘルス、人間関係、就労状況及び QOL に広範な影響を及ぼす。重度の症状及び併存疾患が多岐にわたることから、私生活及び職業上の成長への影響を軽減し、NT1 患者が本来の能力を十分に発揮できるようにするためには、早期診断及び治療が極めて重要である。

EDS は、NT1 症状のうち最も日常生活機能に支障をきたす症状であることが報告されている（Abad and Guilleminault, 2017; Thorpy and Dauvilliers, 2015）。EDS は、持続的な眠気及び制御不能な居眠り欲求により、危険な環境下を含め、日常生活機能を大きく制限し得る（Maski et al., 2017）。実際に、ナルコレプシー患者の 66%が運転中に眠り込んだ経験があると報告している（McCall and Watson, 2020）。さらに EDS は、怠慢であるという否定的な固定観念に基づく社会的烙印と関連しており、その結果、患者が羞恥心を抱くことにつながる（Schokman et al., 2024）。

カタプレキシーは、覚醒時への異常な REM 睡眠の侵入により生じる症状であり、極めて日常生活機能を阻害し得る症状である。カタプレキシーは、全身性に生じる場合もあれば、身体の一部に部分的に生じる場合もあり、また発現頻度も年 1 回未満から 1 日数回まで幅がある（Luca et al., 2013）。カタプレキシーは、身体的外傷や羞恥心を抱く要因となり、対人関係を損ない、日常生活活動を制限し得る（Davidson et al., 2022; Schokman et al., 2024）。カタプレキシーに伴う安全性リスクを示す報告として、ナルコレプシー患者の 29%が運転中にカタプレキシーを経験したと報告しており、眠気や睡眠麻痺と合わさることで、対照群と比較して交通事故リスクが約 4 倍に増加することが示されている（McCall and Watson, 2020）。

近年では、認知機能症状が NT1 患者において最も一般的で負担の大きい症状の一つであると認識されている（Maski et al., 2017）。認知機能に問題を抱える NT1 患者は 98%にのぼり（Maski et al., 2025）、また、NT1 患者における認知機能の客観的評価においても、注意力、記憶力及び実行機能の障害が報告されている（Harel et al., 2024）。重要な点として、NT1 患者における認知機能症状は、単に日中の眠気により生じるものではないことが示されている（2.7.3.3.1.2（3））。

NT1 の夜間症状としては、REM 睡眠移行異常を反映する症状である睡眠麻痺及び入眠時／出眠時幻覚、並びに夜間睡眠障害が挙げられる。夜間睡眠障害は、夜間の睡眠の質の低下をはじめとする広範な不良な睡眠体験を含む。夜間睡眠障害、入眠時／出眠時幻覚及び睡眠麻痺はすべての患者にみられるわけではないが、これらの症状は QOL に影響を及ぼす（Plazzi et al., 2008）。

NT1 の症状は、仕事、社会的交流、日常の家事及び運動などの日常生活に重大な影響を及ぼし、その結果、孤立感、抑うつ及び不安を引き起こす（Ortiz et al., 2025）。FDA が実施した患者主導のリスニングセッションにおいても、患者及び介護者は、NT1 症状が日常生活に及ぼす深刻な影響と QOL の改善への切実な願いを訴えており、ある患者は「人生を避けてただ生き延びるだけの生活にはしたくない。私たちは皆、もっと豊かに生きるべきだ」と述べている（FDA and ProjectSleep, 2022）。また別の患者は、日常生活機能の障害について「自分の人生を取り戻したい。普通の生活を送り、仕事をして車を運転できるようになりたい」と訴えている（Ortiz et al., 2025）。

NT1 の発症年齢は二峰性分布を示し（15 歳前後及び 35 歳前後にピークを示す）、特に学齢期及び就労期に影響を及ぼす（Dauvilliers et al., 2001）。943 人を対象とした調査では、回答者の 83%が、EDS、カタプレキシー及び認知機能症状のために、仕事又は学業で十分に能力を発揮できないと報告している（Maski et al., 2017）。また、NT1 患者では、対照群と比較して就業率及び収入が低く（Jennum et al., 2009）、選択できる職業の範囲も限られている。仕事の生産性も低下しており、抑えがたい眠気は欠勤と関連しているほか、勤務中に眠り込んだ経験があると報告した患者は最大で 80%に及ぶ。NT1 患者は対人関係の困難も報告しており、結婚率は一般集団の半分にとどまっている（Ingravallo et al., 2012）。NT1 の症状は、進学や就職といった重要な節目のみならず、生涯を通じて患者の人生及び職業上の歩みに甚大な影響を及ぼし得る。

NT1 患者は、一般集団と比較して、また多発性硬化症、糖尿病、高血圧及びてんかんなど他の慢性疾患患者と比較しても、精神的及び身体的健康の双方が著しく障害されている（Tadrous et al., 2021）。SF-36 の精神的及び身体的コンポーネントのサマリースコアにより基準値と比較して低値を示し（Tadrous et al., 2021）、EQ-5D-3L における質問項目の「身の回りの管理」、「普段の活動」、「痛み／不快感」及び「不安／ふさぎ込み」の各スコア及びユーティリティ値においても低下が認められていることから（Li et al., 2023）、QOL が低下していることが示されている。

NT1 患者では併存疾患が高頻度に認められ、患者の機能及び QOL に重要な影響を及ぼしている。NT1 患者では、うつ病、不安及び自殺念慮の有病率が一般集団よりも高いことが報告されている（Barateau et al., 2020; Frauscher et al., 2013; Leu-Semenescu et al., 2011; Pisko et al., 2014; Wamsley et al., 2014）。また、NT1 患者では、代謝障害、高血圧及び OSA の有病率も高く、心血管リスクの増大に寄与している（Bogan et al., 2016）。NT1 患者では、これらの併存疾患により、総じて QOL が一層低下し、死亡率が上昇し、また複雑な臨床症状のコントロールが必要となる（Ohayon et al., 2014）。

NT1 の症状及び関連する併存疾患に伴う負担は極めて大きく、患者の生活に深刻な結果をもたらし得ることを踏まえると、NT1 の有効な治療法に対するアンメットメディカルニーズは非常に大きいと考えられる。

2.5.6.1.2 現行の治療

米国、EU、中国及び日本で NT1 の症状を軽減するために使用可能な承認済み及び適応外使用の治療薬を 2.5.8.1 に示した。また、各地域で推奨される NT1 治療を 2.5.8.2 に示した。

現在、NT1 の病態とされる中枢神経系の OX 欠乏に直接的に作用する治療薬は承認されておらず、その結果、現行の NT1 治療では NT1 症状のスペクトラムの部分的な改善にとどまっており、またその改善はしばしば不十分である。既承認のナルコレプシー治療薬は EDS 及び／又はカタプレキシーに対してのみ承認されており、睡眠と覚醒の調節に関与する別の経路を標的としている。カタプレキシーに対する治療薬の一部は入眠時／出眠時幻覚や睡眠麻痺の治療に用いられ、また、夜間睡眠障害に睡眠薬が用いられることもあるが、その効果は限定的である（Morgenthaler et al., 2007）。また、現在、NT1 の認知機能症状に有効性を示す治療薬は存在しない。既存の薬物療法では、QOL の多くの要素、特に NT1 患者においてより重度に障害されている精神的側面に対しての効果は限定的であり、ときにほとんど効果がない場合もある。利用可能な NT1 治療薬の効果が不十分であるため、効果向上のためには多剤併用を必要とする場合があるという点で問題であり、多剤併用は安全性／忍容性上の課題を招き得る。実際に、多剤併用にもかかわらず、EDS 及びカタプレキシーにも残存症状が認められる患者は最大 77%にのぼり、副作用及び複雑な投薬レジメンというさらなる負担を伴うことが報告されている（Maski et al., 2017）。

国内外で既承認のナルコレプシー治療薬は ESS 合計スコア及び MWT による平均睡眠潜時の変化量が小さいことから、EDS などの主な症状に対する既承認薬の効果は限定的であると考えられる（表 2.5.6.1-1）。未治療の NT1 患者の ESS 合計スコアの平均値が 17～20 であることを踏まえると（Kallweit et al., 2017）、これらの治療薬では、ESS 合計スコアを正常範囲（10 以下）まで改善するには不十分である（Johns and Hocking, 1997）。また、NT1 患者のベースラインの MWT による平均睡眠潜時が 3～6 分の範囲であることを考慮すると（2.5.4.1）、これらの治療薬による MWT による平均睡眠潜時の変化は最も効果が高いとされる薬剤でも限定的であり、NT1 を罹患していない集団における正常レベルまでの回復には至らない〔MWT による睡眠潜時の正常範囲を 20 分以上と定義した場合であり、これは基準平均値（30.4 分）の 1 SD 以内の値である）（Krahn et al., 2021）〕。

表 2.5.6.1-1　既承認のナルコレプシー治療薬の有効性〔MWT による平均睡眠潜時（分）、ESS 合計スコア及び WCR〕

Compound	MWT Sleep Latency in Minutes CFB; Placebo Adjusted	ESS Total Score CFB; Placebo Adjusted	WCR
Sodium oxybate	3.3 (at 8 weeks)	-1.5 to -4.5 (at 8 weeks)	49% to 69% (percent reduction from baseline at 4 weeks) [a]
Pitolisant	5 (at 8 weeks)	-3.1 to -2.2 (at 8 weeks)	IRR, pitolisant to placebo: 0.51 (at 7 weeks)
Solriamfetol	2.6 to 7.7 (at 12 weeks)	-2.2 to -3.8 (at 12 weeks)	NA
Modafinil	3.0 (at 9 weeks)	-2.3 to -2.9 (at 9 weeks)	NA

Source: (Black and Houghton 2006; Dauvilliers et al. 2013; International Xyrem Study Group 2005; Provigil (modafinil) 2015; Sunosi (solriamfetol) 2023; Szakacs et al. 2017; US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group 1998; US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group 2000; US Xyrem Multicenter Study Group 2002; Wakix (pitolisant) 2024; Xyrem (sodium oxybate) oral solution; CIII 2023) (Center for Drug Evaluation and Research FDA, Statistical Review pitolisant 211150Orig2s000 – 08 June 2020)
a. This reduction is not placebo-adjusted.

国内では、中枢神経刺激薬のモダフィニルが EDS に対する第一選択薬とされている（日本睡眠学会）。しかしながら、モダフィニルに対して効果不十分な患者が一定数存在する（Dauvilliers et al., 2002; Moresco et al., 2016）。中枢神経刺激薬はカタプレキシーにはほとんど効果がなく、カタプレキシーを含む REM 睡眠関連症状に対しては、三環系抗うつ薬のクロミプラミンが用いられているが、連用による効果の減弱が問題とされている（Chemelli et al., 1999）。

海外でも、モダフィニルが EDS に対する第一選択薬とされている（Maski et al., 2021）。モダフィニル又は armodafinil で効果が不十分な場合は、solriamfetol、メチルフェニデート、アンフェタミンなどの他の薬剤が使用される。これらの忍容性は不安の発現によって低下し、また血圧及び心拍数が上昇する可能性がある。アンフェタミンは、心血管系事象のリスク増加が警告されている。これらの薬剤は乱用の可能性もある。米国の CSA では、モダフィニル、armodafinil 及び solriamfetol は Schedule IV に分類されており、乱用及び依存のリスクは低いとされている。一方、アンフェタミンは Schedule II に分類されており、より高いリスクを有する。

海外では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬及び三環系抗うつ薬などの抗うつ薬が、カタプレキシーの治療に適応外使用されており、しばしば EDS の治療薬と併用される。副作用は薬剤によって異なるが、性機能障害や投与中止に伴う重度のカタプレキシーリバウンドを生じることがある。

Oxybate 類はカタプレキシー及び EDS の治療薬として海外で承認されており、GABA-B 受容体の増強を含む作用機序を有する。悪心、頭痛、浮動性めまい及び神経精神事象により忍容性が低くなる可能性があり、また自殺念慮のリスクがあるため、うつ病の既往歴を有する患者には慎重に投与する必要がある（Plazzi et al., 2018）。さらに Oxybate 類はまれに呼吸抑制や死亡に至ることがある。これらの薬剤は乱用、誤用や転用の可能性があるため、管理下で使用される必要があり、Schedules III に分類されている。また、REMS プログラム〔Xyrem (sodium oxybate) Oral Solution; CIII 2023〕を通じて厳格に管理されている。

H3 受容体拮抗薬／逆作動薬であるピトリサントは、海外で NT1 患者における EDS 及びカタプレキシーの改善が認められている。実臨床における使用経験から、ピトリサントの有効性は患者間で大きなばらつきがあり、効果は限定的であることが示唆されており、そのため、主として併用療法として用いられる。ピトリサント投与により QT 間隔が延長することから、QT 延長のリスクがある患者では注意が必要である〔Wakix (pitolisant) 2024〕。

既承認の NT1 治療薬が不十分であることは、一般的な QOL 評価において、治療後も QOL の障害が残存していることからも示されている。Sodium oxybate では、心の健康、日常役割機能（精神）、社会生活機能及び活力などのドメインを評価する質問項目から構成される SF-36 の精神的コンポーネントのサマリースコアにおいて、統計学的に有意な変化は認められなかった（Bogan et al., 2016）。なお、NT1 患者ではベースライン時点で、精神的コンポーネントのサマリースコアは身体的コンポーネントのサマリースコアよりも大きく障害されている。Solriamfetol（推奨用量の範囲内）では、精神的及び身体的コンポーネントのサマリースコアのいずれにおいても、臨床的に意味のある変化の閾値（最小値）である 3 ポイントを超える変化は認められなかった（Emsellem et al., 2020）。また、ピトリサントでは、EQ-5D-5L の各ドメインは、参加者の健康状態を評価する視覚的アナログスケール（0：最

悪～100：最良）においてわずかに改善したものの、スコアを正常レベルまで引き上げるために必要とされる 13～17 ポイントの変化には達しなかった（Kovalská et al., 2016）。

個々の NT1 治療薬には限界があることから、多剤併用が一般的となっている。ナルコレプシー患者の約 50%が 2 種類以上の薬剤の投与を受けていると報告されている（Finger et al., 2024）。多剤併用することにより、忍容性は低下し、投薬レジメンも複雑となる。NT1 患者では、治療に伴う副作用（53%）及び生活への影響（41%）に関して重大な問題が報告されている（Maski et al., 2017）。最近の調査では、患者は副作用のより少ない薬剤を求めており、例えば「麻酔をかけられたような感覚ではなく、目覚められる治療」を望む意見、「抑うつ、不安、自殺念慮を悪化させる薬剤の開発をやめてほしい」といった意見が示された。さらに、「症状のみならず原因を治療できる薬剤」への期待も示されている（Ortiz et al., 2025）。

現在の治療薬の効果が不十分である理由として、これらが OX 系の下流にある個々の神経伝達物質に間接的に作用するためであることが考えられる。OX 系はその範囲と複雑さゆえに、OX2R を直接活性化しない個別の治療法では、OX を介した神経伝達の回復を再現することはできない。OX 系は、複数の脳領域から入力信号を受け取り、概日リズム及び身体的な合図を統合して、複数の覚醒促進領域及び REM 睡眠領域に投射している（Mahoney et al., 2019）。これらの理由から、疾患の病態生理を標的として、より包括的かつ効果的に NT1 を治療することが喫緊の課題である。

したがって、OX2R 選択的作動薬である oveporexton は、NT1 の根底にある OX 欠乏に直接作用し得る、最初の治療薬となる可能性がある。OX 系を標的として活性化することにより、oveporexton は、現在承認されているいずれの治療法よりも高い有効性と広い症状範囲をもって、NT1 のあらゆる症状を改善する可能性がある。NT1 の根底にある病態生理に直接作用することで、oveporexton は NT1 治療を単剤に集約し、治療の複雑さを軽減するとともに忍容性を改善し得る。その結果、oveporexton は日常機能及び全般的な QOL に広範な改善をもたらす可能性がある。

2.5.6.2 試験デザイン及びデータの特長、並びに得られたデータの一般化可能性

Oveporexton は、NT1 の原因となる病態生理に直接作用し、広範な NT1 症状を包括的に改善し得る初の治療薬である。Oveporexton が疾患特異的な作用機序を有することに加えて、oveporexton の臨床開発プログラムには、有効性及び安全性の結果の妥当性を裏づける複数の特長が備わっている。

Oveporexton の臨床開発プログラムの特長は以下のとおりである：並行群間比較デザインを用いた国際共同第 3 相プラセボ対照試験 2 試験によってエビデンスレベルの高い結果が得られたこと、広範かつ代表的な NT1 患者集団の組入れを可能とした適格性基準の設定、並びに oveporexton の疾患特異的な作用機序を踏まえた NT1 症状のスペクトル及び NT1 患者の機能及び QOL に対する影響を包括的に評価し得る臨床的に重要な評価項目の設定。

2.5.6.2.1 Oveporexton は NT1 の病態生理に直接作用する

OX2R 選択的作動薬である oveporexton は、OX を介した神経伝達を回復させることで NT1 の病態生理にアプローチする作用機序を有する。この oveporexton の作用機序は、本臨

床開発プログラムで示された広範な NT1 症状に対する包括的な改善効果を説明し得る。また、第 2 相試験及び第 3 相試験において時期及び実施国を問わず一貫した結果が得られたことは、NT1 を正確に診断するうえでの厳密性と oveporexton 投与による効果の再現性の双方を裏づけるものである。

2.5.6.2.2 Oveporexton の検証試験デザインは、臨床的に重要で患者負担の大きい NT1 症状に対する oveporexton の効果の直接的かつ質の高い評価を可能とした

NT1 患者を対象に別々に実施した第 3 相試験 2 試験において、それぞれ oveporexton の有効性及び安全性が裏づけられた。これらの試験は、質の高いエビデンスを得るために、無作為化プラセボ対照試験として実施した。第 3 相試験は、2 試験間で結果の再現性を確認すること及び広範な NT1 患者集団に対する oveporexton の治療効果を評価することを目的として、TAK-861-3001 試験で 1 mg BID 群を設定した点及び実施医療機関の地理的分布が異なる（一部は重複）点を除き、ほぼ同一の試験デザインで実施した。この第 3 相試験 2 試験で得られた一貫した結果は、同様の試験デザインで実施した第 2 相試験の結果からも裏づけられており、試験デザインの妥当性の高さ及び結果の再現性をもたらした試験実施の質の高さが示された。

主要評価項目及び副次評価項目には、広範な NT1 症状を網羅するため、客観的評価項目と患者報告による主観的評価項目を設定した。主要評価項目は、EDS の評価において客観的かつ標準化された指標として確立されている MWT とした。EDS に関する選択基準の確認には MWT でなく ESS を用いることで、主要評価項目である MWT による平均睡眠潜時が実施手順や被験者への指示に起因して意図せず長めに算出されること、及び評価者バイアスの影響を受けることをそれぞれ回避するよう配慮した。また、広範な NT1 症状の評価のために検証試験の中で多数設定した副次評価項目を含む family-wise error rate を強く制御した点も本臨床開発プログラムの特長である。Oveporexton の第 2 相試験及び第 3 相試験の評価項目には、他のナルコレプシー治療薬の臨床試験で用いられた評価項目をいくつか含んでおり、これらの評価項目については、既承認の他の NT1 治療薬の結果（表 2.5.6.1-1）と間接的に比較することが可能である。また、第 3 相試験では、NT1 に特有の QOL 評価及び一般的な QOL 評価の双方（FINI 及び SF-36 等）を実施したことで、NT1 患者における機能的影響及び QOL に対する oveporexton の効果に関する知見が得られた。類似性の高い評価項目に主観的及び客観的な指標を含めたことで、評価の偏りを最小限に抑えつつ、患者自身による評価が反映された。例えば、PVT、CPAL、iDSST 及び ONB といった指標は認知機能の改善を客観的に評価することができ、FINI 及び BC-CCI-E といった主観的指標は被験者がその指標に関連する改善を意味のある有益なものと認識していることを示す。EDS 及びカタプレキシー以外の評価項目（注意力、記憶力、実行機能、睡眠の質、QOL、及び症状改善による機能的影響等）を設定したことにより、oveporexton が NT1 症状全般に対して広範な効果を発揮することを支持する強いエビデンスが得られた。

第 3 相試験の期間を 12 週と設定したことで、oveporexton の効果の維持に関する評価データが得られた。LTE 試験（TAK-861-2003 試験）では、先行試験と類似した評価項目を設定したことで、最長で 2 年超の oveporexton の長期投与による効果の持続性に関する評価データが得られた。また、第 2 相試験及び第 3 相試験から LTE 試験に移行した被験者の割合が

高く、oveporexton の長期安全性及び長期有効性データを継続して収集することが可能であった。このことは、先行試験で oveporexton の投与を受けた NT1 患者の高い治療満足度を反映している。

2.5.6.2.3 適格性基準を適切に設定したことで、正確に NT1 が診断され、幅広い重症度の NT1 患者が組み入れられた

適格性基準（選択基準及び除外基準）は、正確に NT1 が診断され、広範かつ代表的な NT1 患者集団が組み入れられ、試験結果にもたらす交絡を最小限に抑えられるよう策定した。また、適格性基準は ICSD-3/ICSD-3-TR に基づき設定しており、実臨床で広く受け入れられている NT1 の診断実態を反映した。選択基準では、カタプレキシーが認められる者、PSG 及び／又は MSLT の基準を満たす者、並びに HLA 陽性又は CSF 中の OX 欠乏の基準を満たしている者等を試験に組み入れることを定めた。なお、HLA 遺伝子型判定は、治験責任医師又は治験分担医師により容認された過去の HLA 検査結果が原資料に記載されている場合を除き、スクリーニング中の実施を必須とし、CSF 中の OX 濃度を測定していない場合に HLA 遺伝子型 HLA-DQB1*06:02 陽性を確認することとしたが、この規定は NT1 診断の確実性を高め、試験結果が NT1 に対する治療効果であることを確実に裏づけるために設定した。また、試験結果に交絡をもたらす可能性がある薬剤、特に、NT1 の治療に使用する薬剤は併用禁止とした。その他、EDS が他要因に基づく可能性がある状態（夜のシフト勤務を行っている、コントロール不良の OSA 及びむずむず脚症候群を有している等）にある者も除外した。

NT1 患者を対象とした oveporexton の第 3 相試験では、ESS に関する選択基準（ESS 合計スコアが 11 以上）及びカタプレキシーに関する選択基準（WCR が週 4 回以上）を設定したことで、幅広い重症度の NT1 患者の組入れを可能とし、その結果、NSS-CT 合計スコアに基づく重症度として「軽度」から「非常に重度」（Dauvilliers et al., 2020）までの多様なレベルの症状を有する NT1 患者が登録された。ベースライン時の MWT による平均睡眠潜時は、NT1 患者に特徴的な病的な眠気を反映していた。試験登録集団は、最終的に一般的な NT1 患者集団を代表する中等度から重度の NT1 患者で主に構成された。第 3 相試験を併合した Pivotal Trial Pool におけるベースライン時の ESS 合計スコアの平均値は 18 であり、NT1 患者を対象としたデータベース研究又は総説論文（Luca et al., 2013; Kallweit et al., 2017）で報告されている ESS 合計スコアの平均値（17～20）と同程度であった。また、NT1 の一般患者集団では ESS 合計スコアが 11 未満の患者は極めて少ないため、このカットオフ値（ESS 合計スコアが 11 以上）の設定は適切であった（Luca et al., 2013）。

第 3 相試験を併合した Pivotal Trial Pool の oveporexton overall 群におけるベースライン時の WCR の中央値は 23.5、IQR は 11.5～44.0 であり、組み入れられた NT1 患者のカタプレキシーの種類は幅広く、重症度が高いカタプレキシーを有する患者も含まれた。これらの試験では、NT2 患者を誤って組み入れることを避けるため、WCR が週 4 回未満の NT1 患者は組み入れない基準を設けた。OX 欠乏患者ではカタプレキシーの発現頻度が高いことから、この基準は正確に診断された NT1 の患者集団の特徴と整合するものであった（Luca et al., 2013）。

2.5.6.2.4 Oveporexton の臨床試験に参加した NT1 患者の人口統計学的特性は、実臨床の NT1 患者集団の幅広い特性を反映していた

TAK-861-3001 試験、TAK-861-3002 試験及び TAK-861-2001 試験の被験者全体における年齢の中央値はそれぞれ 28.0 歳、27.0 歳及び 34.0 歳であり、年齢の範囲は 3 試験全体で 16～65 歳であった。これらの被験者集団における年齢は、NT1 の発症年齢が低いことを反映して概して若年層であったが、65 歳までの被験者が組み入れられた。性別には概ね偏りはなかった。これらの試験では、世界の複数地域で NT1 患者を組み入れることで、多様な人種及び民族的背景、地域、並びに前治療歴を有する NT1 患者が登録されるよう配慮した。なお、本臨床開発プログラムには、未治療例に加え、多剤併用を含む前治療歴を有する NT1 患者が含まれた。

2.5.6.2.5 一般的なナルコレプシーの併存疾患を有する NT1 患者が組み入れられた

NT1 患者を対象とした oveporexton の臨床試験では、片頭痛、OSA、コントロール良好な高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満、軽度の不安又はうつ病等、NT1 患者集団で高頻度にみられる併存疾患を有する患者が多数含まれており、当該患者集団は、多様な併存疾患を有する一般の NT1 患者の特徴を反映した代表的な集団であることが示された。

選択基準では BMI 40 kg/m^2 以下までの NT1 患者の組入れを可能としており、oveporexton の試験集団の BMI の平均値は過体重のカテゴリーに該当する値であった。このことは、病的肥満の頻度は高くないとされるナルコレプシー患者の BMI と類似していた（Dahmen et al., 2001）。

OSA の病歴の有無別及び高血圧の有無別の部分集団解析において、各疾患の部分集団間で oveporexton の安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

2.5.6.2.6 Oveporexton の臨床開発プログラムの限界

<u>欠測集団と結果の外挿</u>

Oveporexton の臨床開発プログラムの限界として、選択基準では 70 歳までの NT1 患者の組入れを可能としていたものの、65 歳超の NT1 患者が登録されなかったことが挙げられる。

ただし、oveporexton の PK の類似性、作用機序及び利用可能な科学的エビデンスに基づき、45～64 歳の成人 NT1 患者から得られた有効性及び安全性の結果は、65 歳超の高齢 NT1 患者にも外挿可能と想定される。TAK-861-1001 試験のパート C において oveporexton 5 mg を QD 14 日間反復経口投与したときの健康高齢被験者における oveporexton の曝露量を評価したところ、パート B において同一の用法及び用量を評価した若年期の健康成人被験者における曝露量と同程度であることが示された。また、oveporexton は NT1 の病態生理に作用するため、65 歳超と 65 歳以下の患者間で異なる反応が示される可能性は低い。さらに、NT1 の表現型を年齢別の患者集団間で評価した試験において、中年期成人（45～64 歳）と 65 歳超の患者間で NT1 の表現型に明らかな違いは確認されておらず、65 歳超の患者で有効性プロファイルが異なる傾向は示されていない（Lividini et al., 2021）。

もう一つの限界として、特定の併存疾患を有する患者が組み入れられていないことが挙げられる。NT1 患者を対象とした oveporexton の臨床試験では、コントロール不良の高血圧、

未治療の中等度又は重度の OSA、重大な心疾患、精神疾患及び特定の神経疾患を有する患者は除外した。ただし、一般的な併存疾患を有する NT1 患者を組み入れ、実臨床における NT1 患者集団を反映した集団とすることを目的として、コントロール良好な高血圧、治療下の OSA、又は軽度のうつ病若しくは不安症を有する患者については組入れ可能としていた。

2.5.6.2.7 要約

Oveporexton の臨床開発プログラムには複数の特長がある。1 点目は、正確に NT1 と診断され、かつ人口統計学的特性、地理的分布、疾患重症度及び併存疾患に基づいて広範かつ代表的な NT1 患者集団を試験対象としたこと、2 点目は、広範な NT1 症状に対する oveporexton の効果及び機能的影響を包括的に評価したこと、3 点目は、oveporexton の有効性及び安全性を評価するために 12 週間プラセボ対照試験 2 試験を実施し、その結果を最長 2 年以上の長期投与を行った LTE 試験で得られたデータによって裏づけたことで、最高レベルのエビデンスを創出した点が挙げられる。Oveporexton が NT1 の病態とされる OX 欠乏を直接的に改善すること、臨床試験で得られたエビデンスの質、及び広範な NT1 患者集団を試験対象に含めたことを考慮すると、本臨床試験結果の広範な NT1 患者集団への一般化は可能である。

2.5.6.3 ベネフィット

2.5.6.3.1 主要なベネフィット

第 2 相試験及び第 3 相試験を通じて、16 歳以上の NT1 患者において、oveporexton はプラセボと比較して顕著かつ持続的な NT1 症状の改善効果を一貫して示した。NT1 患者を対象とした 12 週間の第 3 相検証試験では、EDS、カタプレキシー、認知機能症状、入眠時／出眠時幻覚、睡眠麻痺及び夜間睡眠障害を含む広範な NT1 症状、並びにナルコレプシーの機能的影響及び QOL に関するすべての主要評価項目及び副次評価項目において、oveporexton は 1 mg BID 及び 2 mg BID の用法及び用量でプラセボに対する優越性が検証された（表 2.5.4-1 及び表 2.5.4-2）。また、oveporexton の投与により多くの被験者で MWT、ESS、PVT、FINI 及び SF-36 の各指標が正常範囲まで改善しており、NT1 治療薬の単独療法においてこの水準での顕著かつ包括的な改善はこれまでに認められていない。さらに、LTE 試験（TAK-861-2003 試験）では、最長で 2 年超の oveporexton の長期投与による効果の持続性が認められた。

Oveporexton は、既存の NT1 治療薬と比較して強力な改善効果を示した。既存の治療薬による単剤療法では、症状コントロールが不十分となり効果に限界をきたすため、多剤による併用療法が最適な治療法として選択されることが多い（Dauvilliers et al., 2013; Schwartz et al., 2004; van Schie et al., 2016）。この状況下において、oveporexton は単剤で NT1 の症状全体を包括的に改善し得る、既存の治療薬にはみられない特長を有する初の治療薬となる可能性がある。

Oveporexton の第 1/1b 相試験（TAK-861-1001 試験）、第 2 相試験（TAK-861-2001 試験）及び第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）の個々の試験結果、並びに第 3 相試験を併合した Pivotal Trial Pool の解析結果、さらに、これらの結果を裏づける LTE

試験から得られた試験結果に基づく知見を以下に記載した。なお、LTE 試験は、oveporexton の長期安全性及び忍容性を主要評価項目とする、プラセボ対照を設定しない用量盲検試験として実施し、その投与期間はこれまでに実施されたナルコレプシー患者を対象とした試験の中で最長であった。

2.5.6.3.2 日中の過度の眠気に対する oveporexton の早期かつ持続的な改善効果

第 1/1b 相試験では、oveporexton 投与による MWT の改善が Day 1 に、ESS 合計スコアの改善が Week 1 に、それぞれ治験薬投与開始早期に認められた。第 2 相試験及び第 3 相試験では、MWT による平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアの両評価項目について、Week 8 におけるベースラインからの変化量（第 2 相試験において検証的な解析項目に設定）及び Week 12 におけるベースラインからの変化量（第 3 相試験において検証的な解析項目に設定）のいずれにおいても、プラセボ群と比較して oveporexton 群で統計学的に有意な改善が認められた。また、多くの被験者で平均睡眠潜時及び ESS 合計スコアの正常化が認められた。さらに、これらの改善は、部分集団解析結果からも示された。

NT1 患者に高頻度でみられ、かつ日常生活への影響が大きい症状である EDS について、これまでの治療法では正常化をもたらす改善は認められていない。この状況下において、oveporexton は EDS に対して現在国内外で承認されている NT1 治療薬（2.5.8 の付録参照）と比較して極めて大きな効果を示した。

LTE 試験の oveporexton の各用量群での MWT に対する効果は、治験薬投与開始後 6 ヵ月の時点（MWT は本評価時点でのみ実施）において維持されていた。また、ESS 合計スコアの平均値は投与開始から 2 年にわたり正常範囲内（10 以下）であり、スコアが正常のまま推移した被験者が多くみられた。

2.5.6.3.3 カタプレキシーに対する oveporexton の早期かつ持続的な改善効果

第 1/1b 相試験では、oveporexton 投与による WCR の改善が Week 2（最初の 14 日間に報告されたエピソード数から算出）の治験薬投与開始早期に認められた。第 2 相試験及び第 3 相試験では、WCR について、Week 8 における IRR（oveporexton 群／プラセボ群、以下同様）（第 2 相試験において検証的な解析項目に設定）及び Week 12 における IRR（第 3 相試験において検証的な解析項目に設定）に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。これらの改善は、第 3 相試験では oveporexton のすべての投与群（1 mg BID 群及び 2 mg BID 群）及び第 2 相試験では oveporexton の 2 mg BID 群及び 2 mg/5 mg 群で認められた。なお、当該カタプレキシーの改善は、FINI 及び NSS-CT の各カタプレキシードメインの改善からも裏づけられた。

LTE 試験では、WCR の先行試験のベースラインからの推定減少量について、oveporexton の各用量群で臨床的に意味のある改善が試験期間を通じて継続して認められた。

2.5.6.3.4 認知機能（注意力、記憶力、実行機能）に対する oveporexton の改善効果

Oveporexton は、注意力（PVT）、記憶力（CPAL）及び実行機能（ONB、iDSST-s）に対する改善効果を示した。これらの注意力、記憶力及び実行機能の改善は、認知機能症状に起因する機能的影響の改善と関連していた（FINI の認知機能ドメイン及び BC-CCI-E）。ま

た、PVT での反応遅延回数について、oveporexton 群では患者内の臨床的に意味のある変化の閾値を達成したレスポンダーの割合はプラセボ群と比較して高く、oveporexton 群の被験者の多くで反応遅延回数の正常化が認められた。

注意力、記憶力及び実行機能に対するこれらの改善効果について、EDS に及ぼす影響との関連は低いことから、眠気の軽減による二次的なものではなく直接的な効果であることが示された。認知機能症状は多くの患者にみられ、大きな負担をもたらしているが、これまでの治療法でその改善に影響を与えたものはない。したがって、NT1 に伴う認知機能症状に対する oveporexton のベネフィットは、アンメットメディカルニーズを大きく満たすものである。

2.5.6.3.5 睡眠関連 NT1 症状に対する oveporexton の改善効果

Oveporexton は、NSS-CT の夜間睡眠障害、入眠時／出眠時幻覚及び睡眠麻痺の各ドメインスコアを改善した。

これらの自己報告に基づく REM 睡眠関連症状（カタプレキシー、入眠時／出眠時幻覚及び睡眠麻痺）の改善は、nPSG による客観的評価で示された夜間睡眠中の REM 睡眠パラメータの改善、すなわち、REM 睡眠の出現パターン及びタイミングを含む指標が改善したことからも裏づけられた。これらの結果から、oveporexton は日中及び夜間を通じて REM 睡眠の調節を改善することが示唆された。

2.5.6.3.6 NT1 の全般的症状及び重症度に対する oveporexton の改善効果

Oveporexton は、Week 12 における PGI-C のレスポンダー割合及び NSS-CT 合計スコアにより評価される NT1 の全般的症状及び重症度をそれぞれ改善した。NSS-CT 合計スコアについて、oveporexton の 1 mg BID 及び 2 mg BID 投与によりベースラインから臨床的に重要な低下が認められ、NSS-CT で評価したすべてのナルコレプシー症状関連ドメインに対する有効性が示された。

2.5.6.3.7 NT1 症状の影響を受ける機能及び生活の質に対する oveporexton の改善効果

Oveporexton 投与により、NT1 患者自身から報告されたナルコレプシーの機能的影響を表す FINI のすべてのドメイン（日常責任、日常活動、認知機能、社会的活動、疲労及びカタプレキシー）がそれぞれ相補的に改善した。この FINI の各ドメインの改善は、患者内の臨床的に意味のある変化の閾値を超えただけでなく、正常範囲に達した。また、NT1 患者におけるこれらの改善は、症状に対する不安の軽減に加え、日常生活を楽しむこと、仕事を遂行すること、社会的イベントに参加すること、及び人間関係を維持すること等の能力が向上したことを反映している。NT1 患者は、社会的偏見を避けるため、又はカタプレキシーの誘発を抑えるために社会的活動を控える傾向にあることを踏まえると、これらの改善は特に大きな意味を持つ。

他の評価指標と同様に、oveporexton は一般的な QOL の評価指標である SF-36 の精神的及び身体的コンポーネントサマリースコアについても改善を示した。NT1 で特に低下がみられる SF-36 の精神的コンポーネントサマリースコアは、不安や抑うつ、感情的問題による日常役割制限、活力、社会生活機能等を評価する項目で構成されている。SF-36 の精神的コン

ポーネントサマリースコアは、一般的な QOL の評価指標であり、NT1 に特有の指標ではないこと、並びに oxybate 類及び solriamfetol を含む既承認薬はこのスコアに対して統計学的に有意な効果をこれまでに示していないことを考慮すると、oveporexton 群において当該スコアの平均値が正常範囲に達し、大きな改善をもたらしたことは特記すべき知見である。SF-36 の身体的コンポーネントサマリースコアについても、oveporexton は臨床的に重要な改善を示し、oveporexton 群の平均値は正常範囲（45 以上）の下限付近から更に上昇し、この結果は被験者の身体活動の制限が軽減したことを反映している。さらに、TSQM の評価指標において、oveporexton の治療効果及び治療満足度の高さが示され、この結果は第 2 相試験及び第 3 相試験における試験の中止割合が低く、LTE 試験への移行例の割合が高かったことを裏づけるものであった。

2.5.6.3.8 曝露量と有効性の関係

NT1 患者を対象とした有効性の曝露－反応解析では、主な有効性評価項目である MWT による睡眠潜時及び ESS 合計スコア（EDS の指標）並びに WCR（カタプレキシーの指標）のすべてにおいて、oveporexton の用量／曝露量との関連及び速やかな効果の発現が認められた。この解析結果により、第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験、評価した用法及び用量：1 mg BID 及び 2 mg BID）でのこれらの評価項目における臨床的に意味のある改善が裏づけられた。

2.5.6.4 リスク

青年期（16～17 歳）及び成人の NT1 患者における oveporexton の安全性及び忍容性プロファイルは良好であった。臨床試験において、oveporexton に関する安全性上の重大な懸念は認められなかった。非臨床及び臨床データより、oveporexton の薬理作用（on-target 作用）に関連する以下 3 つのリスクが特定された。

- 不眠症
- 尿関連事象
- 血圧上昇及び心拍数増加

また、他の OX2R 作動薬である firazorexton（TAK-994）で肝毒性が認められたことから、AESI に肝機能検査値上昇を含めた。これらを含む oveporexton のリスクについて、以下に要約する。

2.5.6.4.1 不眠症

<u>不眠症は一過性で忍容性は良好であり、日中の活動に問題となる影響は及ぼさなかった</u>

Oveporexton の作用機序を踏まえ、不眠症は oveporexton の薬理作用に起因するものと想定される。不眠症は、臨床試験における通常の有害事象報告の中で体系的に収集され、NT1 患者を対象としたすべての臨床試験で高頻度にみられた有害事象の 1 つであった。不眠症の多くは軽度又は中等度と判定され、治験中止に至った事象又は治療を要した事象はほとんどみられなかった。

NT1 患者を対象としたプラセボ対照試験では、oveporexton 投与時に発現した不眠症のほとんどは投与開始後 2 日以内に発現し、7 日以内に回復した事象が多かった。不眠症からの回復は、総睡眠時間、入眠に要した時間、深睡眠時間等の客観的な nPSG に基づく測定値によって裏づけられ、これらのパラメータに対する大きな影響は認められなかった。不眠症の発現割合には用量依存性が認められ、高用量群ほど高かった。LTE 試験（TAK-861-2003 試験）では、先行試験でほとんどの被験者が既に 8～12 週間の oveporexton の投与を受けており、不眠症の新規発現は少なく、長期安全性について特段の傾向は認められなかった。日中の活動に対する不眠症の影響に関するデータについて、第 3 相試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）及び LTE 試験において追加で収集した。その結果、不眠症を発現した被験者のほとんどは、日中の活動に不眠症の影響はなく、不眠症を煩わしいと感じなかったと報告した。このことは、これらの不眠症は日中の活動に支障をきたす臨床的不眠症とは異なることを示唆しており、また、不眠症による中止割合が低いこと及び患者自身が副作用の発現の観点から評価した TSQM の治療満足度スコアが高かったことからも裏づけられ、その忍容性は良好であることが示された。

部分集団解析の結果、年齢、性別、人種／民族、BMI／体重、高血圧の病歴の有無、OSA の病歴の有無、又は精神疾患の病歴の有無によって、不眠症の発現割合又は発現パターンに臨床的に意味のある違いは示されなかった。

以上より、oveporexton に関連する不眠症は概して一過性であり、また、用量依存的に発現するものの、その忍容性は良好であり、臨床的に重大な影響又は長期的な影響を及ぼすエビデンスは示されなかった。したがって、製造販売後においては通常のリスク最小化活動として添付文書の副作用の項等へ記載し、情報提供及び注意喚起することが適切と考えられた。

2.5.6.4.2 尿関連事象

尿関連事象は一過性で忍容性は良好であり、尿閉のリスクは特定されなかった

尿関連事象は、oveporexton の臨床試験で高頻度にみられた事象の 1 つであり、oveporexton の OX2R 作動作用に関連する尿意切迫及び排尿頻度の増加を反映した薬理作用に起因するものと考えられた（Mignot et al., 2023）。げっ歯類を用いた非臨床試験では、oveporexton は総尿量及び飲水量に影響を及ぼすことなく排尿頻度を増加させることが示された（2.4）。

Oveporexton の臨床試験で高頻度にみられた TEAE は頻尿及び尿意切迫であり、尿失禁の発現は極めて少なかった。NT1 患者を対象としたプラセボ対照試験において、oveporexton 投与時に発現した頻尿及び尿意切迫は、多くの場合、投与開始後 1 週以内に発現し、試験終了時までに回復した。また、その発現に用量依存的な傾向がみられ、高用量群ほど発現割合は高かった。LTE 試験においては、不眠症と同様に尿関連事象の新規発現は少なく、oveporexton の長期投与による新たな安全性上の懸念すべき傾向は認められなかった。尿関連事象はいずれも非重篤であり、そのほとんどは軽度又は中等度と判定され、無治療で回復した。このことは、LTE 試験（TAK-861-2003 試験）における mIPSS の総スコアが概して軽度の範囲内であったことからも裏づけられた。尿関連事象による中止例は極めて少なかった。

部分集団解析の結果、年齢、性別、人種／民族、BMI／体重、高血圧の病歴の有無、OSAの病歴の有無、又は精神疾患の病歴の有無によって、尿関連事象の発現割合又は発現パターンに臨床的に意味のある違いは示されなかった。

NT1 の患者集団では急性又は慢性の尿閉の発現はなく、また、一部の被験者はoveporexton を 24 ヵ月以上の長期にわたり投与を受けた。なお、尿閉の発現がなかったことは、LTE 試験における mIPSS の排尿サブスコアが低く、排尿障害の程度が低かったことからも裏づけられた。また、尿検査でも oveporexton の投与による尿路感染のリスクの増加は認められなかった。

上記の臨床データ及び非臨床データに基づくと、oveporexton 投与により発現した尿関連事象は主に頻尿及び尿意切迫であったことから尿貯留が難しかったことによるものであり、尿閉は発現しないものと考えられた。

以上より、尿関連事象は主に軽度又は中等度と判定され、また、既知の OX2R 作動薬の作用と矛盾しない結果が示され、試験対象集団における忍容性は良好であった。したがって、製造販売後においては通常のリスク最小化活動として添付文書の副作用の項等へ記載し、情報提供及び注意喚起することが適切と考えられた。

2.5.6.4.3 血圧上昇及び心拍数増加

血圧及び心拍数に問題となる変化は認められておらず、長期投与による重篤な心血管イベントの発現リスクは低い

Oveporexton の OX2R 作動薬としての作用は心血管機能に影響を及ぼす可能性があり、血圧上昇及び心拍数増加は oveporexton の薬理作用に起因するものと想定される。この oveporexton 投与の心血管機能に対する影響については、有害事象報告、並びに実施医療機関で測定したバイタルサイン及び自由行動下血圧及び心拍数の各検査データからモニタリングした。

第 3 相試験 2 試験（TAK-861-3001 試験及び TAK-861-3002 試験）を併合した Pivotal Trials Pool から得られた自由行動下での血圧及び心拍数の結果から、oveporexton 1 mg BID 及び 2 mg BID のいずれの用法及び用量においても、血圧及び心拍数の 24 時間平均値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。Oveporexton の各用量群の Week 10 における収縮期血圧及び拡張期血圧の 24 時間平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差はいずれも 2 mmHg 未満であった。また、oveporexton の各用量群の Week 10 における収縮期血圧の 24 時間平均値及び日中平均値について、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差の 95% CI の上限は 3 mmHg を上回ったが、夜間平均値のベースラインからの変化量は 1 mmHg 未満であった。この日中のわずかな血圧上昇は、oveporexton 投与による改善効果としての覚醒レベルの亢進及び活動量の増加と関連している可能性がある。同様に、夜間血圧のわずかな低下は、oveporexton 投与による REM 睡眠調節の改善に伴う夜間の血圧変動パターンの正常化と関連している可能性がある。外れ値の解析では、ほとんどの被験者において収縮期血圧のベースラインからの変化量の 24 時間平均値は 5 mmHg 未満であり、収縮期血圧の上昇に用量依存性は認められておらず、また、10 mmHg 超の上昇がみられた被験者の割合にプラセボと oveporexton の各群間で意味のある差は認められなかった。高血圧の病歴（ベースライン時の収縮期血圧が

130 mmHg 以上若しくは拡張期血圧が 80 mmHg 以上、又は高血圧の既往あり）の有無別の部分集団解析結果においても、高血圧の病歴を有する被験者集団で臨床的に問題となる血圧の変化は認められなかった。また、血圧及び心拍数の解析結果について、実施医療機関での測定と自由行動下での測定に大きな違いは認められておらず、プラセボ対照試験の投与終了時まで及び LTE 試験の投与開始後 6 ヵ月時点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なかった。

NT1 患者を対象とした第 1～3 相のプラセボ対照試験を併合した NT1 PC Pool における血圧上昇及び心拍数増加に関連する TEAE の発現割合は低く、軽度かつ一過性の事象であり、ほとんどの事象は数日以内に回復した。また、12 週の投与期間において、重篤な TEAE はみられなかった。LTE 試験では、1 件の死亡を含む 2 件の重篤な心疾患がみられたが、これらの事象はいずれも重大な心血管系のリスクファクターを有する被験者に発現しており、治験薬と関連なしと判断された。短期及び長期のいずれの臨床試験においても、血圧又は心拍数の変化による中止例はほとんどみられなかった。

以上より、血圧上昇／心拍数増加は投与開始初期に発現する一過性の事象であり、重大な後遺症をもたらすことなく回復した。長期投与期間中に治験薬と関連ありと判断された重篤な心血管系事象はみられなかった。したがって、製造販売後においては通常のリスク最小化活動として添付文書の副作用の項等へ記載し、情報提供及び注意喚起することが適切と考えられた。

2.5.6.4.4 肝機能検査値上昇

Oveporexton 投与による薬物誘発性の肝毒性リスクは認められなかった

他の OX2R 作動薬である firazorexton（TAK-994）で肝毒性が認められたため、oveporexton の臨床試験では肝機能検査値上昇を AESI として定義した。Oveporexton の有効用量での共有結合性の評価を含む包括的な非臨床試験の結果より、oveporexton の肝毒性リスクは低いことが示されているが、臨床試験では潜在的な肝毒性に関連するシグナルを検出するため、肝機能検査を 2 週間ごとに実施した。

Oveporexton の臨床データから、肝毒性に関する安全性上の懸念は特定されていない。最長で 24 ヵ月以上の oveporexton の投与を受けた被験者を含む臨床開発プログラムにおいて、Hy's Law の定義に該当する肝機能検査値の異常又は肝毒性に関連する重篤な TEAE は報告されていない。

NT1 患者を対象としたプラセボ対照試験では、肝機能検査値上昇に関連する TEAE の発現割合は低く、主に軽度で非重篤かつ一過性の ALT、AST 及び GGT の増加であり、これらはいずれも無症候性であった。肝機能検査値上昇による中止例の多くは治験実施計画書で厳格に規定した ALT/AST 増加の中止基準に該当した被験者であり、その例数は少なかった。肝機能検査値の顕著な異常値の発現割合は oveporexton overall 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。Oveporexton overall 群において ALT/AST の顕著な異常値の基準に該当した被験者は 5 例であり、このうち、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。なお、これらの中止例は、いずれも筋肉損傷又は感染症等の他要因を有していた。上記以外の顕著な異常値のほとんどは、臨床的に問題とならないビリルビン増加又は GGT 増加であった。Oveporexton の長期投与を行った LTE 試験（TAK-861-2003 試験）にお

いても、肝機能検査値の顕著な異常値の発現割合は低く、oveporexton 投与に関連する臨床的に問題となる異常値は認められなかった。以上より、肝機能検査値上昇の発現割合に用量依存性は示されておらず、臨床的に意味のある肝機能に関する安全性上の懸念は認められなかった。

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能を有する被験者を対象とした TAK-861-1004 試験では、投与後に肝毒性に関連する TEAE 又は重大な肝機能検査値の変化は認められなかった。Oveporexton の曝露量について、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者で臨床的に意味のある差はなく、oveporexton の代謝に対する肝機能障害の大きな影響はないことが示唆された。

以上より、oveporexton の作用機序、並びに非臨床及び臨床データに基づくと、oveporexton の肝毒性リスクは低く、製造販売後においては通常のリスク最小化活動として添付文書の副作用の項等へ記載し、情報提供及び注意喚起することが適切と考えられた。また、重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していないため、oveporexton の重度の肝機能障害のある患者への投与は禁忌である。

2.5.6.4.5 安全性に関するその他の事項

2.5.6.4.5.1 薬物乱用

Oveporexton は乱用される可能性が低く、依存性を引き起こす可能性もほとんどない

Oveporexton は乱用される可能性が低く、依存性を引き起こす可能性はほとんどないと考えられた。また、これまでに収集したエビデンスから、oveporexton が公衆衛生に及ぼすリスクは低いことが予測される。

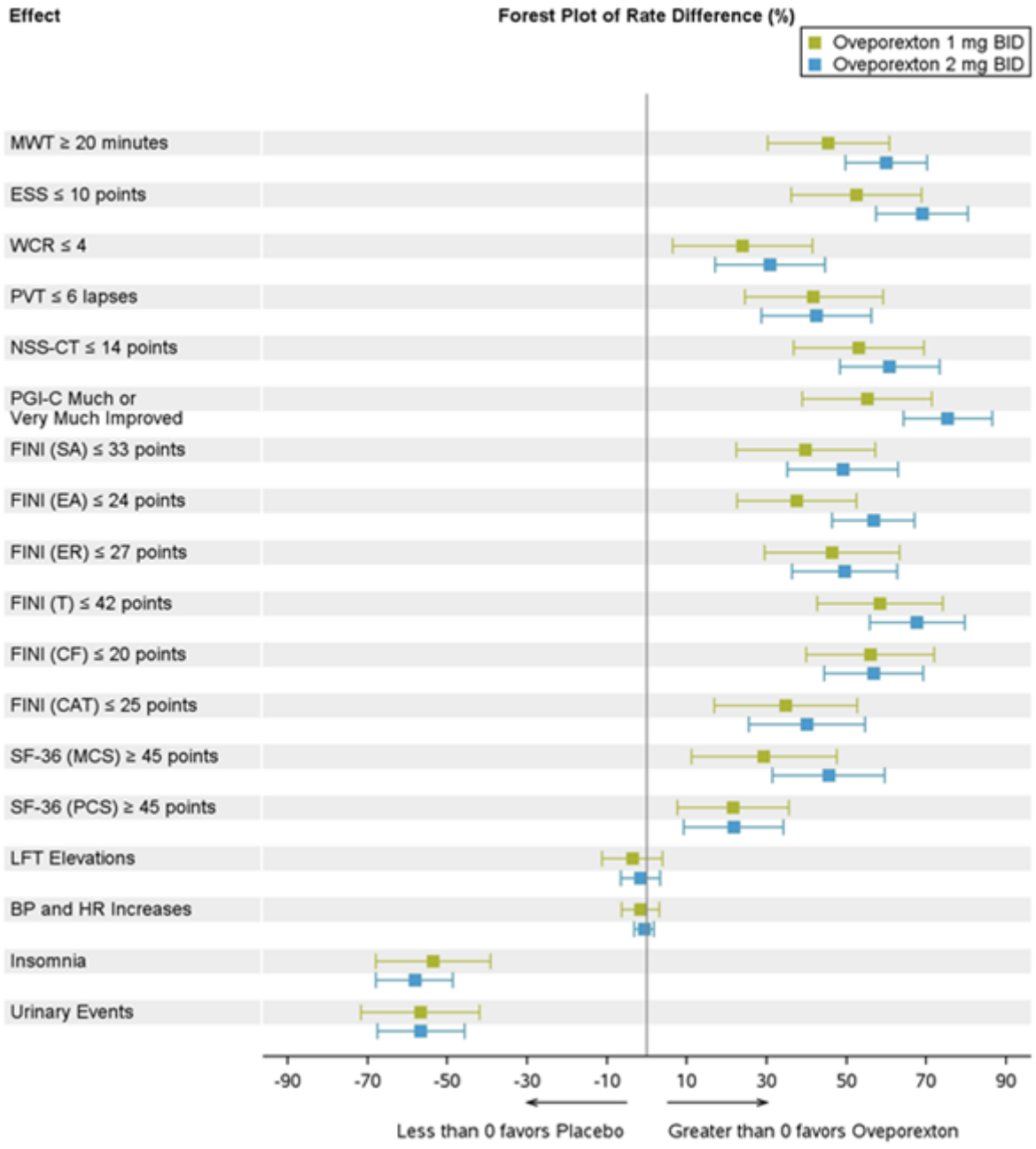
2.5.6.4.5.2 反跳現象

Oveporexton の反跳現象に関するデータは限られている

比較対照試験において、oveporexton の投与中止による影響に関する体系的な評価は行っていない。NT1 患者において oveporexton の投与中止後にみられた有害事象のうち、カタプレキシーの悪化が 4 例に、傾眠が 1 例に認められたが、このデータから oveporexton 投与に関連する反跳現象の有無又は程度について結論を導くことには限界がある。

2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価

現在得られている oveporexton の安全性及び有効性データに基づきベネフィット・リスクを包括的に評価した結果、図 2.5.6.5-1 のフォレストプロットが示すとおり、NT1 患者の治療における oveporexton のベネフィットはリスクを上回ると考えられた。



Note: the thresholds shown for MWT, ESS, PVT, NSS-CT, FINI, and SF-36 refer to normative values.
Source: TAK-861 Benefits and Risks Figure 2.2

図 2.5.6.5-1　Pivotal Trials Pool - ベネフィット・リスクに関連する主な結果のフォレストプロット（Oveporexton vs プラセボ）（最大の解析対象集団）

現在、NT1 には高いアンメットメディカルニーズが存在する。このため、病態生理学的な中枢神経系における OX に直接作用し、広範な NT1 症状を改善する新規治療薬の上市が望まれている。NT1 の主要な症状である EDS、カタプレキシー、認知機能、夜間睡眠障害、睡眠麻痺及び入眠時／出眠時幻覚等は、NT1 患者の機能、QOL 及び人生の全体的な道筋に深刻な悪影響を及ぼす可能性がある（Maski et al., 2017）。現在、これらの症状に対して適切に改善し得る治療法は確立されていない。このため、多剤併用を要する場合が多く、その結果として副作用の負担及び投薬の複雑さをもたらしている。

OX2R 選択的作動薬である oveporexton は、OX を介した神経伝達を回復させることで NT1 の病態生理に直接作用する初の治療薬となり得る。Oveporexton は、その独自の作用機序により、疾患全体を単剤で包括的に治療することを可能とする。一部の既存薬では効果発現までに数週間から数ヵ月を要するのに対し、oveporexton は最速で投与開始初日から十分な効果を示し得る。また、oveporexton の効果は長期間持続し、この特長は慢性疾患の治療において極めて有益である。

NT1 患者を対象とした第 3 相試験では、oveporexton の 1 mg BID 及び 2 mg BID 投与により、評価したすべての NT1 症状及び疾患全般の重症度の改善が認められ、いくつかの症状については正常範囲まで改善し、NT1 患者の機能及び QOL の評価指標についても改善が認められた。このレベルの改善は、現在承認されている NT1 治療薬ではこれまでに認められていない。

多くの被験者において、oveporexton の投与によって日常生活に最も支障をきたす NT1 症状である EDS が正常範囲まで改善し、この改善効果は主観的及び客観的な双方の指標から認められた。同様に、oveporexton はプラセボと比較して臨床的に意味のある WCR の改善を示した。また、oveporexton がカタプレキシーの誘発を避ける行動の減少、カタプレキシーによる身体への影響の軽減、及び社会的活動の向上といった機能的影響を評価する指標においても改善効果を示していることを踏まえると、WCR の改善の程度はさらに重要な意味を持つ。これらの結果を総合すると、oveporexton のカタプレキシーに対する改善効果は十分に強く、その結果、カタプレキシーによる悪影響を受けていた機能が正常範囲まで改善することが示された。

EDS 及びカタプレキシー以外に、oveporexton は認知機能障害及び夜間睡眠障害を含む他の NT1 症状ドメインの改善にも寄与した。認知機能障害は現在の NT1 治療薬では改善が望めない。この状況下において、oveporexton は客観的指標により評価した注意力の正常化、並びに記憶及び実行機能の改善を含め、認知機能障害に対して大きな改善を複数のドメインで示した。これらの改善は、NT1 患者の主観的評価による機能改善にも反映されていた。また、oveporexton 投与により REM 睡眠のタイミング及び REM 睡眠関連症状の正常化、並びに夜間睡眠の改善（主観的評価）が示されたことから、oveporexton は REM 睡眠の調節も改善することが示唆された。NT1 は REM 睡眠の異常によって定義される疾患であるため、これらの結果は oveporexton が NT1 の病態生理に直接作用することを裏づけている。さらに、oveporexton 投与による NT1 症状全般にわたる広範な改善は、ナルコレプシーの機能的影響及び QOL 全般の評価スコアが正常範囲まで改善していることからも明らかなように、患者の生活に大きな影響を与えることが期待される。具体的には、oveporexton による治療例においては、社会活動への復帰、身体活動能力の向上及び情緒面の改善がもたらされる可能性が考えられる。Oveporexton は、正常な日常生活への復帰を望む多くの患者の願いと、個々の症状に対する対症療法ではなく根本的治療を待ち望む患者のニーズを満たす初めての治療薬となり得る（Ortiz et al., 2025）。これらの結果から、社会的孤立化の軽減、学業成績や仕事等の生産性の向上に oveporexton が寄与する可能性がある。Oveporexton がもたらすこのような影響は、社会的交流や人間関係、あるいはキャリア選択の内容次第で人生の道筋が変わり得る時期に特に重要な意味を持つ可能性がある（Davidson et al., 2022; Maski et al., 2017; Schokman et al., 2024）。臨床試験の評価項目で認められた oveporexton の効果が NT1

患者の実際の生活に与える意義を踏まえると、oveporexton は多くの NT1 患者の生活を変革する治療薬となる可能性がある。

これまでのところ、oveporexton の安全性及び忍容性プロファイルは良好であることが示されている。NT1 患者に対して oveporexton を推奨用法・用量である 1 mg BID 及び 2 mg BID で最長 2 年間投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。また、oveporexton を最大 7 mg/日までの用量で投与したときの安全性及び忍容性も良好であった。Oveporexton の投与例でみられた有害事象は、概して非重篤であり、軽度又は中等度の一過性の事象であった。また、oveporexton の安全性評価では、不眠症、尿関連事象、肝機能検査値上昇、並びに血圧上昇及び心拍数増加を oveporexton の AESI として定めて解析した結果、不眠症及び尿関連事象の発現割合はプラセボ投与例と比較して oveporexton 投与例で高かったが、いずれの事象も非重篤であり、その多くは軽度又は中等度の無治療で回復した事象であり、忍容性は良好であった。

第 3 相試験を含む oveporexton の臨床開発プログラム全体で、肝機能検査値の上昇又は血圧及び心拍数の変化に関連する安全性上の懸念は特定されなかった。DILI は報告されておらず、肝機能検査値の上昇のほとんどは他要因を有していた。自由行動下血圧及び心拍数の解析では oveporexton 投与による血圧及び心拍数の変化に臨床的に問題となる傾向は認められず、LTE 試験（TAK-861-2003 試験）では治験薬と関連ありと判断された重篤な心血管系事象は報告されなかった。これらの結果より、oveporexton 投与が肝障害又は重篤な心血管系疾患の発現リスクを高める可能性は示されていないものと考えられた。

さらに、薬物乱用評価に関する非臨床及び臨床データより、oveporexton の乱用の可能性及び依存性のリスクは低いことが示された。したがって、oveporexton の製造販売後においては、添付文書等を用いた通常のリスク最小化活動を実施することで、上記のすべてのリスクに対して十分な管理が可能と考えられた。

Oveporexton は、良好な安全性プロファイルを有する治療選択肢となり得る。中枢神経刺激薬及び oxybate 類等の既存の治療薬には、乱用される可能性、心血管系に対する重大な影響、並びにうつ病及び自殺のリスクの増大など、臨床的に問題となる安全性上の懸念が示されている。一方、oveporexton は臨床的に重要な心電図所見の変化、精神症状の悪化、血圧又は心拍数の臨床的に問題となる変化を示さず、乱用の可能性も低い。このため、既存の治療薬からリスクがより低い oveporexton に切り替えることで、NT1 患者における併存疾患の負担は大幅に軽減され、最終的には NT1 患者の健康状態及び QOL の長期的な改善につながる可能性がある。

結論として、現在得られている oveporexton の安全性及び有効性データに基づきベネフィット・リスクを包括的に評価した結果、oveporexton のベネフィットはリスクを上回ると考えられ、NT1 症状に包括的に作用し、かつ安全性及び忍容性が良好な oveporexton の上市は、NT1 の治療体系及び患者の生活を一変させる可能性がある。

2.5.6.6 参考文献

Abad, V. C. and Guilleminault, C. 2017. New developments in the management of narcolepsy. *Nat Sci Sleep,* 9, 39-57.

Barateau, L., Lopez, R., Chenini, S., Pesenti, C., Rassu, A. L., Jaussent, I., et al. 2020. Depression and suicidal thoughts in untreated and treated narcolepsy: Systematic analysis. *Neurology,* 95(20), e2755-e68.

Black, J. and Houghton, W. C. 2006. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep,* 29(7), 939-46.

Bogan, R., Swick, T., Mamelak, M., Kovacevic-Ristanovic, R., Lai, C., Black, J., et al. 2016. Evaluation of quality of life in patients with narcolepsy treated with sodium oxybate: Use of the 36-Item Short-Form Health Survey in a clinical trial. *Neurol Ther,* 5(2), 203-13.

Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., Elmquist, J. K., Scammell, T., Lee, C., et al. 1999. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. Cell, 98(4), 437-51.

Dahmen, N., Bierbrauer, J. and Kasten, M. 2001. Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,* 251(2), 85-9.

Dauvilliers, Y., Barateau, L., Lopez, R., Rassu, A. L., Chenini, S., Beziat, S., et al. 2020. Narcolepsy severity scale: a reliable tool assessing symptom severity and consequences. *Sleep,* 43(6), zsaa009.

Dauvilliers, Y., Bassetti, C., Lammers, G. J., Arnulf, I., Mayer, G., Rodenbeck, A., et al. 2013. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol,* 12(11), 1068-75.

Dauvilliers, Y., Montplaisir, J., Molinari, N., Carlander, B., Ondze, B., Besset, A., et al. 2001. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology*, 57(11), 2029-33.

Dauvilliers, Y., Neidhart, E., Billiard, M. and Tafti, M. 2002. Sexual dimorphism of the catechol-O-methyltransferase gene in narcolepsy is associated with response to modafinil. *Pharmacogenomics J*, 2(1), 65-8.

Davidson, R. D., Biddle, K., Nassan, M., Scammell, T. E. and Zhou, E. S. 2022. The impact of narcolepsy on social relationships in young adults. *J Clin Sleep Med,* 18(12), 2751-61.

Emsellem, H. A., Thorpy, M. J., Lammers, G. J., Shapiro, C. M., Mayer, G., Plazzi, G., et al. 2020. Measures of functional outcomes, work productivity, and quality of life from a randomized, phase 3 study of solriamfetol in participants with narcolepsy. *Sleep Med,* 67, 128-36.

FDA and ProjectSleep. 2022. *Narcolepsy & Idiopathic Hypersomnia: FDA Patient-Led Listening Session Summary Report* [Online]. United States Food and Drug Administration. [Accessed Report Date: DEC 2022 Public Meeting: 08 AUG 2022].

Finger, B. M., Bourke, A. M., Lammers, G. J., Veauthier, C., Yildizli, M., Müller, S., et al. 2024. Barriers to therapy adherence in narcolepsy. *Sleep Med,* 121, 151-9.

Frauscher, B., Ehrmann, L., Mitterling, T., Gabelia, D., Gschliesser, V., Brandauer, E., et al. 2013. Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and

polysomnographic analysis of 100 patients of the innsbruck narcolepsy cohort. *J Clin Sleep Med,* 9(8), 805-12.

Harel, B. T., Gattuso, J. J., Latzman, R. D., Maruff, P., Scammell, T. E. and Plazzi, G. 2024. The nature and magnitude of cognitive impairment in narcolepsy type 1, narcolepsy type 2, and idiopathic hypersomnia: a meta-analysis. *Sleep Adv*. doi:10.1093/sleepadvances/zpae043.

Ingravallo, F., Gnucci, V., Pizza, F., Vignatelli, L., Govi, A., Dormi, A., et al. 2012. The burden of narcolepsy with cataplexy: how disease history and clinical features influence socio-economic outcomes. *Sleep Med*, 13(10), 1293-300.

International Xyrem Study Group. 2005. A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *J Clin Sleep Med,* 1(4), 391-7.

Jennum, P., Knudsen, S. and Kjellberg, J. 2009. The economic consequences of narcolepsy. *J Clin Sleep Med,* 5(3), 240-5.

Johns, M. and Hocking, B. 1997. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep,* 20(10), 844-9.

Kallweit, U., Schmidt, M. and Bassetti, C. L. 2017. Patient-reported measures of narcolepsy: The need for better assessment. *J Clin Sleep Med*, 13(5), 737-44.

Kovalská, P., Kemlink, D., Nevšímalová, S., Maurovich Horvat, E., Jarolímová, E., Topinková, E., et al. 2016. Narcolepsy with cataplexy in patients aged over 60 years: a case-control study. *Sleep Med, 26,* 79-84.

Krahn, L. E., Arand, D. L., Avidan, A. Y., Davila, D. G., DeBassio, W. A., Ruoff, C. M., et al. 2021. Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med,* 17(12), 2489-98.

Leu-Semenescu, S., De Cock, V. C., Le Masson, V. D., Debs, R., Lavault, S., Roze, E., et al. 2011. Hallucinations in narcolepsy with and without cataplexy: contrasts with Parkinson's disease. *Sleep Med,* 12(5), 497-504.

Li, C., Xie, L., Shang, S., Dong, X., Zhang, J., Gao, Y., et al. 2023. The impact of symptom severity on health-related quality of life in people with narcolepsy type 1. *Behav Sleep Med,* 21(1), 13-21.

Lividini, A., Pizza, F., Filardi, M., Vandi, S., Ingravallo, F., Antelmi, E., et al. 2021. Narcolepsy type 1 features across the life span: age impact on clinical and polysomnographic phenotype. *J Clin Sleep Med,* 17(7), 1363-70.

Luca, G., Haba-Rubio, J., Dauvilliers, Y., Lammers, G. J., Overeem, S., Donjacour, C. E., et al. 2013. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res,* 22(5), 482-95.

Mahoney, C. E., Cogswell, A., Koralnik, I. J. and Scammell, T. E. 2019. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci,* 20(2), 83-93.

Maski, K., Pfeiffer, K., Brod, M., Latzman, R., Bermingham, S., Maruff, P., et al. 2025. Characterizing patient-reported cognitive symptoms and their impact on daily life in narcolepsy type 1 (0811). *Sleep,* 48(Supplement_1), A351-2.

Maski, K., Steinhart, E., Williams, D., Scammell, T., Flygare, J., McCleary, K., et al. 2017. Listening to the patient voice in narcolepsy: diagnostic delay, disease burden, and treatment efficacy. *J Clin Sleep Med,* 13(3), 419-25.

Maski, K., Trotti, L. M., Kotagal, S., Robert Auger, R., Swick, T. J., Rowley, J. A., et al. 2021. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med,* 17(9), 1895-945.

McCall, C. A. and Watson, N. F. 2020. Therapeutic Strategies for Mitigating Driving Risk in Patients with Narcolepsy. *Ther Clin Risk Manag,* 16, 1099-108.

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* [Online]. doi:10.1093/sleep/zsad049.

Morgenthaler, T. I., Lee-Chiong, T., Alessi, C., Friedman, L., Aurora, R. N., Boehlecke, B., et al. 2007b. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep,* 30(11), 1445-59.

Moresco, M., Riccardi, L. N., Pizza, F., Zenesini, C., Caporali, L., Plazzi, G., et al. 2016. Pharmacogenetics and treatment response in narcolepsy type 1: Relevance of the polymorphisms of the drug transporter gene ABCB1. *Clin Neuropharmacol,* 39(1), 18-23.

Ohayon, M. M., Black, J., Lai, C., Eller, M., Guinta, D. and Bhattacharyya, A. 2014. Increased mortality in narcolepsy. *Sleep,* 37(3), 439-44.

Ortiz, L. E., Morse, A. M., Krahn, L., Lavender, M., Horsnell, M., Cronin, D., et al. 2025. A Survey of People Living with Narcolepsy in the USA: Path to Diagnosis, Quality of Life, and Treatment Landscape from the Patient's Perspective. *CNS Drugs,* 39(Suppl 1), 23-36.

Pisko, J., Pastorek, L., Buskova, J., Sonka, K. and Nevsimalova, S. 2014. Nightmares in narcolepsy: underinvestigated symptom? *Sleep Med,* 15(8), 967-72.

Plazzi, G., Ruoff, C., Lecendreux, M., Dauvilliers, Y., Rosen, C. L., Black, J., et al. 2018. Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation. *Lancet Child Adolesc Health,* 2(7), 483-94.

Plazzi, G., Serra, L. and Ferri, R. 2008. Nocturnal aspects of narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med Rev,* 12(2), 109-28.

Provigil (modafinil) 2015. Full Prescribing Information. North Wales, PA: Teva Pharmaceuticals USA, Inc.

Schokman, A., Cheung, J., Milton, A., Naehrig, D., Thornton, N., Bin, Y. S., et al. 2024. Making sense of narcolepsy: A qualitative exploration of how persons with narcolepsy perceive symptoms and their illness experience. *Sleep Med,* 116, 62-70.

Schwartz, J. R., Nelson, M. T., Schwartz, E. R. and Hughes, R. J. 2004. Effects of modafinil on wakefulness and executive function in patients with narcolepsy experiencing late-day sleepiness. *Clin Neuropharmacol,* 27(2), 74-9.

Sunosi (solriamfetol) 2023. Full Prescribing Information. New York, NY: Axsome Therapeutics, Inc.

Szakacs, Z., Dauvilliers, Y., Mikhaylov, V., Poverennova, I., Krylov, S., Jankovic, S., et al. 2017. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol,* 16(3), 200-7.

Tadrous, R., O'Rourke, D., Mockler, D. and Broderick, J. 2021. Health-related quality of life in narcolepsy: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* [Online]. doi:10.1111/jsr.13383.

Thorpy, M. J. and Dauvilliers, Y. 2015. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep Med,* 16(1), 9-18.

US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. 1998. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. *Ann Neurol,* 43(1), 88-97.

US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. 2000. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology,* 54(5), 1166-75.

US Xyrem Multicenter Study Group. 2002. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep,* 25(1), 42-9.

van Schie, M. K., Werth, E., Lammers, G. J., Overeem, S., Baumann, C. R. and Fronczek, R. 2016. Improved vigilance after sodium oxybate treatment in narcolepsy: a comparison between in-field and in-laboratory measurements. *J Sleep Res,* 25(4), 486-96.

Wakix (pitolisant) 2024. Full Prescribing Information. Plymouth Meeting, PA: Harmony Biosciences, LLC.

Wamsley, E., Donjacour, C. E., Scammell, T. E., Lammers, G. J. and Stickgold, R. 2014. Delusional confusion of dreaming and reality in narcolepsy. *Sleep,* 37(2), 419-22.

Xyrem (sodium oxybate) oral solution; CIII 2023. Full Prescribing Information. Palo Alto, CA: Jazz Pharmaceuticals, Inc.

日本睡眠学会．ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン．2026 年 1 月 16 日閲覧．https://jssr.jp/files/guideline/narcolepsy.pdf.（添付なし）

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.6 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.4 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載

2.5.8 付録

2.5.8.1 承認済み及び適応外使用のナルコレプシー治療薬

Medication/MOA/Dosage	US/EU/China/Japan Approval in Narcolepsy	Common AEs	Boxed Warning/ Warning and Precautions (USPI)
EDS and Cataplexy			
Sodium oxybate (Xyrem®, Lumryz®) (Xyrem (sodium oxybate) oral solution; CIII 2023)/ Calcium, magnesium, potassium, and sodium oxybates (Xywav®) (XYWAV (calcium; magnesium; potassium; and sodium oxybates) Oral Solution CIII 2023) MOA: Thought to act as $GABA_b$ receptor agonists Dosage: Recommended dose range: 6-9 g/night	· FDA: EDS, cataplexy · EMA: Narcolepsy with cataplexy	Incidence ≥5% and at least 2x the incidence with placebo: · Nausea · Headache · Anxiety · Insomnia · Decreased appetite · Hyperhidrosis · Vomiting · Diarrhea · Dry mouth · Parasomnia · Somnolence · Fatigue · Tremor	Boxed warning for: · CNS depression · Abuse/misuse Controlled substance III Warning and Precautions: · CNS Depression · Abuse/misuse · Respiratory depression and sleep-disordered breathing · Depression/ suicidality · Behavioral or Psychiatric adverse reactions · Parasomnias · Use in patients sensitive to high sodium intake
Pitolisant (Wakix®) (Wakix (pitolisant) 2024) MOA: · H_3-receptor antagonist/inverse agonist · Increases histamine synthesis and release Dosage: 8.9-35.6 mg/day QD	· FDA: EDS in patients with narcolepsy; Cataplexy with narcolepsy · EMA: Narcolepsy with or without cataplexy, China: EDS and cataplexy	Incidence ≥5% and greater than incidence with placebo: · Insomnia · Nausea · Anxiety	Boxed Warning: Not scheduled Warning and Precautions: QT interval prolongation Monitor patients with hepatic or renal impairment for increased QTc

2.5.8.1 承認済み及び適応外使用のナルコレプシー治療薬（続き）

Medication/MOA/Dosage	US/EU/China/Japan Approval in Narcolepsy	Common AEs	Boxed Warning/ Warning and Precautions (USPI)
EDS			
Dextroamphetamine sulfate (Dexedrine®) (Dexedrine (dextroamphetamine sulfate) 2023)(or other amphetamines) MOA: · DAT inhibitors · DAT-mediated reverse transport · Inhibit DA reuptake · Increase DA release Dosage:5-60 mg per day in divided doses	· FDA: General narcolepsy · Some EU countries: Narcolepsy	Incidence ≥5% and greater than incidence with placebo: · Dry mouth · Loss of appetite · Insomnia · Headache · Weight loss · Nausea · Anxiety · Agitation · Dizziness · Tachycardia · Diarrhea · Asthenia · UTI	Boxed warning for: · Abuse/misuse · Addiction Controlled substance schedule II Warning and Precautions: · Abuse · Misuse · Addiction · Risk to patients with serious cardiac disease · Increased BP and HR · Psychiatric adverse reactions · Peripheral vasculopathy/Raynaud's phenomenon · Serotonin Syndrome · Worsening of Tourette's syndrome

2.5.8.1 承認済み及び適応外使用のナルコレプシー治療薬（続き）

Medication/MOA/Dosage	US/EU/China/Japan Approval in Narcolepsy	Common AEs	Boxed Warning/ Warning and Precautions (USPI)
Methylphenidate (Ritalin®, Concerta®) (Ritalin (methylphenidate hydrochloride) 2025)(or other dopamine antagonists) MOA: · DAT inhibitors · Inhibit DA reuptake Dosage: 20-30 mg/day Japan 20-60 mg/day QD or BID	· FDA: General narcolepsy · Some EU countries (IR only): Narcolepsy · China: Off-label use for EDS · Japan (IR only): Narcolepsy	· Nervousness · Insomnia · Hypersensitivity · Anorexia · Nausea · Dizziness · Palpitations · Headache · Dyskinesia · Drowsiness · BP · Pulse changes · Tachycardia · Angina · Cardiac arrhythmia · Abdominal pain · Weight loss	Boxed warning for abuse and dependence Controlled substance schedule II Warning and Precautions: · Abuse, misuse and addiction · Serious cardiac disease · Increased BP and HR · Exacerbation of pre-existing psychosis · Induction of manic episode in patients with bipolar disorder · New psychotic or manic symptoms · Priapism · Peripheral vasculopathy, including Raynaud's phenomenon · Long-Term suppression of growth in pediatric patients · Acute angle closure glaucoma · Increased intraocular pressure and glaucoma · Motor and verbal tics and worsening of Tourette's syndrome
Modafinil (Provigil®) (Provigil (modafinil) 2015)(or other WPA) MOA: · Weak DAT inhibitor · Inhibits DA reuptake Dosage: FDA: 200 mg once daily in the morning EMA:200-400 mg as single dose or 2 divided doses (morning, noon) PMDA: 200 mg once daily in the morning, maximum dose: 300 mg	· FDA: EDS · EU: EDS · China: Off-label use for EDS · Japan: EDS	Incidence ≥5%: · Headache · Nausea · Nervousness · Rhinitis · Diarrhea · Back pain · Anxiety · Insomnia · Dizziness · Dyspepsia	Controlled substance schedule IV Warning and Precautions: · Serious rash including Stevens-Johnson's syndrome · Angioedema and anaphylaxis reactions · Multi-organ hypersensitivity reactions · Persistent sleepiness · Effects on ability to drive and use machinery · Cardiovascular events · Psychiatric symptoms

2.5.8.1 承認済み及び適応外使用のナルコレプシー治療薬（続き）

Medication/MOA/Dosage	**US/EU/China/Japan Approval in Narcolepsy**	**Common AEs**	**Boxed Warning/ Warning and Precautions (USPI)**
Pemoline (Betanamin®) in Japan only MOA: · DAT inhibitor Dosage: 20-200 mg, 2 divided doses (after breakfast and lunch)	· EDS	Incidence ≥5%: · Insomnia · Thirst	N/A (Pemoline was discontinued in the US due to liver toxicity risk) Warning and Precautions: N/A (Pemoline was discontinued in the US due to liver toxicity risk)
Armodafinil (Nuvigil®) (Nuvigil (armodafinil) Tablets For Oral Use C-IV 2017) (other WPA) MOA: · Weak DAT inhibitor · Inhibits DA reuptake Dosage: 150-250 mg once daily in the morning	· FDA: EDS; narcolepsy · EU: Not approved	Incidence ≥5%: · Headache · Nausea · Dizziness · Insomnia	Controlled substance schedule IV Warning and Precautions: · Serious rash including Stevens-Johnson's syndrome · DRESS/multi-organ failure · Hypersensitivity reactions · Angioedema and anaphylaxis reactions · Persistent sleepiness · Psychiatric symptoms · Known cardiovascular disease: consider increased monitoring
Solriamfetol (Sunosi®) (Sunosi (solriamfetol) 2023) (or other monoamine reuptake inhibitor) MOA: DAT and NET inhibitor Inhibits DA and NE reuptake Dosage: 75-150 mg	· FDA: EDS General narcolepsy · EMA: EDS associated with narcolepsy or OSA	Incidence ≥5% and >placebo: · Headache, · Nausea, · Decreased appetite · Anxiety · Insomnia	Controlled substance schedule IV Warning and Precautions: · BP and HR increase · Psychiatric symptoms

2.5.8.1 承認済み及び適応外使用のナルコレプシー治療薬（続き）

Medication/MOA/Dosage	US/EU/China/Japan Approval in Narcolepsy	Common AEs	Boxed Warning/ Warning and Precautions (USPI)
Cataplexy			
Venlafaxine (Effexor XR®) (Effexor XR (venlafaxine) 2023) (or other SNRI) MOA: Inhibits 5-HT and NE reuptake Dosage: Target dose: 75 mg/day	FDA/EU/China: Off-label use (mainly for cataplexy)	Incidence 5% and at least 2 the incidence with placebo: · Nausea · Somnolence · Dry mouth · Sweating · Abnormal ejaculation · Anorexia · Constipation · Erectile dysfunction · Libido decreased	Boxed warning: Suicidality Not scheduled Warning and Precautions: · Abrupt withdrawal may cause a cataplexy rebound · Anticholinergic effects · Suicide risk · Screening patients for bipolar disorder · Serotonin syndrome · Sustained hypertension · Anxiety and Insomnia · Changes in weight, height and appetite · Hyponatremia · Seizures · Abnormal bleeding · Interstitial lung disease and eosinophilic pneumonia · Use in patients with concomitant illness that could affect hemodynamic responses or metabolism should be monitored

2.5.8.1 承認済み及び適応外使用のナルコレプシー治療薬（続き）

Medication/MOA/Dosage	US/EU/China/Japan Approval in Narcolepsy	Common AEs	Boxed Warning/ Warning and Precautions (USPI)
Atomoxetine (Strattera®) (Strattera (atomoxetine) 2022) (NE inhibitor) MOA: Inhibits NE uptake Dosage: Target dose: 80 mg/day	FDA/EU/China: Off-label use (mainly for cataplexy)	Incidence 5% and at least 2 the incidence with placebo (in adults): · Constipation · Dry mouth · Nausea · Decreased appetite · Dizziness · Erectile dysfunction · Urinary hesitation	Boxed warning: Suicidal ideation in children and adolescents Not scheduled Warning and Precautions: · Suicidal ideation · Severe liver injury · Serious cardiovascular events · Effects on BP and HR · Emergence of new psychotic or manic symptoms · Bipolar disorder · Aggressive behavior or hostility · Allergic events · Effects on urine outflow from the bladder · Priapism · Effect on growth · Laboratory tests · Concomitant use of potent CYP2D6 inhibitors or use in patients who are known to be CYP2D6 poor metabolizers
Reboxetine (Edronax®) (Edronax (reboxetine) 2024)[1] MOA: Selectively inhibits NE uptake Dosage: Recommended dose: 4 mg BID	FDA/EU/China: Off-label use (mainly for EDS and cataplexy) Not available in US and EU – available in China only	Incidence ≥10%: · Constipation · Dizziness · Dry mouth · Hyperhidrosis · Insomnia · Nausea	Boxed Warning: Not scheduled Warning and Precautions: · Suicide behavior in children and adolescents · Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening · Serotonin syndrome

[1] Not approved in the US. Used SmPC.

2.5.8.1 承認済み及び適応外使用のナルコレプシー治療薬（続き）

Medication/MOA/Dosage	US/EU/China/Japan Approval in Narcolepsy	Common AEs	Boxed Warning/ Warning and Precautions (USPI)
Clomipramine (Anafranil®) (Anafranil (clomipramine hydrochloride) 2019) (or other TCA) MOA: Monoamine (5-HT, NE, DA) reuptake inhibitor Dosage: Variable Japan: 10-75 mg, divided 1-3 times/day	FDA/China: Off-label use (mainly for cataplexy) Some EU countries: adjunctive treatment for cataplexy associated with narcolepsy Japan: approved for cataplexy associated with narcolepsy	Many adverse effects. Drug discontinuation may cause rebound cataplexy	Boxed warning: Suicidality and antidepressant drugs Not scheduled Warning and Precautions: · Suicide risk · Bipolar disorder · Serotonin syndrome · Angle closure glaucoma · Seizures · DRESS · Suicide · Cardiovascular effects · Psychosis, confusion, other neuropsychiatric phenomena · Mania, hypomania · Hepatic changes · Hematologic changes · Hyperthermia · Neuroleptic malignant syndrome · Sexual dysfunction · Hyponatremia · Weight changes · Electroconvulsive therapy

Abbreviations: BID: twice daily; BP: blood pressure; CNS: central nervous system; CYP: cytochrome P450; DA: dopamine; DAT: dopamine transporter; DRESS: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; EDS: excessive daytime sleepiness; EMA: European Medicines Agency; EU: European Union; FDA: Food and Drug Administration; GABAb: G-protein coupled receptors for gamma-aminobutyric acid type b; HR: heart rate; 5-HT: 5-hydroxytriptamine; IR: immediate release; MOA: mode of action; N/A: not applicable; NE: norepinephrine; NET: norepinephrine reuptake inhibitor; OSA: obstructive sleep apnea; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; QD: once daily; QTc: QT interval corrected for heart rate; SNRI: serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor; TCA: tricyclic antidepressant; US: United States; UTI: urinary tract infection; WPA: wakefulness-promoting agent; XR: extended release.

2.5.8.2 各地域で推奨される NT1 治療の概要

Treatment	US [a]	EU [b]	China [c]	Japan [d]
EDS and Cataplexy	**First-line**: Sodium oxybate, pitolisant **Second-line**: Dextroamphetamine	**First-line**: Monotherapy: Sodium oxybate, pitolisant Combination treatments: Venlafaxine/clomipramine + first line WPA or Sodium oxybate and first line WPA **Second-line**: Change to combination therapy: exchange Sodium oxybate to venlafaxine/clomipramine (or vice versa) or venlafaxine/clomipramine for another antidepressant or sodium oxybate, venlafaxine/clomipramine + first line WPA	None	None
EDS	**First-line**: Sodium oxybate, pitolisant, modafinil, solriamfetol **Second-line**: Armodafinil, dextroamphetamine, methylphenidate	**First-line**: Pitolisant, modafinil, solriamfetol **Second-line**: Monotherapy: Sodium oxybate, methylphenidate, amphetamines Combination therapy: Pitolisant + modafinil or solriamfetol Sodium oxybate + any WPA (modafinil, solriamfetol, pitolisant, methylphenidate, amphetamine)	**First-line**: Sodium oxybate, pitolisant, modafinil, solriamfetol, mazindol **Second-line**: Methylphenidate	Modafinil, methylphenidate, pemoline
Cataplexy	**First-line**: Sodium oxybate, pitolisant **Second-line**: Dextroamphetamine	None	**First-line**: Sodium oxybate, pitolisant Venlafaxine, clomipramine, paroxetine, reboxetine, mazindol	Clomipramine

Abbreviations: EDS: excessive daytime sleepiness; EU: European Union; NT1: narcolepsy type 1; US: United States; WPA: wakefulness promoting agent.

Source: a. (Maski et al. 2021); b. (Bassetti et al. 2021); c. (Chinese Society of Sleep Disorders and Wang 2022); d. (Japanese Society of Neurological Therapeutics 2017)